



CONSULTANCY ASSIGNMENT

Pharmaceutical regulation mechanisms II



**Global Alliance
for Health
and Social Compact**

Objectives covered

Elaboration of methods for containment Universal Health Care State Program's (UHC program) and other state health programs' expenses

CONSULTANCY ASSIGNMENT

According to the Agreement of State Procurement of Advisory Services between Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia and Global Alliance for Health and Social Compact, dated 07 April 2015

INTERMEDIATE REPORT

Objectives covered	Elaboration of the development strategy of health system (including pharmaceutical field) regulation mechanisms and its implementation plan
Implementation	Global Alliance for Health and Social Compact
Date of report	December 14, 2015



Global Alliance
for Health
and Social Compact

For further information on this report and the project please contact:

Global Alliance for Health and Social Compact

22 Billet Street Taunton, Somerset TA1 3NG
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland

UK Tel / +441823321177

UK Fax / +441823423400

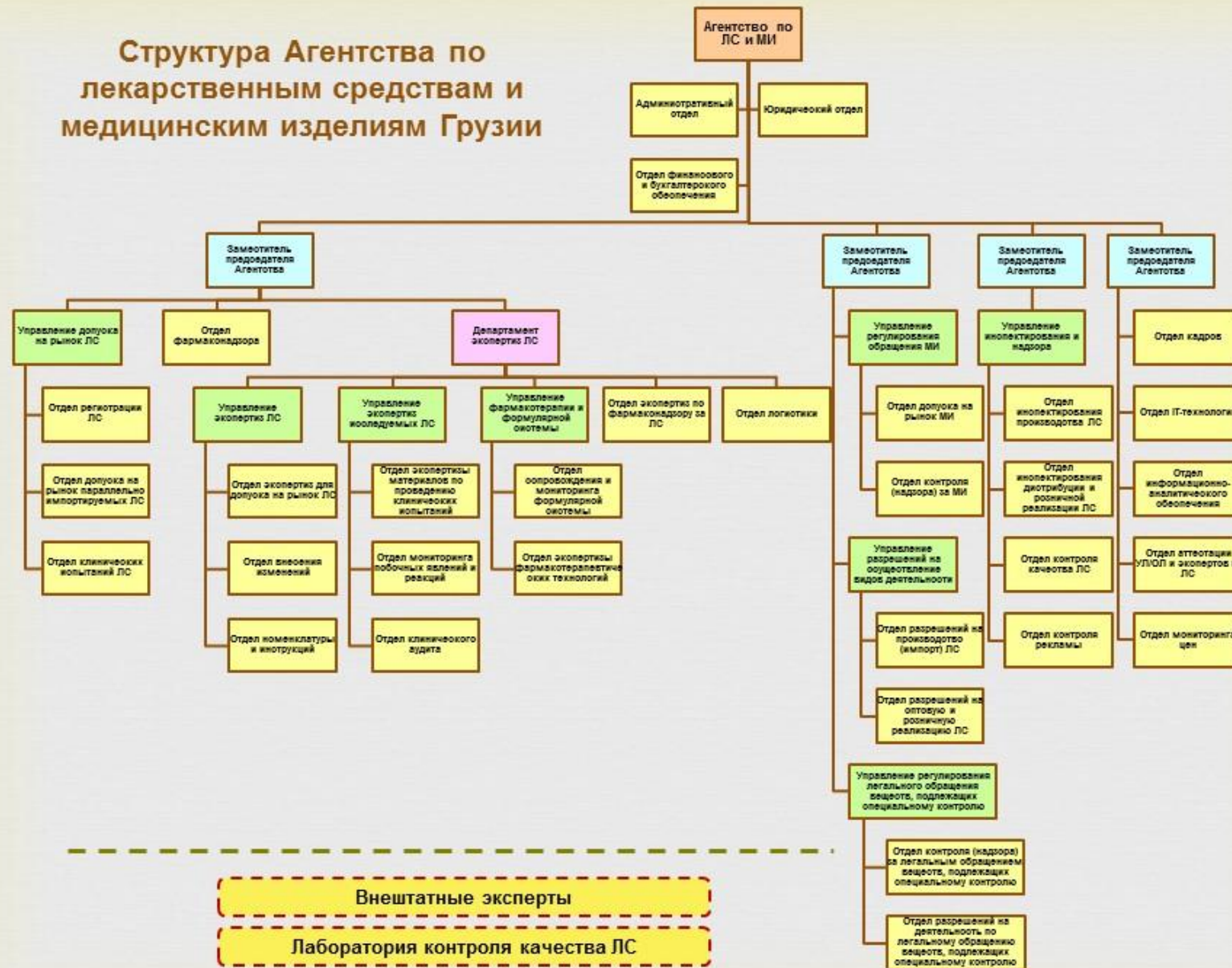
E-mail: office@gahsc.net

Dr. Tatiana Paduraru

Содержание

Об Агентстве по лекарственным средствам и медицинским изделиям.....	6
Положение об Агентстве по лекарственным средствам и медицинским изделиям.....	7
Порядок публикации информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств.....	24
О лекарственных средствах.....	53
Правила надлежащей дистрибуции.....	660
Правила надлежащих клинических испытаний.....	683
Правила надлежащего производства лекарственных средств.....	762
Правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice).....	999
Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении разрешительных условий осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.....	1063
Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении разрешительных условий осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств.....	1135
Разрешительные условия осуществления деятельности по производству лекарственных средств.....	1229
Руководство по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств.....	1365
Об утверждении перечня вспомогательных веществ	1441
Об утверждении структуры аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, и инструкции по ее составлению.....	1480
О медицинских изделиях.....	1505
О внесении изменений в некоторые законы Грузии.....	1615
Об утверждении Технического регламента о медицинских изделиях.....	1640
Об утверждении Технического регламента о медицинских изделиях для диагностики in vitro...	1711
Технический регламент об активных имплантируемых медицинских изделиях.....	1755

Структура Агентства по лекарственным средствам и медицинским изделиям Грузии



ПОЛОЖЕНИЕ

об Агентстве по лекарственным средствам и медицинским изделиям

Статья 1. Общие положения

1. Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям является юридическим лицом публичного права (далее – Агентство), созданным в соответствии с законами Грузии «О лекарственных средствах», «О медицинских изделиях», «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи» и подпунктом «в» пункта 2 статьи 5 Закона Грузии «О юридическом лице публичного права», и осуществляет функции по реализации государственной политики в сферах обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

2. В своей деятельности Агентство руководствуется Конституцией Грузии, законами Грузии, нормативно-правовыми актами Правительства Грузии, Указами Президента Грузии, приказами Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии, индивидуальными административно-правовыми актами руководителя Агентства, данным Положением и другими нормативно-правовыми актами Грузии.

3. Агентство подотчетно Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии (далее – Министерство) в пределах и порядке, установленных законодательством Грузии и данным Положением.

4. Агентство для выполнения поставленных перед ним задач и возложенных на него функций имеет право от собственного имени заключать сделки, выступать стороной в суде и в отношениях с третьими лицами.

5. Агентство имеет печать с изображением государственного герба Грузии и названием Агентства, самостоятельный баланс, счет в казначействе и банковском учреждении, эмблему и другие реквизиты юридического лица.

6. Юридический адрес Агентства: г. Тбилиси, ул....

Статья 2. Сфера деятельности, основные задачи и функции Агентства

1. Основными задачами Агентства являются:

реализация в пределах своей компетенции государственной политики в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

регулирование обращения лекарственных средств, которые поступают на рынок Грузии;

регулирование легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

регулирование обращения медицинских изделий, поступающих на рынок Грузии;

осуществление государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий;

осуществление государственного контроля (надзора) в сфере легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

другие задачи, определенные законодательством Грузии.

2. При выполнении своих задач Агентство осуществляет следующие функции:

1) государственная регистрация лекарственных средств в Грузии и выдача торговых лицензий на лекарственные средства;

2) выдача параллельных торговых лицензий на лекарственные средства;

3) ведение ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств в Грузии, включая лекарственных средств, на которые выданы параллельные торговые лицензии, обеспечение его публичности;

4) выдача разрешений на ввоз незарегистрированных лекарственных средств на территорию Грузии в соответствии с законодательством Грузии;

5) согласование проведения клинических испытаний лекарственных средств;

6) выдача разрешений на осуществление деятельности по производству (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту лекарственных средств), оптовой реализации (дистрибуции), розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки);

7) выдача разрешений на осуществление деятельности по производству лекарственных средств, подлежащих специальному контролю (в числе производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ, подлежащих специальному контролю), оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, розничной реализации лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

8) ведение реестра разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, предусмотренных законодательством Грузии;

9) сертификация юридических лиц, филиалов (представительств) иностранных юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и систем их качества (независимо от их местонахождения) на соответствие международным требованиям, направленным на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, которые находятся в обращении на рынке Грузии (включая соответствие требованиям GMP, GMP API, GDP, GDP API, GLP, GCP, GVP);

10) проведение экспертизы в сфере обращения лекарственных средств;

11) аттестация экспертов в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных законодательством Грузии;

12) аттестация лабораторий по контролю качества лекарственных средств;

13) аттестация уполномоченных (QP)/ответственных (RP) лиц в сфере обращения лекарственных средств;

14) ведение реестра уполномоченных (QP)/ответственных лиц (RP) в сфере обращения лекарственных средств;

15) согласование рекламы и контроль за рекламой лекарственных средств в Грузии;

16) осуществление фармаконадзора за лекарственными средствами, размещенными на рынке Грузии, включая создание и ведение электронной базы данных о побочных реакциях лекарственных средств;

17) выполнение требований, предусмотренных международными договорами и соглашениями, заключенными в области легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

18) выдача документов о предварительном соглашении для импорта и/или экспорта веществ, подлежащих специальному контролю;

19) осуществление контроля (надзора) за легальным обращением наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, в порядке и пределах, установленных законодательством Грузии;

20) осуществление в порядке, установленном законодательством Грузии, контроля за соблюдением разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств, а также в сфере легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

21) разработка ежегодной потребности Грузии в наркотических средствах, психотропных веществах и прекурсорах с целью представления Международному комитету Организации Объединенных Наций по контролю за наркотиками и, в пределах утвержденных потребностей, установление контроля за импортом и экспортом этих веществ;

22) надзор за исполнением технических регламентов в сфере обращения медицинских изделий;

23) подготовка ходатайств Министерству по назначению органов по оценке соответствия медицинских изделий;

24) внесение медицинских изделий в реестр медицинских изделий и уполномоченных представителей производителя в Грузии;

25) ведение реестра медицинских изделий и уполномоченных представителей производителя в Грузии;

26) выдача разрешений на ввоз незарегистрированных медицинских изделий на территорию Грузии в соответствии с законодательством Грузии;

27) согласование проведения клинических исследований медицинских изделий;

28) осуществление технического регулирования в сфере обращения медицинских изделий;

29) контроль за соблюдением условий реализации медицинских изделий;

30) осуществление рыночного надзора за медицинскими изделиями, размещенными на рынке Грузии;

31) мониторинг, сбор информации об инциденте, связанном с медицинским изделием и осуществление контроля над расследованием таких инцидентов;

32) ведение реестра инцидентов, связанных с медицинскими изделиями;

33) принятие в случаях и порядке, определенных законодательством Грузии, решений о применении корректирующих мероприятий в отношении медицинских изделий, с которыми произошел инцидент, осуществление контроля над выполнением этих решений;

33) мониторинг результативности мер рыночного надзора в отношении медицинских изделий;

34) принятие в предусмотренных законодательством Грузии случаях решения об уничтожении медицинских изделий или проведении мероприятий относительно приведения медицинских изделий в состояние, которое исключает их применение по назначению;

35) своевременное предупреждение пользователей о серьезных нежелательных событиях или побочных действиях (эффектах) со стороны медицинских изделий;

36) применение в порядке, определенном законодательством Грузии, мероприятий по привлечению к ответственности лиц, которые нарушают основные требования относительно медицинских изделий;

37) обобщение практики применения законодательства в сфере рыночного надзора за медицинскими изделиями, разработка предложений относительно его усовершенствования и в установленном порядке внесение их для рассмотрения Министерством;

38) обобщение результатов осуществления рыночного надзора за медицинскими изделиями, анализ причин выявленных нарушений, разработка и внесение в установленном порядке предложений относительно пересмотра основных требований к медицинским изделиям, если они не обеспечивают надлежащего уровня защиты пользователей, пациентов и других лиц;

39) обеспечение подготовки, переподготовки и повышения квалификации должностных лиц, которые осуществляют государственный контроль качества лекарственных средств и рыночный надзор за медицинскими изделиями;

40) принятие мер относительно адаптации национальных нормативно-правовых актов в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, к соответствующим актам законодательства Европейского Союза;

41) разработка и/или участие в разработке нормативно-правовых актов в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

42) участие в международном сотрудничестве в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

43) исполнение отдельных поручений руководства Министерства;

44) заключение договоров как с физическими, так и юридическими лицами в установленном законодательством порядке; командирование сотрудников в другие страны и прием иностранных специалистов;

45) другие функции, определенные законами Грузии «О лекарственных средствах», «О медицинских изделиях», «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», другими законодательными и нормативно-правовыми актами Грузии.

Статья 3. Права Агентства

Агентство для выполнения возложенных на него функций в установленном законодательством Грузии порядке и в пределах своих полномочий имеет право:

1) запрашивать необходимую информацию, документы и материалы от других органов государственной власти, а также субъектов, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, а также легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2) проводить плановые и внеплановые проверки (инспекции) у субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств и медицинских изделий, легальным обращением наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

3) привлекать для осуществления своих функций независимых экспертов (физических лиц, как резидентов, так и нерезидентов Грузии) и лаборатории;

4) издавать обязательные для исполнения решения руководителям юридических лиц любой организационно-правовой формы и формы собственности и индивидуальным предпринимателям, поднимать вопросы об их ответственности в установленном законодательством порядке;

5) составлять протоколы об административных правонарушениях в соответствии с законами Грузии «О лекарственных средствах», «О медицинских изделиях» и Кодексом административных правонарушений Грузии за правонарушения в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

6) вести переговоры и заключать соглашения (договора) с юридическими и физическими лицами, действующими в Грузии и в других странах;

7) отказывать в выдаче разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, в том числе в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, на основаниях, предусмотренных законодательством Грузии;

8) приостанавливать или аннулировать разрешения на осуществление деятельности по производству (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту лекарственных средств), оптовой реализации (дистрибуции), розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки) в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

9) приостанавливать или аннулировать разрешения на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю (по производству лекарственных средств, подлежащих специальному контролю (в том числе исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, подлежащих специальному контролю), оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, розничной реализации лекарственных средств, подлежащих специальному контролю) в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

10) отказывать в согласовании проведения клинических испытаний лекарственных средств или клинических исследований медицинских изделий в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

11) временно или полностью приостанавливать проведение клинических испытаний лекарственных средств или клинических исследований медицинских изделий в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

12) принимать решения об исключении уполномоченных (QP)/ответственных лиц (RP) в сфере обращения лекарственных средств из реестра уполномоченных (QP)/ответственных лиц (RP) в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

13) отказывать в согласовании рекламы лекарственных средств в случаях и порядке, установленных законодательством Грузии;

14) отказывать в выдаче торговой лицензии/параллельной торговой лицензии на лекарственное средство;

15) вносить изменения, временно приостанавливать или аннулировать торговую лицензию и/или параллельную торговую лицензию на лекарственное средство в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

16) запрещать или приостанавливать производство, реализацию, применение лекарственных средств (отдельных серий лекарственных средств) в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

17) принимать меры по минимизации рисков применения лекарственного средства;

18) вводить новые противопоказания, ограничивать или снижать рекомендованные дозы лекарственных средства;

19) аннулировать сертификат эксперта на право проведения экспертизы в сфере обращения лекарственных средств в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

20) отказывать во внесении медицинских изделий в реестр медицинских изделий и уполномоченным производителем представителей в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

21) удалять данные о медицинских изделиях из реестра медицинских

изделий и уполномоченных производителем представителях на основаниях, предусмотренных законодательством Грузии;

22) составлять акты по результатам проверок (инспекций), осуществляемых Агентством в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

23) принимать меры рыночного надзора: приостанавливать (ограничивать), запрещать размещение на рынке и/или введение в эксплуатацию медицинских изделий в Грузии в случаях, предусмотренных законодательством Грузии;

24) другие права, предусмотренные законами Грузии «О лекарственных средствах», «О медицинских изделиях», «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», другими законодательными и нормативно-правовыми актами Грузии.

Статья 4. Структура Агентства и основные функции его структурных подразделений

1. Агентство осуществляет возложенные на него функции с помощью аппарата.

2. Структура и количество сотрудников аппарата Агентства определяются руководителем Агентства в установленном законодательством Грузии порядке.

3. В состав аппарата Агентства входят такие структурные подразделения:

3.1. Управление разрешений на осуществление видов деятельности, которое включает:

отдел разрешений на производство (импорт) лекарственных средств;

отдел разрешений на оптовую и розничную реализацию лекарственных средств.

Основными функциями управления разрешений на осуществление видов деятельности являются: выдача разрешений на осуществление деятельности по производству (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту лекарственных средств), оптовой реализации (дистрибуции), розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки), а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в

положении об управлении, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.2. Управление допуска на рынок лекарственных средств, которое включает:

отдел регистрации лекарственных средств;

отдел допуска на рынок параллельно импортируемых лекарственных средств;

отдел клинических испытаний лекарственных средств;

Основными функциями управления допуска на рынок лекарственных средств являются: контроль, координация и организация государственной регистрации лекарственных средств на территории Грузии; допуск на рынок параллельно импортируемых лекарственных средств; выдача торговых лицензий и параллельных торговых лицензий на лекарственные средства; выдача разрешений на проведение клинических испытаний лекарственных средств, контроль за их проведением; выдача разрешений на ввоз незарегистрированных лекарственных средств в Грузию, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении об управлении, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.3. Отдел фармаконадзора.

Основной функцией отдела фармаконадзора является обеспечение функционирования системы фармаконадзора за лекарственными средствами, размещенными на рынке Грузии, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.4. Управление регулирования обращения медицинских изделий, которое включает:

отдел допуска на рынок медицинских изделий;

отдел рыночного контроля (надзора) за медицинскими изделиями.

Основными функциями управления регулирования обращения медицинских изделий являются: надзор за исполнением технических регламентов в сфере обращения медицинских изделий; участие в назначении органов по оценке соответствия медицинских изделий; внесение медицинских изделий в реестр медицинских изделий и уполномоченных представителей производителя в Грузии; согласование проведения клинических исследований медицинских изделий; выдача разрешений на ввоз незарегистрированных медицинских изделий на территорию Грузии; осуществление технического регулирования в сфере обращения медицинских изделий; контроль за соблюдением условий реализации медицинских изделий; осуществление рыночного надзора за медицинскими изделиями, размещенными на рынке Грузии; мониторинг, сбор информации об инциденте, связанном с медицинским

изделием и осуществление контроля над расследованием таких инцидентов; принятие решений о применении корректирующих мероприятий в отношении медицинских изделий, с которыми произошел инцидент, осуществление контроля над выполнением этих решений; мониторинг результативности мер рыночного надзора в отношении медицинских изделий, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении об управлении, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.5. Управление инспектирования и надзора, которое включает:

- отдел инспектирования производства лекарственных средств;
- отдел инспектирования дистрибуции и розничной реализации лекарственных средств;
- отдел контроля рекламы;
- отдел контроля качества лекарственных средств.

Основными функциями управления инспектирования и надзора являются: осуществление контроля за соблюдением разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств; сертификация юридических лиц, филиалов (представительств) иностранных юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и систем их качества (независимо от их местонахождения) на соответствие международным требованиям, направленным на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, которые находятся в обращении на рынке Грузии (включая соответствие требованиям GMP, GMP API, GDP, GDP API, GLP, GCP, GVP); контроль качества лекарственных средств; согласование рекламы и контроль над рекламой лекарственных средств в Грузии, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении об управлении, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.6. Управление регулирования легального обращения веществ, подлежащих специальному контролю, которое включает:

- отдел контроля (надзора) за легальным обращением веществ, подлежащих специальному контролю;
- отдел разрешений на деятельность по легальному обращению веществ, подлежащих специальному контролю.

Основными функциями управления регулирования легального обращения веществ, подлежащих специальному контролю, являются: регулирование легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю; выдача разрешений на осуществление деятельности по производству лекарственных средств, подлежащих специальному контролю (в том числе производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ, подлежащих специальному контролю), оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, подлежащих специальному

контролю, розничной реализации лекарственных средств, подлежащих специальному контролю и осуществление контроля за соблюдением разрешительных условий в сфере легального обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю; обеспечение выполнения требований, предусмотренных международными договорами и соглашениями, заключенными в сфере легального обращения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю; выдача документов о предварительном соглашении для импорта и/или экспорта веществ, подлежащих специальному контролю; разработка ежегодной потребности Грузии в наркотических средствах и психотропных веществах, с целью представления Международному комитету Организации Объединенных Наций по контролю за наркотиками и, в пределах утвержденных потребностей, установление контроля за импортом и экспортом этих веществ, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении об управлении, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.7. Департамент экспертиз лекарственных средств, который включает:

3.7.1. Управление экспертиз лекарственных средств, состоящее из:

отдела экспертиз для допуска на рынок лекарственных средств;

отдела внесения изменений;

отдела номенклатуры и инструкций.

3.7.2. Управление экспертиз исследуемых лекарственных средств, состоящее из:

отдела экспертизы материалов по проведению клинических испытаний;

отдела мониторинга побочных явлений и реакций;

отдела клинического аудита.

3.7.3. Управление фармакотерапии и формулярной системы, состоящее из:

отдела сопровождения и мониторинга формулярной системы;

отдела экспертизы фармакотерапевтических технологий.

3.7.4. Отдел экспертиз по фармаконадзору за лекарственными средствами.

3.7.5. Отдел логистики.

Основными функциями департамента экспертиз лекарственных средств являются: экспертиза заявок и регистрационных досье на лекарственные средства с целью их регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственное средство или отказе в таковых; экспертиза материалов доклинических исследований, клинических испытаний

лекарственных средств; экспертиза и оценка материалов и данных в рамках осуществления фармаконадзора за лекарственными средствами; сбор, анализ побочных реакций при применении исследуемых лекарственных средств; проведение клинических аудитов клинических испытаний лекарственных средств; обеспечение организационного и технического сопровождения экспертных работ в сфере обращения лекарственных средств; экспертиза материалов пострегистрационных исследований безопасности, эффективности и качества лекарственных средств; экспертиза материалов с целью согласования рекламы лекарственных средств; экспертиза заявки и материалов к ней с целью получения параллельной торговой лицензии на лекарственные средства, продления срока ее действия или внесения в нее изменений; информационный поиск и анализ данных по вопросам эффективности, безопасности лекарственных средств, экономически выгодного и рационального их применения, оценки медицинских технологий в части фармакотерапии и их оценка с позиции доказательной медицины; разработка и усовершенствование нормативов медико-технологических документов по вопросам рациональной фармакотерапии и сопровождения государственной формулярной системы обеспечения лекарственными средствами медицинских учреждений, а также другие функции, предусмотренные законодательством Грузии и в положении о департамент, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.8. Отдел мониторинга цен

Основными функциями отдела мониторинга цен являются: мониторинг цен на лекарственные средства и медицинские изделия на рынке Грузии, обеспечение анализа результатов мониторинга и принятие участия в подготовке предложений по формированию государственной ценовой политики в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий; формирование механизмов ценообразования, направленных на обеспечение доступности лекарственных средств и медицинских изделий населению Грузии, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.9. Отдел информационно-аналитического обеспечения

Основными функциями отдела информационно-аналитического обеспечения являются: ведение ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств в Грузии, включая лекарственные средства, на которые выданы параллельные торговые лицензии, обеспечение его публичности; ведение реестра разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю; ведение реестра уполномоченных (QP)/ответственных лиц (RP) в сфере обращения лекарственных средств; ведение реестра медицинских изделий и уполномоченных представителей производителя в Грузии; ведение реестра инцидентов, связанных с медицинскими изделиями; создание и ведение реестра экспертов в сфере обращения лекарственных

средств, а также другие функции, в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.10. Отдел IT-технологий

Основными функциями отдела IT-технологий являются: обеспечение функционирования системы электронного документооборота в Агентстве; развитие и внедрение новых информационных технологий, системных программных средств и сопутствующего программного обеспечения; обеспечение информационной безопасности; повышение профессионального уровня специалистов отрасли по вопросам практического применения новых информационных технологий и сопутствующего программного обеспечения, а также другие функции технологического и технического характера, обеспечивающие работу Агентства и предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.11. Отдел аттестации уполномоченных/ответственных лиц и экспертов по лекарственным средствам

Основными функциями отдела аттестации уполномоченных/ответственных лиц и экспертов по лекарственным средствам являются: организация аттестации экспертов в сфере обращения лекарственных средств; организация аттестации уполномоченных (QP)/ответственных (RP) лиц в сфере обращения лекарственных средств, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.12. Отдел кадров

Основными функциями отдела кадров являются: обеспечение подбора кадров и соблюдение трудового законодательства в Агентстве; организация подготовки, переподготовки и повышения квалификации должностных лиц, которые работают в Агентстве, в том числе тех, которые осуществляют государственный контроль качества лекарственных средств и рыночный надзор за медицинскими изделиями, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.13. Юридический отдел

Основными функциями юридического отдела являются: правовое обеспечение деятельности Агентства; содействие нормотворческой и правоприменительной деятельности Агентства; осуществление правового информирования сотрудников Агентства; оказание правовой помощи структурным подразделениям; обеспечение принятия Агентством решений, соответствующих требованиям законодательства Грузии; организация и ведение претензионной и судебной работы в Агентстве, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.14. Отдел финансового и бухгалтерского обеспечения

Основными функциями отдела финансового и бухгалтерского обеспечения являются: организация планирования бюджета, бухгалтерского учета и отчетности Агентства; анализ финансовой деятельности и финансовый контроль за используемыми Агентством средствами, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

3.15. Административный отдел

Основными функциями административного отдела являются: организация делопроизводства в Агентстве, включая работу с входящей и исходящей корреспонденцией, учет и регистрацию исполнительно-распорядительных документов, обеспечение своевременного рассмотрения и выполнения документов структурными подразделениями Агентства, проверка хода исполнения документов исполнителями; организация работы секретариата и приемной руководства Агентства, приема ими граждан; организация технического обслуживания совещаний и заседаний руководства Агентства, а также другие функции, предусмотренные в положении об отделе, утвержденном в установленном данным Положением порядке.

4. Задания, функции и права структурных подразделений, которые входят в состав аппарата Агентства, определяются данным Положением и положениями о них, которые утверждаются руководителем Агентства по согласованию с Министерством.

Статья 5. Руководство Агентства

1. Агентством руководит председатель, который назначается на должность и освобождается от должности Министром труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии (далее – Министр).

2. Председатель Агентства, в пределах предоставленных ему полномочий, действует независимо и несет персональную ответственность за законность, целесообразность и эффективность деятельности, осуществляемой Агентством, сохранность имущества, находящегося в собственности Агентства, и целевое использование бюджетных средств.

3. Председатель Агентства имеет заместителей, которые назначаются на должность и освобождаются от должности председателем Агентства при согласовании с Министром. Количество заместителей председателя определяется штатным расписанием Агентства.

4. В случае отсутствия председателя Агентства, его обязанности выполняет один из заместителей, определенный председателем в изданном им индивидуальном административно-правовом акте.

5. Полномочия и функции между заместителями распределяются председателем Агентства. При этом контролирующие функции Агентства и функции разрешительного характера в сфере обращения лекарственных средств, относящиеся к компетенции Агентства, должны быть разделены между несколькими заместителями председателя Агентства.

Статья 6. Председатель Агентства

1. Председатель Агентства:

осуществляет руководство Агентством и несет персональную ответственность за выполнение возложенных на Агентство функций;

несет ответственность за исполнение Конституции Грузии, законодательных актов Грузии, приказов Министра и других законодательных и нормативно-правовых актов Грузии;

осуществляет правовое, методико-информационное и материально-техническое обеспечение Агентства;

осуществляет контроль за финансово-хозяйственной, организационной деятельностью структурных подразделений Агентства и выполнением ими своих функций;

распоряжается средствами Агентства и контролирует их использование, несет ответственность за целевое и правильное расходование имущества и бюджетных средств, находящихся в собственности, распоряжении и/или пользовании Агентства;

представляет Агентство в отношениях с третьими лицами;

представляет Министру на согласование кандидатуру своих заместителей, определяет их полномочия;

осуществляет подбор кандидатов на вакантные должности в Агентстве;

назначает на должность и освобождает от должности лиц, работающих в Агентстве, применяет к ним меры поощрения и дисциплинарной ответственности;

в соответствии с компетенцией Агентства издает индивидуальные административно-правовые акты, отменяет или изменяет решения, принятые его заместителями или структурными подразделениями;

в пределах полномочий, определенных законодательством Грузии и данным Положением, подписывает документы, которые направляются другим органам государственной власти, юридическим и физическим лицам, индивидуальным предпринимателям;

распределяет обязанности между руководителями структурных подразделений Агентства;

определяет обязанности и степень ответственности сотрудников Агентства исходя из функций Агентства;

по согласованию с Министерством утверждает положения о структурных подразделениях Агентства, организационные и административные расходы структурных подразделений Агентства;

утверждает должностные инструкции сотрудников Агентства;

представляет Министерству предложения в связи с регулированием и усовершенствованием мероприятий, необходимых для деятельности Агентства;

организовывает развитие профессиональных навыков и повышение квалификации сотрудников Агентства;

собирает и проводит совещания по вопросам, относящимся к компетенции Агентства в соответствии с его задачами и функциями;

по согласованию с Министерством утверждает фонд заработной платы и штатное расписание аппарата Агентства;

представляет в Министерство проект бюджета Агентства;

утверждает внутренний распорядок работы Агентства;

осуществляет иные полномочия, предоставленные ему законодательством Грузии.

2. Законные требования председателя Агентства являются обязательными к исполнению всеми сотрудниками Агентства.

Статья 7. Советники и консультационные органы Агентства

1. Председатель Агентства может иметь советника.

Советник председателя Агентства назначается на должность и освобождается от должности председателем Агентства.

Полномочия советника председателя Агентства определяются в должностной инструкции, которая утверждается председателем Агентства.

2. Для квалифицированного рассмотрения вопросов, связанных с выполнением Агентством своих функций, принятия обоснованных, объективных и непредвзятых решений, при Агентстве могут создаваться постоянные или временные комиссии, консультационные комитеты, рабочие группы.

Решения о создании или ликвидации постоянных или временных комиссий, консультационных комитетов, рабочих групп, их состав и положения о них утверждаются председателем Агентства.

Статья 8. Контроль за деятельностью Агентства

1. Органом государственной власти, контролирующим деятельность Агентства, является Министерство, которое осуществляет контроль за финансово-экономической деятельностью Агентства, а также за законностью, целесообразностью и эффективностью осуществляемой им деятельности.

2. Министр приостанавливает или отменяет неправомерное решение, выполнение незаконного акта или действия Агентства.

3. Министерство имеет право требовать представления материалов и информации, необходимых для осуществления контроля за деятельностью Агентства.

Статья 9. Имущество и источники финансирования Агентства

1. Агентство имеет имущество, переданное ему в установленном законодательством Грузии порядке.

2. Имущество Агентства составляют основные оборотные средства, а также прочие материальные ценности и финансовые ресурсы.

3. Источники финансирования Агентства:

а) целевые средства, выделенные из государственного бюджета;

б) благотворительные гранты и пожертвования;

в) прочие доходы, разрешенные законодательством Грузии.

4. Агентство, по согласованию с Министерством, имеет право осуществлять следующие действия:

а) приобретать, отчуждать и сдавать в аренду недвижимое имущество, переданное Агентству в установленном законодательством Грузии порядке;

б) брать кредиты;

в) определять штатное расписание и фонд заработной платы Агентства;

г) определять лимиты средств, выделяемых на материальное стимулирование сотрудников, а также расходов на горючее и коммуникационные расходы Агентства;

д) другие решения, связанные с имуществом Агентства, если они выходят за рамки обычной деятельности.

5. Осуществление действий, предусмотренных подпунктами «б» пункта 4 данной статьи, разрешается с согласия Министерства финансов Грузии.

6. Средства и доходы, определенные пунктами 2 и 3 данной статьи, используются для выполнения задач и функций Агентства, предусмотренных данным Положением.

7. Агентство в установленном законодательством Грузии порядке ведет учет своей финансово-экономической деятельности, составляет баланс и представляет в Министерство на утверждение.

Статья 10. Ликвидация и реорганизация Агентства

1. Агентство ликвидируется и реорганизуется в установленном законодательством Грузии порядке.

2. Имущество, оставшееся в результате ликвидации Агентства, переходит в собственность государства.

УТВЕРЖДЕНО

**приказом Министра труда, здравоохранения и
социальной защиты Грузии**

от «___» _____ 2015 г. № _____

Порядок публикации информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств

Статья 1. Общие положения ...

1. Данный Порядок публикации информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств (далее – Порядок) разработан в соответствии с:

Законом Грузии «О лекарственных средствах»,

Порядком контроля, утвержденным постановлением правительства Грузии,

другими нормативно-правовыми актами Грузии,

а также с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (WHO), и Международной конвенции по фармацевтическим инспекциям (PIC\S).

2. Данный Порядок устанавливает общие требования к планированию проверок (инспекций) для осуществления государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств и процедуру публикации информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств.

3. ...

Статья 2. Термины и сокращения

1. Термины, используемые в данном Порядке, имеют следующее значение:

...

Дистрибьютор – ...

Производитель – субъект, осуществляющий все или хотя бы одну из операций по производству лекарственных средств (в том числе производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ или импорт лекарственных средств);

Соискатель – субъект, имеющий намерение осуществлять хотя бы один из видов деятельности в сфере обращения лекарственных средств на территории Грузии, которые могут осуществляться только на основании разрешения, и подавший соответствующую заявку согласно требований законодательства Грузии;

Субъект розничной реализации лекарственных средств – ...

Субъект, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств – ...

...

2. Термины «Агентство», «дистрибутор», «Министерство», «оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств», «отзыв лекарственного средства из обращения», «правила надлежащей дистрибуции (GDP)», «правила надлежащего производства (GMP)» и другие термины, приведенные в данных Разрешительных условиях, толкуются в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

3. В данных Разрешительных условиях используются следующие сокращения:

API – Active Pharmaceutical Ingredient (Активный фармацевтический ингредиент)

GDP – Good Distribution Practice (Правила надлежащей дистрибуции)

GMP – Good Manufacturing Practice (Правила надлежащего производства)

GSP – Good Storage Practice (Правила надлежащего хранения)

PIC\S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Международная система сотрудничества фармацевтических инспекций)

4. ...

Статья 3. Требования к организации проверок (инспекций) для осуществления государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. Деятельность, связанная с обращением лекарственных средств в Грузии, в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах», подлежит государственному контролю путем проведения плановых и внеплановых проверок (инспекций).

Органом государственного контроля, проводящим проверки, является Агентство.

2. Проверки субъектов проводятся путем инспектирования субъектов по месту осуществления ими своей деятельности в сфере обращения лекарственных средств.
3. Внеплановые проверки проводятся в случаях и в порядке в соответствии с законодательством Грузии.
4. Плановые проверки (инспекции) в рамках государственного контроля проводятся в отношении субъектов, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств:
 - a) как предварительные;
 - b) в рамках систематического контроля.
5. Предварительные проверки (инспекции), определенные в пункте а) части 4 ... данной статьи, проводятся в рамках следующих процедур:
 - 5.1. при государственной регистрации лекарственного средства с целью проверки соответствия его производства информации, содержащейся в регистрационном досье, и требованиям правил надлежащего производства (GMP);
 - 5.2. при принятии решения о выдаче или отказе в выдаче разрешения на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств:
 - a) по производству лекарственных средств (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту или параллельному импорту лекарственных средств) в рамках оценки соискателя требованиям соответствующих разрешительных условий;
 - b) по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (в том числе дистрибуции действующих веществ) в рамках оценки соискателя требованиям соответствующих разрешительных условий;
 - c) по розничной реализации лекарственных средств (в том числе по розничной реализации лекарственных средств через интернет, по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки) в рамках оценки соискателя требованиям соответствующих разрешительных условий;

5.3. при сертификации субъектов и их систем качества:

- а) на соответствие требований правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP) в рамках оценки соискателя требованиям этих правил;
- б) на соответствие требований правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP) в рамках оценки соискателя требованиям этих правил;
- с) на соответствие требований правил надлежащих лабораторных исследований лекарственных средств (GLP) в рамках оценки соискателя требованиям этих правил;
- д) на соответствие требований правил надлежащих клинических испытаний лекарственных средств (GCP) в рамках оценки соискателя требованиям этих правил;

5.4. при аттестации (сертификации) лабораторий контроля качества.

- 6. Проведение предварительных плановых проверок (инспекций), указанных в части 5 ... данной статьи данного Порядка, осуществляется согласно требований законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств (согласно требований соответствующих порядков, утвержденных постановлениями правительства Грузии) и не требует составления и публикации информации об этих проверках (инспекциях).
- 7. Проверки в рамках систематического контроля, определенные в пункте в) части 4 ... данной статьи данного Порядка, проводятся по следующим направлениям деятельности:
 - 7.1. в рамках контроля соблюдения владельцами торговых лицензий (параллельных торговых лицензий) и производителями (импортерами) требований регистрационного досье (в том числе выполнение ими пострегистрационных обязательств);
 - 7.2. в рамках систематического контроля соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление соответствующих видов деятельности:
 - а) по производству лекарственных средств (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту или параллельному импорту лекарственных средств);
 - б) по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (в том числе дистрибуции действующих веществ);
 - с) по розничной реализации лекарственных средств (в том числе по розничной реализации лекарственных средств через интернет, по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки);

- 7.3. в рамках систематического контроля над соблюдением субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований:
- а) правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP);
 - б) правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP);
 - с) правил надлежащих лабораторных исследований (GLP);
 - д) правил надлежащих клинических испытаний (GCP);
- 7.4. в рамках систематического контроля за поддержанием лабораториями контроля качества лекарственных средств соответствия условиям аттестации (сертификации);
- 7.5. в рамках контроля системы фармаконадзора, в том числе в рамках контроля над соблюдением правил GVP.
8. Организация и проведение плановых проверок осуществляется согласно соответствующих Порядков, утвержденных постановлениями правительства Грузии.

Статья 4. Планирование проверок (инспекций) и процедура обнародования информации о проведении проверок (инспекций) субъектов в сфере обращения лекарственных средств

1. Плановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств, проводятся в соответствии с планами проверок, которые формируются Агентством.
2. План проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность в сфере обращения лекарственных средств в рамках государственного контроля, формируется Агентством отдельно по каждому направлению деятельности, а именно:
 - а) в рамках контроля соблюдения владельцами торговых лицензий (параллельных торговых лицензий) и производителями (импортерами) требований регистрационного досье (в том числе выполнение ими пострегистрационных обязательств) – по форме, приведенной в приложении 1 к данным Разрешительным условиям;
 - б) в рамках систематического контроля соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по производству лекарственных средств (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту или параллельному импорту лекарственных средств) – по форме, приведенной в приложении 2 к данным Разрешительным условиям;

- с) в рамках систематического контроля соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (в том числе дистрибуции действующих веществ) – по форме, приведенной в приложении 3 к данным Разрешительным условиям;
- д) в рамках систематического контроля соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств (в том числе по розничной реализации лекарственных средств через интернет, по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки) – по форме, приведенной в приложении 4 к данным Разрешительным условиям;
- е) в рамках систематического контроля над соблюдением субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP) – по форме, приведенной в приложении 5 к данным Разрешительным условиям;
- ф) в рамках систематического контроля над соблюдением субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP) – по форме, приведенной в приложении 6 к данным Разрешительным условиям;
- г) в рамках систематического контроля над соблюдением субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащих лабораторных исследований (GLP) – по форме, приведенной в приложении 7 к данным Разрешительным условиям;
- h) в рамках систематического контроля над соблюдением субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащих клинических испытаний (GCP) – по форме, приведенной в приложении 8 к данным Разрешительным условиям;
- і) в рамках систематического контроля за поддержанием лабораториями контроля качества лекарственных средств соответствия условиям аттестации (сертификации) – по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям;
- ј) в рамках контроля системы фармаконадзора, в том числе в рамках контроля над соблюдением правил GVP) – по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

3. Срок проведения плановых проверок (инспекций) субъекта по каждому адресу осуществления ним деятельности в сфере обращения лекарственных средств должен составлять:
 - а) владельца торговой лицензии (параллельной торговой лицензии), производителя лекарственных средств – не более 15 (пятнадцать) рабочих дней;
 - б) дистрибутора лекарственных средств – не более 10 (десять) рабочих дней;
 - в) субъекта розничной реализации лекарственных средств – не более 5 (пять) рабочих дней;
 - г) лаборатории контроля качества лекарственных средств – не более 5 (пять) рабочих дней;
 - д) субъекта, ответственного за систему фармаконадзора (в рамках проверки системы фармаконадзора, в том числе в рамках контроля над соблюдением правил GVP) – не более 5 (пять) рабочих дней.
4. В случае, если один и тот же субъект подлежит плановой проверке (инспекции) по нескольким направлениям деятельности в сфере обращения лекарственных средств и по одному адресу осуществления такой деятельности, то такие проверки должны быть объединены в одну. При этом срок проведения такой проверки может не должен превышать максимальный срок для субъекта, определенный частью ... 3 ... данной статьи.
5. Планы проведения проверок (инспекций) субъектов утверждаются приказом руководителя Агентства не позднее 25 числа месяца, предшествующего началу квартала.
6. Для проведения проверок (инспекций) Агентство в установленном законодательством порядке может привлекать:
 - а) аккредитованные экспертные органы и/или их специалистов,
 - б) специалистов аттестованных лабораторий контроля качества лекарственных средств,
 - в) независимых экспертов (физических лиц, как резидентов, так и нерезидентов Грузии),
 - г) представители других административных органов.
7. Планы проверок обнародуются Агентством путем размещения этой информации на официальном web-сайте Агентства не позднее следующего рабочего дня после их утверждения.
8. Каждая отдельная проверка (инспекция) оформляется приказом руководителя Агентства, в котором, как минимум, указывается следующее:
 - а) наименование субъекта, подлежащего проверки (инспектированию),

- b) адрес места проведения деятельности и осуществления проверки (инспектирования),
- c) сроки проведения проверки (инспектирования),
- d) предмет проверки и/или основание для проведения проверки (инспектирования),
- e) состав инспекторов – фамилии и инициалы лиц, которые будут проводить проверку (инспекцию), с указанием руководителя группы (старший инспектор / senior inspector).

По усмотрению Агентства может так же приводиться другая информация.

9. О проведении плановой проверки Агентство обязано уведомить субъект не позднее, чем за 10 (десять) календарных дней до начала проведения проверки (инспекции).

Статья 5. Порядок внесения изменений в план проведения проверок (инспекций)

1. Планы проверок и сроки проведения проверок могут изменяться по решению Агентства и на основании:
 - a) обращения субъекта, осуществляющего деятельность в сфере обращения лекарственных средств и подлежащего плановой проверке;
 - b) по инициативе самого Агентства.
 - c) производственной необходимости Агентства;
 - d) наступления форс-мажорных обстоятельств.
2. Основаниями для обращения субъекта в Агентство с просьбой о переносе или об изменении сроков проведения проверки (инспекции) в соответствии с пунктом ... части ... 1 ... данной статьи могут быть следующие ситуации:
 - a) субъект прекратил или приостановил деятельность, которая является предметом проверки (инспекции) на запланированный период проведения такой проверки (инспекции);
 - b) в запланированный период субъект уже подлежит проверке (инспекции) другими регуляторными органами (в том числе регуляторными органами других стран);
 - c) форс-мажорные обстоятельства.
 - d) ...
3. Обращение, указанное в пункте ... 2 ... ??? данной статьи данного Порядка, составляется письменно в произвольной форме, подписывается руководителем субъекта и направляется в Агентство. К обращению по возможности могут прилагаться документы, обосновывающие

- необходимость перенесения или изменения сроков проведения проверки (инспекции).
4. Агентство обязано рассмотреть обращение субъекта с просьбой о переносе или об изменении сроков проведения проверки (инспекции) в течение не более 5 (пять) рабочих дней.
 5. По результатам рассмотрения обращение субъекта с просьбой о переносе или изменении сроков проведения проверки (инспекции) Агентство может принять одно из следующих решений:
 - а) отменить проведения запланированной проверки (инспекции) в плановый период, или перенести проведения запланированной проверки (инспекции), или изменить сроки проведения запланированной проверки (инспекции);
 - б) провести запланированную проверку (инспекцию) субъекта в запланированные сроки.
 6. Основаниями для внесения изменений в планы проверок и сроки проведения проверок (инспекций) по инициативе самого Агентства могут быть:
 - а) производственные обстоятельства (например, занятость лиц, которые должны проводить плановую проверку в сроки, когда должна проводиться плановая проверка, в других мероприятиях, например, во внеплановых проверках);
 - б) форс-мажорные обстоятельства, не позволяющие провести проверку (инспекцию) субъекта в запланированные сроки.
 7. В случае принятия Агентством решения о внесении изменений в план проверок, такое изменение утверждается приказом руководителя Агентства и обнародуется путем внесения этой информации в графу «Примечания» соответствующих форм планов, размещенных на официальном web-сайте Агентства, не позднее следующего рабочего дня после утверждения.
 8. Агентство информирует субъекта, в отношении которого принято решение о внесении изменений в план проверок в течение 5 (пять) рабочих дней после принятия такого решения.

Статья 6. Проверки и оценка результатов

1. Для подготовки к проведению проверки (инспекции) лица, которые будут проводить проверку (инспекцию), имеют право доступа к разрешительному досье и ко всем другим документам, имеющимся в Агентстве и имеющих отношение к субъекту, который подлежит проверке (инспекции). При этом Агентство обязано обеспечить конфиденциальность таких материалов.
2. Проведение плановой проверки (инспекции) осуществляется в соответствии с планом и программой инспекции, которые составляются по форме и в порядке, утвержденными руководителем Агентства.

При составлении Плана и Программы инспекции следует учитывать материалы предыдущих инспекций субъекта (если таковые проводились).

3. Результаты плановых проверок (инспекций) подлежат рассмотрению Агентством в порядке, утвержденном приказом руководителя Агентства.

По результатам такого рассмотрения Агентством принимаются решения в соответствии с действующим законодательством Грузии.

4. Выполнение плана проверок (в том числе с учетом возможных изменений) подлежит обнародованию путем внесения этой информации в графу «Примечания» соответствующих форм планов, размещенных на официальном web-сайте Агентства.
5. Планы проверок с заполненными графами «Примечание» остаются обнародованными на официальном web-сайте Агентства в течение не менее 1 (одного) года.

Приложение 1
к Порядку

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

УНИФИЦИРОВАННЫЙ ПЛАН ПРОВЕРОК
в сфере обращения лекарственных средств в рамках государственного контроля
на _____ квартал 2_____ года

№ п/ п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Деятельность, которая подлежит государственному контролю	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложения

1. Приложение 1. Форма плана проверок соблюдения владельцами торговых лицензий (параллельных торговых лицензий) и производителями (импортерами) требований регистрационного досье (в том числе выполнение ими пострегистрационных обязательств), который обнародуется на официальном сайте Агентства.
2. Приложение 2. Форма плана проверок соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по производству лекарственных средств (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, импорту или параллельному импорту лекарственных средств) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.
3. Приложение 3. Форма плана проверок соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (в том числе дистрибуции действующих веществ), который обнародуется на официальном сайте Агентства.
4. Приложение 4. Форма плана проверок соблюдения владельцами разрешений требований разрешительных условий на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств (в том числе по розничной реализации лекарственных средств через интернет, по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.
5. Приложение 5. Форма плана проверок соблюдения субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP), который обнародуется на официальном сайте Агентства.
6. Приложение 6. Форма плана проверок соблюдения субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.
7. Приложение 7. Форма плана проверок соблюдения субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащих лабораторных исследований (GLP) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.
8. Приложение 8. Форма плана проверок соблюдения субъектами, осуществляющими деятельность в сфере обращения лекарственных средств, требований правил надлежащих клинических испытаний (GCP) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.

9. Приложение 9. Форма плана проверок поддержания лабораториями контроля качества лекарственных средств соответствия условиям аттестации (сертификации) , который обнародуется на официальном сайте Агентства.
10. Приложение 10. Форма плана проверок системы фармаконадзора, в том числе в рамках контроля над соблюдением правил GVP, который обнародуется на официальном сайте Агентства.

Приложение 1
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
в сфере обращения лекарственных средств в рамках государственного контроля
на _____ квартал 2 _____ года

№ п/ п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Деятельность, которая подлежит государственному контролю	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 2
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
над соблюдением разрешительных условий на осуществление деятельности
по производству лекарственных средств
(в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ,
импорту или параллельному импорту лекарственных средств)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Разрешение (номер / дата выдачи)	Деятельность	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,

подпись

*Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов*

Приложение 3
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
над соблюдением разрешительных условий на осуществление деятельности
по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Разрешение (номер / дата выдачи)	Срок (период) проведения проверки	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 4
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
над соблюдением разрешительных условий на осуществление деятельности
по розничной реализации лекарственных средств
(в том числе по розничной реализации лекарственных средств через интернет,
по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Разрешение (номер / дата выдачи)	Деятельность	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,

подпись

*Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов*

Приложение 5
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
субъектов, осуществляющих деятельность по производству лекарственных средств
(в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ,
импорту или параллельному импорту лекарственных средств)
в рамках систематического контроля над соблюдением правил GMP (в т.ч. GMP API)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистра ционный номер учетной карточки платель щика налогов	Разрешение (номер / дата выдачи)	Сертификат GMP (или GMP API) (номер / дата выдачи)	Деятельность	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Должность,
 Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
 ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 6
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
субъектов, осуществляющих деятельность по дистрибуции лекарственных средств
(в том числе по дистрибуции действующих веществ)
в рамках систематического контроля над соблюдением правил GDP (в т.ч. GDP API)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта / владельца разрешения	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Разрешение (номер / дата выдачи)	Сертификат GDP (или GDP API) (номер / дата выдачи)	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 7
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
субъектов, осуществляющих деятельность по доклиническому исследованию лекарственных средств
в рамках систематического контроля над соблюдением правил GLP
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта (лаборатории)	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Сертификат GLP (номер / дата выдачи)	Сфера действия сертификата	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 8
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
клинических баз, осуществляющих клинические испытания лекарственных средств
в рамках систематического контроля над соблюдением правил GCP
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование клиники (клинической базы)	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Сертификат GCP (номер / дата выдачи)	Сфера действия сертификата	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 9
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
лабораторий контроля качества лекарственных средств
в рамках систематического контроля соответствия условиям аттестации (сертификации)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта (лаборатории контроля качества)	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Аттестат (номер / дата выдачи)	Сфера действия аттестата	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Должность,
Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов

подпись

Приложение 10
к Порядку публикации информации о плановых
проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих
деятельность, связанную с обращением
лекарственных средств

УТВЕРЖДЕНО
приказом Агентства
от _____, № _____

ПЛАН ПРОВЕРОК
субъектов, ответственных за фармаконадзор лекарственных средств
в рамках контроля системы фармаконадзора
(в том числе в рамках систематического контроля над соблюдением правил GVP)
на _____ квартал 2 _____ года

№ п / п	Наименование субъекта, ответственного за фармаконадзор	Юридический адрес	Фактический адрес	Код ЕДРОУП или Регистрационный номер учетной карточки плательщика налогов	Группы лекарственных средств, фармаконадзор которых осуществляется	Срок (период) проведения проверки	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8

Должность,

подпись

*Фамилия И.О. руководителя структурного подразделения Агентства,
ответственного за организацию проверок (инспектирование) субъектов*

ЗАКОН ГРУЗИИ

О лекарственных средствах

Глава I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Предмет и цель Закона

1. Данный Закон регулирует правоотношения, связанные с обращением лекарственных средств, а также определяет права и обязанности органов государственной власти, юридических лиц любой организационно-правовой формы и формы собственности (далее – юридические лица), индивидуальных предпринимателей и физических лиц.

2. Целью данного Закона является обеспечение обращения в Грузии качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств, а также обеспечение их доступности, безопасного и надлежащего медицинского применения.

Статья 2. Законодательство Грузии о лекарственных средствах

Законодательство Грузии о лекарственных средствах состоит из Конституции Грузии, данного Закона, международных договоров и соглашений Грузии, а также других законодательных и подзаконных нормативных актов, которые регулируют правоотношения в сфере обращения лекарственных средств.

Статья 3. Разъяснение терминов, используемых в Законе

В целях настоящего Закона термины, используемые в данном Законе, имеют следующее значение:

1) **Агентство** – компетентная служба, входящая в сферу управления Министерства труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии и осуществляющая в соответствии с данным Законом государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств в Грузии;

2) **аннотация-вкладыш** – вкладыш, содержащий информацию для потребителя о лекарственном средстве и его применении и сопровождающий лекарственное средство;

3) **аптека** – комплекс помещений, оснащения и оборудования,

предназначенный для розничной реализации лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента, и принадлежащий на праве собственности или на ином законном основании юридическому лицу или индивидуальному предпринимателю, зарегистрированному в установленном законодательством Грузии порядке, имеющему разрешение на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств, полученное согласно требованиям данного Закона.

Аптека также может изготавливать (производить) лекарственные средства по рецептам врачей (по магистральным прописям) и/или фармакопейным прописям (по официальным прописям) для отдельных пациентов и/или медицинских учреждений по их заказам на основании разрешения на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки, полученное согласно требованиям данного Закона;

4) безопасность лекарственного средства – положительная характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительной оценке пользы от его применения и потенциального вреда, который может быть нанесен пациенту при применении этого лекарственного средства;

5) биодоступность – скорость и степень абсорбции (всасывания) действующего вещества или его активного компонента из лекарственной формы в системный кровоток, в результате чего оно становится доступным в месте действия;

6) биологическое лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее действующее вещество, полученное или извлеченное из биологического источника (биологическое действующее вещество).

К биологическим лекарственным средствам относятся:

иммунологические лекарственные средства;

лекарственные средства, полученные из человеческой крови или человеческой плазмы;

лекарственные средства прогрессивной терапии;

лекарственные средства, полученные с помощью одного из следующих биотехнологических процессов:

1) технологии рекомбинантной ДНК;

2) контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки у прокариотов и эукариотов, включая трансформированные клетки млекопитающих;

3) методов гибридизации и моноклональных антител;

7) биоэквивалентность – степень подобия биодоступности фармацевтически эквивалентных или фармацевтически альтернативных лекарственных средств, вводимых в одной и той же молярной дозе и при одинаковых условиях, гарантирующая, по сути, одинаковые эффекты этих

лекарственных средств;

8) биоэквивалентные лекарственные средства – фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные лекарственные средства, чья биодоступность после введения в одной и той же молярной дозе при одинаковых условиях подобна до такой степени, что эффекты этих лекарственных средств по сути одинаковые;

9) ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии – документ, содержащий ведомости (данные) о зарегистрированных в Грузии лекарственных средствах и лекарственных средствах, на которые Агентством выданы параллельные торговые лицензии;

10) владелец разрешения – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях»;

11) владелец параллельной торговой лицензии – импортер, осуществляющий параллельный импорт лекарственного средства в соответствии с данным Законом и отвечающий за его размещение на рынке Грузии, обеспечение осуществления фармаконадзора за ним в Грузии, а также за достоверность информации, содержащейся в заявке и материалах для получения параллельной торговой лицензии;

12) владелец торговой лицензии (заявитель) – индивидуальный предприниматель, юридическое лицо, филиал (представительство) иностранного юридического лица, зарегистрированные на территории Грузии в установленном законодательством порядке, отвечающие за качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, размещение его на рынке Грузии, обеспечение осуществления фармаконадзора за лекарственным средством в Грузии, а также за достоверность информации, содержащейся в регистрационном досье;

13) вспомогательное вещество – вещество в составе лекарственного средства, которое не является действующим веществом и не является упаковочным материалом;

14) вторичная упаковка – упаковка, в которую помещают первичную упаковку с лекарственным средством. К вторичной упаковке не относится упаковка, предназначенная для транспортировки или отгрузки лекарственного средства (транспортная (групповая) упаковка);

15) генерическое лекарственное средство – лекарственное средство с тем же качественным и количественным составом действующих веществ и в той же лекарственной форме, что и референтное лекарственное средство, и чья биоэквивалентность с референтным лекарственным средством доказана

соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества считаются одним и тем же действующим веществом при условии, что они существенно не отличаются по свойствам с точки зрения безопасности и/или эффективности.

Различные лекарственные формы для орального применения с немедленным высвобождением считаются одной и той же лекарственной формой;

16) гомеопатическое лекарственное средство – лекарственное средство, полученное из субстанции(й), называемой(ых) гомеопатическим сырьем, в соответствии с методами изготовления гомеопатического лекарственного средства, описанными в Европейской Фармакопее (EP) или при отсутствии ее описания в Европейской Фармакопее (EP) – в Немецкой гомеопатической фармакопее (GHP), Гомеопатической фармакопее США (HPUS), Британской гомеопатической фармакопее (BNP), Гомеопатической фармакопее Швабе или другой ведущей фармакопее;

17) государственная регистрация лекарственного средства – процедура, которая проводится согласно данному Закону с целью размещения лекарственного средства на рынке Грузии для применения потребителями;

18) государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств – комплекс организационно-правовых мероприятий, направленных на обеспечение обращения в Грузии качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств, их безопасного применения, путем выполнения Агентством функций, предусмотренных данным Законом, по выявлению и предупреждению нарушений субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требований законодательства в сфере обращения лекарственных средств;

19) готовое лекарственное средство – лекарственное средство в том виде, в котором оно применяется потребителем, которое прошло все стадии производственного процесса, включая стадию конечной упаковки;

20) действующее вещество (активный фармацевтический ингредиент, АФИ, API, активная субстанция) – вещество или смесь веществ, предназначенное для использования в производстве лекарственного средства, и которое во время такого использования становится активным ингредиентом лекарственного средства, применяемого в целях восстановления, коррекции или изменения физиологических функций либо для установления медицинского диагноза при помощи его фармакологического, иммунологического либо метаболического действия;

21) дистрибутор – юридическое лицо или индивидуальный

предприниматель, зарегистрированные в установленном законодательством Грузии порядке, имеющие разрешение на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, полученное согласно требованиям данного Закона;

22) доклиническое исследование – комплекс химических, физических, биологических, микробиологических, фармакологических, токсикологических и других научных исследований. Доклиническое исследование лекарственного средства включает доклинические исследования в лабораторных условиях и/или опыты на лабораторных животных с целью изучения специфической активности и безопасности лекарственного средства;

23) досье производственного участка (site master file) – документ, разработанный производителем лекарственных средств и содержащий информацию относительно политики и деятельности по управлению качеством на участке производства и/или контроля качества при проведении операций по производству лекарственных средств, осуществляемых на этом участке, а также о любых тесно связанных работах в соседствующих зданиях и тех, которые примыкают. Если на данном участке осуществляется только часть производственных операций, то в досье производственного участка должны быть описаны только они (например, контроль качества, операции по упаковке и т.д.);

24) Европейское медицинское агентство (ЕМА) – компетентный уполномоченный орган Европейского Союза, ответственный за оценку лекарственных средств, надзор (контроль) и фармаконадзор за лекарственными средствами в Европейском Союзе;

25) законный представитель в клиническом испытании лекарственного средства – родители, усыновители, опекуны, попечители, представители учреждений, исполняющих обязанности опекунов и попечителей;

26) злоупотребление лекарственными средствами – постоянное или разовое умышленное и/или избыточное потребление лекарственных средств, сопровождающееся вредными физическими или психическими эффектами;

27) иммунологическое лекарственное средство – вакцины, токсины, сыворотки или препараты аллергенов, к которым в частности относятся:

1) вещества, используемые для выработки активного иммунитета (например, холерная вакцина, БЦЖ-вакцина, полиомиелитные вакцины, вакцина против оспы);

2) вещества, используемые для диагностики состояния иммунитета (например, туберкулин и очищенное белковое производное туберкулина (tuberculin PPD), токсины для реакции Шика и пробы Дика, бруцеллин);

3) вещества, используемые для выработки пассивного иммунитета

(например, дифтерийный антитоксин, противооспенный глобулин, антилимфоцитарный глобулин);

4) лекарственные средства, предназначенные для выявления или вызова специфического приобретенного изменения в иммунологической реакции (ответе) на вещество, вызывающее аллергию;

28) импорт – термин толкуется в соответствии с Таможенным кодексом Грузии;

29) импортер – юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, зарегистрированные в установленном законодательством Грузии порядке, имеющие разрешение на производство лекарственных средств, полученное согласно требованиям данного Закона, и осуществляющие импорт в соответствии с данным Законом;

30) информированное согласие – решение об участии в клиническом испытании, изложенное в письменной форме, датированное и подписанное дееспособным лицом, которое может дать согласие, или (если лицо недееспособно и не может дать согласие) его (ее) законным представителем на участие в таком испытании. Такое решение может быть принято исключительно добровольно после надлежащего информирования субъекта клинического испытания (его (ее) законного представителя) о характере такого испытания, его значимости, последствиях и рисках.

Если указанное лицо не может писать, оно может дать устное согласие в присутствии, как минимум, одного свидетеля, удостоверяющего согласие субъекта клинического испытания в соответствии с законодательством Грузии на участие в таком испытании;

31) исследователь – врач, имеющий достаточную профессиональную подготовку и опыт лечения пациентов, знающий правила надлежащих клинических испытаний (GCP) лекарственных средств и соответствующие нормативно-правовые акты. Исследователь отвечает за проведение клинического испытания в месте проведения испытания (медицинском учреждении). Если испытание проводится группой лиц в определенном месте проведения испытания, то исследователем считается руководитель, отвечающий за работу группы (ответственный исследователь);

32) исследуемое лекарственное средство – лекарственная форма действующего вещества или плацебо, которые испытываются или используются в качестве эталона для сравнения в клиническом испытании, включая лекарственные средства, на которые выдано торговую лицензию, но они используются или производятся (расфасовываются или упаковываются) отличным от зарегистрированной лекарственной формы образом, или используются по незарегистрированным терапевтическим показаниям, или используются для получения дополнительной информации о

зарегистрированной форме лекарственного средства;

33) источник радионуклидов – система, содержащая фиксированный первичный (материнский) радионуклид, из которого образуются вторичные (дочерние) радионуклиды, извлекаемые посредством элюирования или другим способом и используемые в радиофармацевтическом лекарственном средстве;

34) качество лекарственного средства – комплекс свойств (характеристик), придающих лекарственному средству способность удовлетворять потребителей согласно своему назначению и характеризующих соответствие лекарственного средства спецификации;

35) клиническое испытание (исследование) – испытание при участии человека, направленное на установление или подтверждение клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов одного или нескольких исследуемых лекарственных средств, и/или определение любых побочных реакций, связанных с одним или несколькими исследуемыми лекарственными средствами, и/или изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного или нескольких исследуемых лекарственных средств с целью подтверждения его безопасности и/или эффективности.

Это понятие включает клинические испытания, проводимые в одном, или нескольких местах проведения клинического испытания (медицинских учреждениях), в одной или нескольких странах;

36) критическое несоответствие разрешительным условиям – нарушение (несоответствие) разрешительных условий, которое привело или может привести к риску производства, импорта, оптовой или розничной реализации некачественных лекарственных средств, которые могут нанести вред здоровью или жизни человека;

37) лекарственная форма – форма лекарственного средства, удобная для введения и применения человеком и обеспечивающая необходимое терапевтическое действие;

38) лекарственное средство – вещество или комбинация веществ в определенной лекарственной форме, обладающие свойствами, необходимыми для лечения или профилактики заболеваний человека, восстановления, коррекции или изменения физиологических функций человека, либо для установления медицинского диагноза при помощи их фармакологического, иммунологического или метаболического действия;

39) лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи – лекарственное средство, отвечающее критериям, изложенным в данном Законе, и на которое Министерством утверждена пропись (информация о составе и применении лекарственного средства);

40) лекарственное средство, подлежащее специальному контролю – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи»;

41) лекарственное средство прогрессивной терапии (advanced therapy medicinal products) – лекарственное средство, к которому относятся:

1) лекарственное средство генной терапии – биологическое лекарственное средство:

а) которое используется или вводится человеку для регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности и действующее вещество которого содержит или состоит из рекомбинантной нуклеиновой кислоты;

б) терапевтическое, профилактическое или диагностическое действие которого связано непосредственно с последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую оно содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности.

К лекарственным средствам генной терапии не относятся вакцины против инфекционных заболеваний;

2) лекарственное средство соматоклеточной терапии – биологическое лекарственное средство, которое:

а) содержит или состоит из клеток или тканей, подвергающихся существенному воздействию таким образом, что биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, имеющие значение для применения, изменяются, или из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с одной и той же функцией у реципиента и донора;

б) при его применении или введении человеку с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания имеет свойства оказывать фармакологическое, иммунологическое или метаболическое воздействие на клетки и ткани человека;

3) лекарственное средство тканевой инженерии – лекарственное средство, содержащее или состоящее из инженерных клеток или тканей и которое при применении или введении человеку обладает свойствами восстановления, исправления или замены ткани человека;

42) лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением – лекарственное средство, содержащее действующее вещество с хорошо изученным в рамках ЕС и/или Грузии медицинским применением, по меньшей мере, в течение 10 лет, и обладающее признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, что подтверждается подробными библиографическими данными;

43) лекарственные средства, полученные из человеческой крови или человеческой плазмы – лекарственные средства на основе компонентов крови,

изготовленные в условиях промышленного производства, включающие, в частности, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины человеческого происхождения;

44) лица, осуществляющие проверку (инспекцию) – работники Агентства, а также эксперты (физические лица, как резиденты, так и нерезиденты Грузии) и/или специалисты лабораторий контроля качества лекарственных средств, привлекаемые к проведению инспекций (проверок) по решению Агентства;

45) маркировка – информация, связанная с лекарственным средством, которая наносится на его упаковку;

46) мастер-файл системы фармаконадзора – подробное описание системы фармаконадзора, используемое владельцем торговой лицензии в отношении одного или нескольких лекарственных средств, на которые выдана торговая лицензия;

47) Министерство – Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии;

48) Министр – Министр труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии;

49) набор – лекарственное средство, которое должно быть соединено или смешано с радионуклидами в готовом радиофармацевтическом лекарственном средстве, как правило, перед его применением;

50) название лекарственного средства – название, присвоенное лекарственному средству, которое может быть, как придуманным владельцем торговой лицензии или производителем, так и общепринятым либо научным названием, сопровождающимся торговой маркой или именем владельца торговой лицензии;

51) недостоверность данных в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения – расхождения в данных, изложенных в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения на осуществление видов деятельности, предусмотренных данным Законом, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности;

52) неинтервенционное исследование – исследование, в котором лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с утвержденной краткой характеристикой и аннотацией-вкладышем, и при котором привлечение пациента в группу с установленным методом лечения в

протоколе испытания заранее не предусмотрено, а назначение лекарственного средства диктуется существующей практикой и не зависит от решения включить пациента в испытание. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы;

53) некачественное лекарственное средство – лекарственное средство, качество которого не соответствует требованиям спецификации и регистрационного досье. К некачественным лекарственным средствам также относятся лекарственные средства с истекшим сроком годности, лекарственные средства, подвергшиеся механическому, химическому, физическому, биологическому или иному воздействию, которые делают невозможным их дальнейшее применение;

54) непредвиденная побочная реакция – побочная реакция, характер, тяжесть или исход которой не согласуются с указаниями в утвержденной краткой характеристике и аннотации-вкладыше лекарственного средства или в информации для исследуемого лекарственного средства;

55) нерасфасованное лекарственное средство (нерасфасованная продукция, продукция в форме in bulk) – лекарственное средство (продукция), прошедшее все стадии технологического процесса, за исключением стадии фасовки и/или окончательной упаковки и маркировки;

56) несерьезная побочная реакция (несерьезная подозреваемая побочная реакция) – нежелательная и вредная для организма человека реакция на лекарственное средство, которая не является серьезной побочной реакцией (серьезной подозреваемой побочной реакцией);

57) обращение лекарственных средств в Грузии – деятельность по разработке, доклиническим исследованиям, клиническим испытаниям, государственной регистрации, производству, изготовлению в условиях аптеки, импорту, экспорту, контролю качества, транспортировке, хранению, оптовой реализации (дистрибуции), розничной реализации, рекламе, применению, отзыву, утилизации лекарственных средств и связанными с ними иными действиями;

58) общепринятое название – международное непатентованное название, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения, или, если такового не существует, обычное общепринятое название;

59) оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств – все действия, связанные с закупкой, хранением, поставками, в том числе экспортом лекарственных средств, за исключением отпуска их населению;

60) оригинальное (инновационное) лекарственное средство – лекарственное средство, которое было впервые зарегистрировано в мире на основании полного регистрационного досье (досье, содержащего собственные результаты фармацевтических исследований, доклинических исследований и клинических испытаний);

61) орфанное лекарственное средство (препарат-сирота) – лекарственное средство, предназначенное для диагностики, профилактики или лечения редкого заболевания, то есть заболевания, которое на момент подачи заявки о государственной регистрации лекарственного средства угрожает жизни или приводит к потере трудоспособности не более 5 человек на каждые 10 000 жителей, при условии, что:

1) не существует какого-либо другого удовлетворительного метода диагностики, профилактики или лечения редкого заболевания, или

2) при наличии какого-либо другого удовлетворительного метода диагностики, профилактики или лечения редкого заболевания, лекарственное средство принесет существенную пользу пациентам;

62) ответственное лицо (Responsible Person, RP) – физическое лицо, назначенное соответственно владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств или владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, которое отвечает за функционирование системы обеспечения качества лекарственных средств при их оптовой или розничной реализации (соответственно) и за оформление заключения входного контроля качества каждой серии получаемых и реализуемых лекарственных средств;

63) отзыв лекарственного средства из обращения – действие, направленное на прекращение реализации и изъятие лекарственного средства, уже размещенного на рынке Грузии производителем, импортером, дистрибутором или иным образом с целью его обращения;

64) параллельная торговая лицензия – документ, в котором содержится информация о параллельно импортируемом лекарственном средстве, дающий право реализовывать и применять это лекарственное средство на территории Грузии;

65) параллельный импорт лекарственного средства – импорт на территорию Грузии зарегистрированного в Грузии в соответствии с данным Законом лекарственного средства из страны со строгой регуляторной системой в сфере обращения лекарственных средств импортером, у которого отсутствуют договорные отношения с владельцем торговой лицензии лекарственного средства на право импорта лекарственного средства;

66) первичная упаковка – упаковка, непосредственно контактирующая

с лекарственным средством;

67) план управления рисками в сфере фармаконадзора – подробное описание системы управления рисками в сфере фармаконадзора;

68) побочная реакция при проведении клинического испытания – все неблагоприятные и нежелательные ответы организма человека на введение исследуемого лекарственного средства в любой дозе;

69) побочная реакция (подозреваемая побочная реакция) – нежелательная и вредная для организма человека реакция на лекарственное средство;

70) побочное явление – любое неблагоприятное клиническое проявление у пациента или субъекта клинического испытания, которому было введено лекарственное средство, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением;

71) подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) – биологическое лекарственное средство, подобное по качеству, безопасности и эффективности референтному биологическому лекарственному средству. Подобие качества, безопасности и эффективности такого лекарственного средства референтному должно быть доказано соответствующими исследованиями по качеству, доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями в сравнении с референтным биологическим лекарственным средством;

72) пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства – исследование зарегистрированного лекарственного средства, проводимое с целью определения, изучения степени рисков/опасности при его применении, подтверждения профиля безопасности лекарственного средства или оценки эффективности мер по управлению рисками;

73) правила надлежащего производства (GMP) – совокупность правил, представляющих часть системы обеспечения качества и гарантирующих, что продукция (действующее вещество, промежуточная продукция, нерасфасованное лекарственное средство, готовое лекарственное средство, исследуемое лекарственное средство) постоянно производится и контролируется в соответствии со стандартами качества, которые отвечают ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, досье исследуемого лекарственного средства или спецификациями на данную продукцию;

74) правила надлежащего фармаконадзора (GVP) – совокупность правил для осуществления фармаконадзора владельцами торговых лицензий на

лекарственные средства и Агентством согласно требованиям данного Закона;

75) правила надлежащей дистрибуции (GDP) – совокупность правил, которые представляют собой часть системы обеспечения качества, и соблюдение которых обеспечивает качество лекарственных средств на всех этапах оптовой реализации (дистрибуции);

76) правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) – совокупность правил, которые устанавливают требования к системе качества, связанной с организационным процессом и условиями, в которых доклинические исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды планируются, проводятся, контролируются, документируются, оформляются в виде отчетов и архивируются;

77) правила надлежащих клинических испытаний (GCP) – совокупность правил, определяющих планирование, проведение, выполнение, мониторинг, аудит, документирование, анализ и оформление в виде отчетов результатов клинических испытаний, соблюдение которых обеспечивает достоверность и точность данных и результатов клинического испытания, а также защиту прав, неприкосновенность и конфиденциальность информации в отношении субъектов клинического испытания;

78) представитель владельца торговой лицензии – юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, зарегистрированные на территории Грузии в установленном законодательством порядке, или физическое лицо, проживающее на территории Грузии, назначенное владельцем торговой лицензии для представления его интересов в Грузии;

79) прекурсор радионуклида – любой радионуклид, предназначенный для введения радиоактивной метки в другое вещество перед его применением;

80) проверка (инспекция) клинического испытания – процедура проверки Агентством материалов (документов), помещений, оборудования, записей, мер по обеспечению качества, а также других ресурсов, имеющих отношение к клиническому испытанию и которые могут находиться в месте проведения испытания, помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации или любых других структур;

81) производитель лекарственных средств – владелец разрешения на производство лекарственных средств или иного документа, дающего ему право на осуществление деятельности по производству лекарственных средств, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство, и осуществляющее все стадии производственного процесса либо одну или несколько из них;

82) производственный процесс (технологический процесс, изготовление) – операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начиная с обработки сырья, с последующим получением промежуточной и нерасфасованной продукции, фасовкой, маркировкой и заканчивая упаковкой и получением готового лекарственного средства;

83) производство лекарственных средств – деятельность, которая включает все операции по закупке материалов и продукции (действующее вещество, промежуточная продукция, нерасфасованное лекарственное средство и другая необходимая для производства лекарственного средства продукция), изготовлению, контролю качества, выдаче уполномоченным лицом разрешения на выпуск (реализацию) серий лекарственных средств, хранению, а также оптовой торговле (дистрибуции) лекарственными средствами собственного производства;

84) промежуточная продукция (продукт) – частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие этапы (операции) производственного процесса, до того, как оно станет нерасфасованным лекарственным средством (нерасфасованной продукцией, продукцией в форме in bulk);

85) протокол клинического испытания – документ, в котором изложены цель, модель, методология, статистические аспекты и организация клинического испытания;

86) публичный оценочный отчет лекарственного средства – опубликованные на сайте Агентства ведомости о лекарственном средстве, содержащие данные о его регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье, информацию о применении лекарственного средства, а также информацию (за исключением информации конфиденциального характера), объясняющую общественности основания для принятия Агентством решения о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой;

87) радиофармацевтическое лекарственное средство – лекарственное средство, которое в готовом для применения состоянии содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), введенных в него в медицинских целях;

88) разрешение – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях»;

89) разрешительные условия – требования, утвержденные постановлением Правительства Грузии на основании данного Закона, которым должен соответствовать владелец разрешения при осуществлении

деятельности, указанной в разрешении;

90) растительная субстанция – целые, фрагментированные или измельченные растения, части растений, водорослей, грибов, лишайников в необработанной, обычно высушенной форме, или свежие. Определенные экссудаты из растений, которые не подвергались специальной обработке, также считаются растительными субстанциями. Растительные субстанции точно определяются используемой морфологической частью растения и его ботанического названия в соответствии с биномиальной номенклатурой (род, вид, разновидность и автор);

91) растительное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее в качестве действующего вещества одну или несколько растительных субстанций, либо один или несколько растительных препаратов, либо одну или несколько растительных субстанций в комбинации с одним или несколькими растительными препаратами;

92) растительный препарат – препараты, полученные в результате обработки растительных субстанций, такой как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрация и ферментация. К ним относятся измельченные или порошкообразные растительные субстанции, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и переработанные экссудаты;

93) регистрационное досье (регистрационные материалы) – комплект документов и данных о лекарственном средстве согласно структуре и требованиям, утвержденным постановлением Правительства Грузии, на основании которых можно сделать обоснованное заключение о качестве, безопасности и эффективности лекарственного средства;

94) реклама лекарственного средства – прямое предоставление информации о лекарственном средстве, проведение опросов среди населения, использование стимулов, способствующих назначению, поставке, реализации или применению такого средства;

95) рецепт на лекарственное средство – письменное предписание фармацевту, выписанное сертифицированным доктором – специалистом, на основании которого осуществляется изготовление и/или отпуск лекарственного средства;

96) референтное лекарственное средство – лекарственное средство, зарегистрированное в любой стране на основании полного регистрационного досье (досье, содержащее собственные результаты фармацевтических исследований, доклинических исследований и клинических испытаний) и которое, прежде всего, является оригинальным (инновационным)

лекарственным средством с доказанной эффективностью, безопасностью и качеством;

97) риски, связанные с применением лекарственного средства – риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного средства относительно здоровья пациентов или общества в целом, а также любые риски неблагоприятного влияния на окружающую среду;

98) розничная реализация – деятельность, связанная с закупкой, хранением и реализацией лекарственных средств населению, медицинским учреждениям или другим учреждениям без права перепродажи (дальнейшей реализации);

99) серия лекарственного средства – определенное количество однородной продукции (единиц лекарственной формы), произведенное из определенного количества исходного сырья и прошедшее стадии технологического процесса в едином цикле производства или гомогенизированное в процессе производства. При непрерывном технологическом процессе – все единицы продукции, изготовленные за определенный промежуток времени;

100) серьезная побочная реакция (серьезная подозреваемая побочная реакция) – побочная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации или продления срока госпитализации, вызывает стойкую или значительную нетрудоспособность или инвалидность, либо врожденную аномалию/патологическое развитие органов и тканей;

101) сила действия лекарственного средства – содержание действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой;

102) система управления рисками в сфере фармаконадзора – совокупность мер и действий по фармаконадзору, предназначенных для идентификации, характеристики, предотвращения или минимизации рисков, связанных с лекарственным средством, включая оценку эффективности таких мер и действий;

103) система фармаконадзора – система мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных средств и выявления любых изменений в их соотношении риск/польза, которая должна быть у владельца торговой лицензии и Агентстве для выполнения требований данного Закона;

104) соискатель разрешения в сфере обращения лекарственных средств – индивидуальный предприниматель или юридическое лицо любой организационно-правовой формы и формы собственности, зарегистрированные

в установленном законодательством Грузии порядке, желающий получить разрешение на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренные данным Законом;

105) соотношение риск/польза – оценка положительных терапевтических действий лекарственного средства в отношении рисков, связанных с применением лекарственного средства;

106) спецификация – перечень тестов (анализов, испытаний), ссылок на методы контроля качества (методы анализа, аналитические методики) и соответствующих критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы (пределы), интервалы или другие критерии для описываемых тестов. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должна соответствовать продукция (действующее вещество, вспомогательное вещество, материал, нерасфасованная продукция, готовое лекарственное средство, другая продукция), чтобы считаться пригодной для ее предполагаемого применения. «Соответствие спецификации» означает, что продукция, прошедшая контроль согласно указанным в спецификации аналитическим методикам, будет отвечать критериям приемлемости;

107) спонсор – юридическое лицо, индивидуальный предприниматель или физическое лицо, отвечающее за инициирование, организацию и/или финансирование клинического испытания;

108) страны со строгой регуляторной системой в сфере обращения лекарственных средств – страны-члены Европейского Союза, Австралия, Исландия, Канада, Норвегия, Лихтенштейн, США, Швейцария, Япония;

109) субъект (пациент, здоровый доброволец) клинического испытания – человек, участвующий в клиническом испытании, который либо принимает исследуемое лекарственное средство или плацебо, либо входит в контрольную группу;

110) субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств – индивидуальный предприниматель, юридическое лицо, филиал (представительство) иностранного юридического лица или физическое лицо, осуществляющий деятельность в сфере обращения лекарственных средств;

111) торговая лицензия на лекарственное средство – документ, в котором содержится информация о зарегистрированном в Грузии лекарственном средстве, и дающий право реализовывать и применять лекарственное средство на территории Грузии;

112) традиционное растительное лекарственное средство –

растительное лекарственное средство, которое отвечает критериям, изложенным в части 2 статьи 15 данного Закона;

113) уполномоченное лицо (Qualified Person, QP) – физическое лицо, назначенное владельцем разрешения на производство лекарственных средств (в том числе производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ, импорт лекарственных средств), которое отвечает за качество лекарственных средств при их производстве/импорте и дает разрешение на реализацию/отпуск каждой произведенной (импортированной) серии лекарственного средства;

114) упрощенная процедура государственной регистрации лекарственных средств – специальные положения в отношении государственной регистрации гомеопатических лекарственных средств, традиционных растительных лекарственных средств, лекарственных средств, изготовленных по утвержденным прописям, лекарственных средств, зарегистрированных в Европейском Союзе по централизованной процедуре, предусмотренные статьями 14 – 17 данного Закона;

115) фальсифицированное лекарственное средство – умышленно подделанное лекарственное средство, в том числе умышленно неправильно промаркированное лекарственное средство в отношении его подлинности и/или происхождения.

Лекарственные средства не относятся к фальсифицированным при наличии непредумышленных дефектов качества, когда не нарушаются права интеллектуальной собственности;

116) фармаконадзор – деятельность, связанная со сбором, определением, оценкой и изучением данных (сведений) о побочных реакциях, возникающих у человека в результате применения лекарственного средства в соответствии и/или не в соответствии с утвержденной краткой характеристикой и аннотацией-вкладышем, или других проблемах, связанных с применением лекарственного средства, с целью предупреждения и минимизации рисков;

117) Фармакопея – нормативно-технический документ, устанавливающий минимальный уровень общих требований к качеству лекарственных средств, методам контроля качества (методам анализа, аналитическим методикам), упаковке, реактивам, содержащий монографии на вспомогательные и действующие вещества, растительные лекарственные средства, лекарственные формы, готовые лекарственные средства, а также общие тексты и информационные материалы, касающиеся качества лекарственных средств;

118) Фармакопеи, используемые в Грузии (ведущие Фармакопеи) – Европейская Фармакопея (EP), Британская Фармакопея (BP), Фармакопея

США (USP), Фармакопея Японии (JP), а также фармакопеи, используемые для гомеопатических лекарственных средств, определенные данным Законом. Для растительных лекарственных средств, растительных субстанций, растительных препаратов, допустимо использование других фармакопей;

119) фармацевтическая система качества – система управления качеством, которая направляет и контролирует деятельность субъекта, осуществляющего деятельность в сфере обращения лекарственных средств, по вопросам качества;

120) фармацевтически альтернативные лекарственные средства – лекарственные средства, содержащие то же действующее вещество в виде разных солей, эфиров, сложных эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных действующего вещества, либо отличающиеся лекарственной формой или силой действия;

121) фармацевтически эквивалентные лекарственные средства – лекарственные средства, содержащие то же действующее вещество в том же количестве и в той же лекарственной форме и отвечающие требованиям одних и тех же стандартов. Фармацевтическая эквивалентность не обязательно предусматривает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах и/или в процессе производства могут привести к более быстрому или более медленному растворению и/или абсорбции;

122) централизованная процедура регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе – процедура регистрации лекарственного средства, которая проводится согласно Регламенту Европейского Парламента и Совета Европы от 31 марта 2004 года № 726/2004 «Об установлении процедур Сообщества по разрешению лекарственных средств и надзору за лекарственными средствами, используемыми человеком и в ветеринарии, а также о создании Европейского медицинского агентства», и по результатам которой торговая лицензия на лекарственное средство действует на территории всего Европейского Союза, а также в Исландии, Лихтенштейне и Норвегии;

123) Этический комитет – независимый орган, состоящий из специалистов в сфере здравоохранения и лиц других специальностей, и отвечающий за защиту прав, безопасности и благополучия субъектов клинического испытания, а также за предоставление гарантий такой защиты, которая включает оценку протокола клинического испытания, соответствия исследователя и пригодности места проведения испытания, методов и документов, которые будут использоваться для информирования субъектов клинического испытания и получения их информированного согласия;

124) эффективность лекарственного средства – характеристика степени положительного диагностического, лечебного или профилактического

действия лекарственного средства на предупреждение заболевания, установление характера заболевания, его течение, продолжительность или коррекцию состояния или физиологических функций организма человека согласно показаниям к применению, указанным в краткой характеристике лекарственного средства и аннотации-вкладыше.

Статья 4. Сфера действия Закона

1. Данный Закон применяется к правоотношениям, возникающим при обращении лекарственных средств на территории Грузии.

При наличии сомнений в отношении продукта, который с учетом всех своих характеристик подпадает как под определение лекарственного средства, так и под определение продукта, регулируемого другими положениями законодательства Грузии, такой продукт будет предметом регулирования данного Закона.

2. Данный Закон не применяется к:

2.1) любым радионуклидам в форме изолированных источников излучения;

2.2) цельной крови, плазме или клеткам крови человеческого происхождения, за исключением плазмы, полученной в условиях промышленного производства;

2.3) лекарственным средствам, применяемым в ветеринарии.

Статья 5. Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств

1. Основы государственной политики в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств определяет Парламент Грузии.

2. Правительство Грузии в соответствии с Конституцией Грузии через систему государственных органов реализует государственную политику в сфере обращения лекарственных средств, организывает и обеспечивает осуществление соответствующих государственных программ, обеспечивает контроль за соблюдением законодательства о лекарственных средствах.

3. При осуществлении государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств государство в лице государственных органов регулирования руководствуется приоритетными интересами конечного потребителя – пациента – в качественных, безопасных и эффективных лекарственных средствах и их доступности.

4. Государственная политика в сфере обращения лекарственных средств основывается на:

4.1) создании условий для обеспечения конечных потребителей

(населения) качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами;

4.2) внедрении и применении требований к обращению лекарственных средств в соответствии с нормами, гармонизированными с законодательством Европейского Союза;

4.3) обеспечении прозрачности и непредубежденности государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств;

4.4) соблюдении общественных интересов и привлечении всех заинтересованных сторон к формированию системы государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств;

4.5) осуществлении международного сотрудничества в сфере обращения лекарственных средств.

5. Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств осуществляется Министерством и Агентством в соответствии с данным Законом и законодательством Грузии.

6. Функциями Министерства в сфере обращения лекарственных средств являются:

6.1) формирование государственной политики в сфере обращения лекарственных средств;

6.2) утверждение нормативно-правовых актов в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данным Законом и законодательством Грузии;

6.3) взаимодействие с международными организациями в сфере обращения лекарственных средств;

6.4) другие функции, определенные законодательством Грузии.

7. Функциями Агентства в сфере обращения лекарственных средств являются:

7.1) государственная регистрация лекарственных средств в Грузии и выдача торговых лицензий на лекарственные средства;

7.2) выдача параллельных торговых лицензий на лекарственные средства;

7.3) ведение ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств Грузии и обеспечение его публичности;

7.4) выдача разрешений на ввоз незарегистрированных лекарственных средств на территорию Грузии в соответствии с требованиями данного Закона;

7.5) выдача разрешений на проведение клинических испытаний лекарственных средств;

7.6) выдача разрешений на производство, производство в части импорта, оптовую реализацию (дистрибуцию), розничную реализацию лекарственных средств, в соответствии с требованиями данного Закона, а также ведение ведомственного реестра выданных разрешений;

7.7) сертификация юридических лиц, филиалов (представительств) иностранных юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и систем

их качества (независимо от их местонахождения) на соответствие международным требованиям, направленным на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, которые находятся в обращении на рынке Грузии (в том числе требованиям GMP, GDP, GLP, GCP, GVP);

7.8) проведение экспертизы в сфере обращения лекарственных средств;

7.9) аттестация экспертов в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данным Законом;

7.10) аттестация лабораторий контроля качества лекарственных средств;

7.11) осуществление государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств;

7.12) аттестация уполномоченных и ответственных лиц, предусмотренных данным Законом;

7.13) согласование рекламы и контроль за рекламой лекарственных средств в Грузии;

7.14) осуществление фармаконадзора и обеспечение функционирования системы фармаконадзора за лекарственными средствами, размещенными на рынке Грузии;

7.15) участие в международном сотрудничестве в сфере обращения лекарственных средств;

7.16) другие функции, определенные законодательством Грузии.

8. Для выполнения своих функций государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств Агентство, в установленном законодательством Грузии порядке может привлекать экспертов (физические лица, как резиденты, так и нерезиденты Грузии), а также создавать консультационные комиссии и комитеты.

Глава II. РАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 6. Разработка лекарственных средств

1. Фармацевтическая разработка – исследования, направленные на поиск новых фармакологически активных субстанций или новых комбинаций субстанций, разработка и обоснование состава лекарственного средства, изучение его свойств, выбор лекарственной формы, подбор упаковки, укупорки и изучение их совместимости с лекарственным средством, разработка и обоснование процесса (технологии) производства, спецификаций и методик контроля качества.

2. Разработчиками лекарственных средств могут быть юридические или физические лица независимо от регистрации и места жительства на территории Грузии.

3. Права разработчика лекарственного средства регулируются законодательством Грузии.

Статья 7. Доклинические исследования лекарственных средств

1. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся с целью установления их безопасности и эффективности в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

2. Доклинические исследования лекарственных средств должны проводиться юридическими лицами, филиалами (представительствами) иностранных юридических лиц или индивидуальными предпринимателями в соответствии с правилами надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP), а также с соблюдением международных принципов биоэтики и гуманного обращения с лабораторными животными.

3. Правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) в Грузии, гармонизированные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Проверка соответствия проведения доклинических исследований лекарственных средств требованиям правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) осуществляется Агентством путем проведения проверок (инспекций) юридических лиц, филиалов (представительств) иностранных юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, которые проводят такие исследования.

5. Порядок проведения проверок (инспекций) соответствия проведения доклинических исследований лекарственных средств требованиям правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) утверждается постановлением Правительства Грузии.

Глава III. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 8. Общие положения

1. Клиническое испытание лекарственного средства проводится с целью установления и подтверждения его безопасности и эффективности согласно международным этическим принципам по обеспечению защиты прав, безопасности и благополучия субъектов клинического испытания.

2. Клиническое испытание лекарственного средства может проводиться только в том случае, если его ожидаемая польза оправдывает риск.

3. Проведение клинических испытаний лекарственных средств генной терапии, применение которых может привести к изменению (модификации) генетической последовательности гаплоидных клеток субъекта клинического испытания, запрещается.

4. Основанием для начала проведения клинического испытания является разрешение Агентства на его проведение и позитивный протокол Этического комитета о соблюдении этических и морально-правовых аспектов при проведении клинического испытания.

5. Для получения разрешения на проведение клинического испытания лекарственного средства спонсор подает в Агентство заявку о проведении клинического испытания, к которой прилагаются материалы для проведения клинического испытания (далее – материалы клинического испытания).

Если спонсор является нерезидентом Грузии, он должен иметь своего представителя в Грузии – физическое лицо, которое является резидентом Грузии, или юридическое лицо, или индивидуальный предприниматель, зарегистрированные на территории Грузии в установленном законодательством порядке, которые действуют от имени спонсора на основании выданной им доверенности.

6. Разрешение на проведение клинического испытания лекарственного средства дается Агентством по результатам проведенной им экспертизы материалов клинического испытания лекарственного средства.

7. Для получения результатов оценки этических и морально-правовых аспектов материалов клинического испытания спонсор подает в Этический комитет заявку, к которой прилагаются материалы клинического испытания.

8. Порядок проведения клинических испытаний, требования к заявке о проведении клинического испытания, требования к материалам клинического испытания и порядок их экспертизы, требования к маркировке исследуемого лекарственного средства, а также порядок оценки этических и морально-правовых аспектов материалов клинического испытания утверждаются постановлением Правительства Грузии.

9. Положение об Этическом комитете, осуществляющем оценку этических и морально-правовых аспектов клинических испытаний лекарственных средств, которые проводятся при участии субъектов, и надзор за обеспечением их прав, безопасности и благополучия во время таких испытаний утверждается постановлением Правительства Грузии.

10. Агентство принимает решение об отказе в выдаче разрешения на проведение клинического испытания, если по результатам проведенной экспертизы материалов клинического испытания установлено следующее:

10.1) спонсор не соответствует требованиям к проведению клинических испытаний, предусмотренным данным Законом;

10.2) материалы клинического испытания неполные или не соответствуют утвержденным требованиям;

10.3) риск от применения лекарственного средства преобладает над ожидаемой пользой для субъекта клинического испытания;

10.4) клиническое испытание научно не обосновано и нецелесообразно;

10.5) существует высокий риск для здоровья и/или жизни субъекта клинического испытания.

11. Этический комитет отказывает в выдаче позитивного протокола, если по результатам оценки материалов клинического испытания установлено, что в результате такого испытания этические и морально-правовые аспекты не соблюдаются, а также будут нарушены права, безопасность и благополучие субъекта клинического испытания.

12. Во время проведения клинического испытания спонсор обязан информировать Агентство о любых дополнениях и изменениях, которые он вносит в материалы клинического испытания. Если такие дополнения и изменения могут повлиять на безопасность субъектов клинического испытания, научную ценность клинического испытания, проведение клинического испытания, качество и безопасность исследуемого лекарственного средства, спонсор дополнительно информирует об этом Этический комитет.

13. Порядок информирования о дополнениях и изменениях материалов клинического испытания, их экспертизы, оценки и утверждения, требования к материалам клинического испытания утверждается постановлением Правительства Грузии.

14. Во время проведения клинического испытания спонсор в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, обязан информировать Агентство и Этический комитет о произошедших случаях, связанных с проведением клинического испытания или разработкой исследуемого лекарственного средства, которые могут повлиять на безопасность субъектов клинического испытания, а также о предпринятых срочных мерах по устранению этих случаев.

15. Во время проведения клинического испытания исследователь/ответственный исследователь обязан информировать спонсора, а спонсор обязан информировать Агентство и Этический комитет о побочных явлениях и серьезных побочных реакциях, в порядке и в сроки, утвержденные постановлением Правительства Грузии.

16. Клиническое испытание может быть временно или полностью остановлено спонсором, исследователем/ответственным исследователем или

Агентством.

17. Исследователь/ответственный исследователь обязан приостановить клиническое испытание или отдельные его этапы в случае увеличения риска для здоровья или жизни субъекта клинического испытания, с обязательным уведомлением об этом спонсора, Агентства и Этического комитета.

18. Агентство временно или полностью останавливает проведение клинического испытания при наличии объективных оснований считать, что изложенные в заявке о проведении клинического испытания условия не выполняются или есть данные, ставящие под сомнение безопасность субъектов клинического испытания, или научную обоснованность клинического испытания.

19. О своем решении временно или полностью остановить проведение клинического испытания, а также причинах его принятия Агентство уведомляет спонсора, исследователя/ответственного исследователя и Этический комитет.

20. Порядок временной или полной остановки проведения клинического испытания утверждается постановлением Правительства Грузии.

21. Клинические испытания лекарственных средств, включая исследования по биодоступности и биоэквивалентности, должны проводиться в соответствии с правилами надлежащих клинических испытаний (GCP).

22. Правила надлежащих клинических испытаний (GCP) в Грузии, гармонизированные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

23. Проверка соответствия проведения клинического испытания лекарственного средства требованиям правил надлежащих клинических испытаний (GCP) осуществляется Агентством путем проведения проверок (инспекций) в учреждениях, участвующих в клиническом испытании (место проведения испытания исследуемого лекарственного средства, место его производства и контроля качества, подразделения спонсора, другие учреждения, имеющие отношение к клиническому испытанию).

24. Порядок проведения проверок (инспекций) соответствия проведения клинических испытаний лекарственных средств требованиям правил надлежащих клинических испытаний (GCP) утверждается постановлением Правительства Грузии.

Статья 9. Защита субъекта клинического испытания

1. Субъекту клинического испытания обеспечивается защита путем оценки соотношения риск/польза как перед проведением каждого клинического испытания, в том числе на основании предыдущих проведенных испытаний, так и во время его проведения.

2. В клиническое испытание привлекается субъект, который может лично дать информированное согласие. Если указанное лицо не может писать, оно может дать устное согласие в присутствии, как минимум, одного свидетеля, удостоверяющего согласие субъекта клинического испытания в соответствии с законодательством Грузии на участие в таком испытании.

3. Если субъект клинического испытания не может лично дать информированное согласие, то информированное согласие дает его законный представитель.

4. Субъект, который не может лично дать информированное согласие на участие в клиническом испытании, не включается в испытание, если его можно провести при участии субъекта клинического испытания, который может лично дать информированное согласие на участие в испытании.

5. Субъект, который не может лично дать информированное согласие на участие в клиническом испытании, включаются в испытание только в случае наличия оснований об ожидаемой пользе для субъекта клинического испытания от применения исследуемого лекарственного средства, преобладающей над риском.

6. Клиническое испытание может проводиться если:

6.1) ожидаемый риск и неудобства были соизмерены с ожидаемой пользой для субъекта клинического испытания, а также для других, в том числе будущих субъектов;

6.2) субъект клинического испытания или, если он не может предоставить информированное согласие, его законный представитель имел возможность в разговоре с исследователем, ответственным за получение информированного согласия, понять цели, риски и неудобства клинического испытания, условия, в которых оно будет проводиться, а также был проинформирован о его праве отказаться участвовать в испытании в любое время;

6.3) субъект клинического испытания или, если он не может предоставить информированное согласие, его законный представитель предоставил свое информированное согласие;

6.4) будут соблюдены права субъекта клинического испытания на физическое и психическое благополучие, тайну личной жизни и защиту персональных данных, гарантированные законодательством Грузии;

6.5) субъект клинического испытания или его законный представитель, предоставивший информированное согласие, в любое время может прекратить

участвовать в клиническом испытании без какого-либо связанного с этим вреда для себя (субъекта), отзывав свое информированное согласие;

6.6) субъект клинического испытания застрахован спонсором на случай нанесения вреда здоровью и/или жизни субъекта.

Статья 10. Клиническое испытание с участием несовершеннолетних лиц

1. Клиническое испытание с участием несовершеннолетних лиц проводится только в том случае, если:

1.1) получено информированное согласие родителей или законного представителя, которое может в любое время быть отозвано без какого-либо, связанного с отзывом информированного согласия, вреда для несовершеннолетнего лица;

1.2) несовершеннолетнему лицу предоставлена информация (в форме, соответствующей его способности понять ее) от медицинского персонала, имеющего опыт работы с несовершеннолетними, об испытании, его рисках и пользе;

1.3) не предоставляются финансовые поощрения или стимулы, кроме компенсации в случае нанесения ущерба здоровью и/или жизни несовершеннолетнему лицу во время клинического испытания;

1.4) в результате клинического испытания будет получена непосредственная польза для группы пациентов и если такое испытание необходимо для подтверждения данных, полученных в других клинических испытаниях с участием лиц, способных предоставить информированное согласие, либо для подтверждения данных, полученных при помощи других методов исследования; кроме того, клиническое испытание касается клинического состояния, от которого страдает несовершеннолетнее лицо или клиническое испытание имеет особенности, вследствие которых оно может быть выполнено только на несовершеннолетних;

1.5) клиническое испытание спланировано таким образом, что боль, дискомфорт, страх или другой предвидимый риск, связанные с заболеванием и этапом его развития, минимизированы. Порог риска и степень дискомфорта должны четко определяться и постоянно отслеживаться спонсором и исследователем/ответственным исследователем;

1.6) интересы несовершеннолетнего лица доминируют над интересами науки и общества.

2. Исследователем/ответственным исследователем должно учитываться четкое пожелание несовершеннолетнего, способного сформировать свое мнение и оценить предоставленную ему информацию, касающуюся клинического испытания, отказаться от участия или быть выведенным из клинического испытания в любое время.

Статья 11. Клиническое испытание с участием недееспособных лиц

1. Клинические испытания лекарственных средств с участием лиц, которые вследствие слабоумия или душевной болезни признаны судом недееспособными и не могут предоставить информированное согласие на участие в клиническом испытании, проводятся в соответствии со всеми требованиями, установленными данным Законом, при участии лиц, способных предоставить такое согласие. Включение в клиническое испытание таких недееспособных лиц после наступления у них недееспособности разрешается если:

1.1) получено информированное согласие законного представителя, которое может в любое время быть отозвано без какого-либо, связанного с отзывом согласия, вреда для субъекта клинического испытания;

1.2) недееспособным лицом получена информация о клиническом испытании, связанных с ним рисках и пользе в форме, соответствующей его(ее) способности понимать;

1.3) не предоставляются финансовые поощрения или стимулы, кроме компенсации в случае нанесения ущерба здоровью и/или жизни недееспособного лица во время клинического испытания;

1.4) клиническое испытание необходимо для подтверждения данных, полученных в других клинических испытаниях с участием лиц, способных предоставить информированное согласие, либо для подтверждения данных, полученных при помощи других методов исследования, и такое клиническое испытание имеет непосредственное отношение к клиническому состоянию, угрожающему жизни или наносящему вред здоровью недееспособного лица, задействованного в испытании;

1.5) клиническое испытание спланировано таким образом, что боль, дискомфорт, страх или другой предвидимый риск, связанные с заболеванием и этапом его развития, минимизированы. Порог риска и степень дискомфорта должны четко определяться и постоянно отслеживаться спонсором и исследователем/ответственным исследователем;

1.6) интересы субъекта клинического испытания доминируют над интересами науки и общества;

1.7) имеются основания ожидать, что применение исследуемого лекарственного средства принесет субъекту клинического испытания пользу, превосходящую риск, или вообще не создаст рисков.

2. Исследователем/ответственным исследователем должно учитываться пожелание недееспособного субъекта клинического испытания, способного сформировать свое мнение и оценить предоставленную ему информацию, касающуюся клинического испытания, отказаться от участия в клиническом испытании или быть выведенным из клинического испытания в любое время.

Статья 12. Клиническое испытание с участием беременных и кормящих грудью женщин

1. В дополнение к требованиям статьи 9 данного Закона клиническое испытание с участием беременных и кормящих грудью женщин может проводиться только в случае, если:

1.1) клиническое испытание принесет беременной или кормящей грудью женщине, ее эмбриону, плоду или ребенку после его рождения, прямую пользу, преобладающую над рисками и нагрузками, связанными с клиническим испытанием;

1.2) при проведении клинического испытания с участием кормящих грудью женщин предприняты действия, направленные на избежание негативного воздействия на здоровье ребенка;

1.3) не предоставляются финансовые поощрения или стимулы, кроме компенсации в случае нанесения ущерба здоровью и/или жизни беременной или кормящей грудью женщины, ее эмбриону, плоду или ребенку после его рождения.

2. В случае отсутствия прямой пользы для беременной или кормящей грудью женщины, ее эмбриона, плода или ребенка после его рождения, клиническое испытание может быть проведено только в том случае, если выполняются все следующие условия:

2.1) клиническое испытание по сопоставимой эффективности не может быть проведено на женщинах, не являющихся беременными или кормящими грудью;

2.2) клиническое испытание способствует получению результатов, которые могут принести пользу беременным и кормящим грудью женщинам или другим женщинам в отношении репродукции, или другим эмбрионам, плодам и детям;

2.3) клиническое испытание несет минимальные риск и нагрузку на беременную или кормящую грудью женщину, ее эмбрион, плод или ребенка после его рождения.

Глава IV. РАЗМЕЩЕНИЕ НА РЫНКЕ И ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 13. Общие положения в отношении государственной регистрации лекарственных средств

1. Лекарственное средство может быть размещено на рынке Грузии, если оно прошло процедуру государственной регистрации и на него выдана торговая лицензия, кроме случаев, предусмотренных данным Законом.

2. Государственной регистрации не подлежат:

2.1) действующие вещества (активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), API, активные субстанции);

2.2) нерасфасованные лекарственные средства (нерасфасованная продукция, продукция в форме in bulk) и промежуточная продукция;

2.3) радиофармацевтические лекарственные средства, которые изготавливаются из зарегистрированных источников радионуклидов, наборов или предшественников радионуклидов в соответствии с инструкцией производителя, во время применения в медицинских учреждениях, имеющих соответствующее разрешение на осуществление медицинской деятельности и работу с такими лекарственными средствами;

2.4) лекарственные средства, приготовленные в аптеке по рецепту врача (магистральная пропись);

2.5) лекарственные средства, приготовленные в аптеке в соответствии с предписаниями Фармакопеи (официальная пропись).

3. Государственная регистрация лекарственных средств проводится Агентством, по результатам которой выдается торговая лицензия на лекарственное средство.

4. Государственная регистрация лекарственного средства проводится на основании заявки и регистрационного досье, которые подаются в Агентство. Форма заявки и требования к ней утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. В регистрационном досье на лекарственное средство содержатся такие данные и документы:

5.1) наименование и адрес заявителя;

5.2) наименование и адрес производителя;

5.3) название лекарственного средства;

5.4) качественный и количественный состав лекарственного средства;

5.5) оценка потенциальных рисков, связанных с влиянием лекарственного средства на окружающую среду;

5.6) терапевтические показания, противопоказания и побочные реакции;

5.7) сведения о дозировке, лекарственной форме, способе и пути введения, сроке хранения;

5.8) любые меры предосторожности и безопасности при хранении лекарственного средства, введении его пациентам и утилизации отходов, с указанием потенциальных рисков, которые данное лекарственное средство представляет для окружающей среды, с указанием причин их принятия;

5.9) описание способа производства лекарственного средства;

5.10) описание методов контроля, используемых производителем;

5.11) письменное подтверждение производителя лекарственного средства об осуществлении им контроля соответствия производства действующих веществ правилам надлежащего производства (GMP API);

5.12) краткое описание (резюме) системы фармаконадзора заявителя;

5.13) план управления рисками, описывающий систему управления рисками и ее краткое описание (резюме);

5.14) краткая характеристика лекарственного средства, отвечающая требованиям части 37 данной статьи, образцы вторичной и первичной

упаковки, содержащие данные, указанные в статье 23 данного Закона, вместе с аннотацией-вкладышем, сопровождающей лекарственное средство и отвечающей требованиям статьи 22 данного Закона;

5.15) заверенная заявителем копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем;

5.16) копии торговых лицензий, выданных компетентными органами других стран, вместе со списком тех стран, у которых заявка на получение торговой лицензии, находится на рассмотрении; краткая характеристика лекарственного средства и аннотация-вкладыш, утвержденные компетентным органом другой страны;

5.17) подробная информация о любом решении в отказе в выдаче торговой лицензии на лекарственное средство, принятом компетентным органом другой страны, с указанием причин принятия такого решения;

5.18) краткая характеристика данных по безопасности, включая данные, содержащиеся в периодически обновляемых отчетах по безопасности, если таковые имеются, и отчеты о подозреваемых побочных реакциях;

5.19) копия решения компетентного органа о присвоении лекарственному средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) (в случае регистрации орфанного лекарственного средства (препарата-сироты));

5.20) документы и сведения, касающиеся результатов фармацевтических исследований (физико-химических, биологических или микробиологических); доклинических исследований (токсикологических и фармакологических); клинических испытаний, а также обзоры и резюме исследований (испытаний);

5.21) информация об экспертах, которые проводили оценку фармацевтической, доклинической и клинической документации лекарственного средства.

6. Структура регистрационного досье на лекарственное средство и требования к регистрационному досье утверждаются постановлением Правительства Грузии.

7. При регистрации генерического лекарственного средства от заявителя не требуется предоставления результатов доклинических исследований и клинических испытаний, если он предоставил результаты исследований по доказательству биоэквивалентности с референтным лекарственным средством. Требования к проведению исследований биоэквивалентности, тип и объем таких исследований, а также порядок выбора референтного лекарственного средства утверждаются постановлением Правительства Грузии.

8. Регистрация генерического лекарственного средства возможна, только если с момента первой регистрации или приравненной к ней процедуры (процедура допуска лекарственного средства на рынок компетентными органами других стран) референтного лекарственного средства в любой стране прошло не менее 6 лет.

9. Генерическое лекарственное средство, отвечающее условиям частей 7, 8 данной статьи, не должно размещаться на рынке Грузии до истечения 6 лет с момента первой регистрации или приравненной к ней процедуры референтного лекарственного средства в любой стране. Шестилетний срок может быть продлен до 7 лет, если в течение первых 6 лет компетентным органом, зарегистрировавшим референтное лекарственное средство, были утверждены одно или несколько новых терапевтических показаний к применению референтного лекарственного средства, считающихся такими, которые имеют значительные клинические преимущества по сравнению с существующими методами лечения.

10. Правила и критерии определения терапевтических показаний, считающихся такими, которые имеют значительные клинические преимущества по сравнению с существующими методами лечения, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

11. Если лекарственное средство не подпадает под определение генерического лекарственного средства, или если его биоэквивалентность не может быть доказана путем исследований биодоступности, или в случае изменения действующего вещества, терапевтических показаний, дозы, лекарственной формы или пути введения по сравнению с референтным лекарственным средством, заявитель должен предоставить результаты доклинических исследований и/или клинических испытаний, тип и объем которых утверждается постановлением Правительства Грузии.

12. При регистрации подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра), которое не может считаться генерическим лекарственным средством ввиду специфики процесса производства, используемого сырья, особенностей молекулярной структуры и терапевтического действия, заявитель должен предоставить результаты доклинических исследований и/или клинических испытаний, тип и объем которых определяется постановлением Правительства Грузии.

13. От заявителя не требуется предоставление результатов доклинических исследований и клинических испытаний, если он может доказать, что действующее вещество лекарственного средства с хорошо изученным в Грузии и/или в странах-членах Европейского Союза медицинским применением, по крайней мере в течение 10 лет обладало признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности. В этом случае результаты доклинических

исследований и клинических испытаний могут быть заменены соответствующей научной литературой.

14. Хорошо изученное медицинское применение лекарственного средства оценивается экспертом при проведении экспертизы регистрационного досье в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

15. При регистрации лекарственного средства, содержащего два и более действующих вещества (комбинированное лекарственное средство), заявителем предоставляются результаты доклинических исследований и/или клинических испытаний такого комбинированного лекарственного средства, если оно соответствует всем следующим условиям:

15.1) действующие вещества комбинированного лекарственного средства использовались в составе отдельных зарегистрированных лекарственных средств;

15.2) действующие вещества в составе отдельных зарегистрированных лекарственных средств ранее не применялись в медицинской практике с той же целью, в той же схеме и дозах, что и комбинированное лекарственное средство.

16. После получения торговой лицензии на лекарственное средство ее владелец может разрешить другому заявителю использовать свою фармацевтическую документацию, данные доклинических исследований и клинических испытаний, содержащихся в регистрационном досье на лекарственное средство, с целью государственной регистрации этим заявителем лекарственного средства с таким же качественным и количественным составом действующих веществ и в той же лекарственной форме.

17. В дополнение к требованиям, изложенным в частях 5, 7, 8 данной статьи, заявка о государственной регистрации и регистрационное досье источника радионуклидов также должна содержать следующую информацию и характеристики:

17.1) общее описание системы вместе с подробным описанием ее компонентов, которые могут оказать влияние на состав или качество лекарственного средства, содержащего вторичные (дочерние) радионуклиды;

17.2) качественные и количественные характеристики элюата или сублимата.

18. Государственная регистрация лекарственного средства включает в себя:

18.1) экспертизу заявки на соответствие требованиям, установленным данной статьей;

18.2) экспертизу лекарственного средства с целью составления заключения о его качестве, безопасности и эффективности. Составляющей частью экспертизы является:

- а) экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство;
 - б) проведение контроля качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье;
 - в) проверка (инспекция) производства лекарственного средства, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье, и требованиям правил надлежащего производства (GMP);
- 18.3) принятие решения о государственной регистрации и выдачу торговой лицензии на лекарственное средство или отказе в таковой.

19. Порядок проведения государственной регистрации лекарственного средства утверждается постановлением Правительства Грузии.

20. Экспертизу заявки о государственной регистрации лекарственного средства и регистрационного досье проводит Агентство.

21. Во время проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, Агентством проводится проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP).

22. Проверка (инспекция) производства лекарственного средства на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) может не проводиться по одному из следующих оснований:

22.1) производственный участок, осуществляющий выпуск серии лекарственного средства, находится в стране, которая включена в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, и компетентным органом любой страны, включенной в такой перечень, подтверждено соответствие производственного участка требованиям правил надлежащего производства (GMP). При этом лекарственное средство должно быть зарегистрировано в одной из стран, включенных в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии;

22.2) соответствие производственного участка требованиям правил надлежащего производства (GMP), принятым в Грузии, подтверждено Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

23. Во время проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство Агентством может быть принято решение о проведении проверки (инспекции) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство, в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

24. Контроль качества лекарственного средства при его государственной регистрации проводится с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье, и осуществляется согласно требованиям главы XIV данного Закона.

25. По результатам экспертизы Агентство составляет заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства.

26. Порядок проведения экспертизы лекарственных средств утверждается постановлением Правительства Грузии.

27. По результатам экспертизы Агентство в месячный срок принимает решение о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой.

28. Решением о государственной регистрации лекарственного средства утверждается краткая характеристика лекарственного средства, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки, лекарственному средству присваивается регистрационный номер, который вносится в ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии.

29. Торговая лицензия на лекарственное средство выдается заявителю в срок, не превышающий 10 рабочих дней с момента принятия Агентством решения о государственной регистрации такого лекарственного средства.

30. В ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии вносятся такие данные: название лекарственного средства (торговое название и международное непатентованное название (при наличии)), производители, страна производителей, владелец торговой лицензии, форма выпуска, доза действующего вещества каждой единицы и количество единиц в упаковке, дата государственной регистрации и срок ее действия, условия отпуска лекарственного средства, аннотация-вкладыш и краткая характеристика лекарственного средства, а также обязательства, указанные в статье 21 данного Закона, вместе со сроками их выполнения (при наличии таких обязательств).

31. Ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии ведется Агентством. Порядок и форма ведения ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств Грузии утверждается приказом Министра.

32. По обращению владельца торговой лицензии Агентством может быть выдан сертификат фармацевтического продукта (СРР) – документ, подтверждающий государственную регистрацию лекарственного средства в Грузии. Форма сертификата фармацевтического продукта (СРР) и порядок его

выдачи утверждаются приказом Министра.

33. Лекарственные средства, отвечающие условиям, изложенным в статьях 14 - 17 данной главы, подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации в порядке, предусмотренном данным Законом.

34. После принятия решения о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой Агентство составляет публичный оценочный отчет лекарственного средства и резюме такого отчета, которые не содержат информацию конфиденциального характера.

35. Публичные оценочные отчеты лекарственных средств и резюме отчетов вносятся в созданную Агентством электронную базу данных, которая размещается на сайте и обновляется Агентством, когда становится доступной новая информация.

36. Требования к форме, содержанию и порядку ведения публичного оценочного отчета утверждаются приказом Министра.

37. Краткая характеристика лекарственного средства должна включать в себя следующую информацию согласно приведенной ниже последовательности:

37.1. Название лекарственного средства, сила действия и лекарственная форма.

37.2. Качественный и количественный состав лекарственного средства.

37.3. Лекарственная форма.

37.4. Клинические данные:

37.4.1) терапевтические показания;

37.4.2) дозы и способ применения;

37.4.3) противопоказания;

37.4.4) специальные предупреждения и меры предосторожности при применении;

37.4.5) взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия;

37.4.6) применение в период беременности и кормления грудью;

37.4.7) влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами;

37.4.8) побочные реакции;

37.4.9) передозировка (симптомы, меры по оказанию первой помощи, антидоты).

37.5. Фармакологические свойства:

37.5.1) фармакодинамические свойства;

37.5.2) фармакокинетические свойства;

37.5.3) доклинические данные по безопасности.

37.6. Фармацевтические данные:

37.6.1) вспомогательные вещества;
37.6.2) основные несовместимости;
37.6.3) срок годности (срок годности после растворения лекарственного средства или первого вскрытия первичной упаковки, при необходимости);
37.6.4) специальные меры предосторожности при хранении;
37.6.5) тип и состав первичной упаковки;
37.6.6) особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного средства или отходов, полученных от такого лекарственного средства, при необходимости.

37.7. Владелец торговой лицензии.

37.8. Номер (номера) торговой лицензии.

37.9. Дата получения первой торговой лицензии или ее продления.

37.10. Дата пересмотра текста краткой характеристики.

37.11. Для радиофармацевтических лекарственных средств – информация о дозиметрии внутреннего облучения, подробные инструкции по экстемпоральному приготовлению и контролю качества такого приготовления и при необходимости – максимальный срок хранения, в течение которого любой промежуточный продукт, такой как элюат или готовое к использованию лекарственное средство, будет соответствовать своим спецификациям.

37.12. Краткая характеристика генерического лекарственного средства не должна содержать те части краткой характеристики референтного лекарственного средства, которые содержат новые показания или новые лекарственные формы, находящиеся под патентной защитой на момент размещения на рынке генерического лекарственного средства.

37.13. Краткая характеристика всех лекарственных средств должна содержать стандартный текст, обязывающий медицинский персонал сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях и других проблемах, связанных с применением лекарственного средства.

37.14. Краткая характеристика лекарственного средства должна содержать дополнительную информацию о том, что лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности в случаях, если:

а) в торговую лицензию лекарственного средства включено одно или несколько обязательств, указанных в пунктах 1.2) - 1.4) части 1 статьи 21 данного Закона;

б) такая информация указана в краткой характеристике лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре.

Информация в краткой характеристике лекарственного средства о том, что оно является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности, должна сопровождаться символом в виде черного треугольника.

38. Агентство принимает решение об отказе в государственной регистрации лекарственного средства, если по результатам проведенной

экспертизы лекарственного средства установлены одно или несколько из следующих обстоятельств:

38.1) лекарственное средство вредно для здоровья человека (риск от применения лекарственного средства в соответствии с его краткой характеристикой преобладает над ожидаемой пользой);

38.2) отсутствует доказательство терапевтической эффективности лекарственного средства;

38.3) качественный и/или количественный состав лекарственного средства не соответствует заявленному;

38.4) заявка о государственной регистрации лекарственного средства и/или регистрационное досье не соответствуют требованиям, установленным законодательством Грузии;

38.5) производитель лекарственного средства не соответствует требованиям правил надлежащего производства (GMP);

38.6) несоответствие производства лекарственного средства информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство;

38.7) маркировка лекарственного средства или его аннотация-вкладыш не соответствуют требованиям главы V данного Закона и/или данным краткой характеристики лекарственного средства.

39. Владелец торговой лицензии несет ответственность за достоверность представленных документов и сведений, а также за обращение лекарственного средства. Назначение представителей не освобождает владельца торговой лицензии от ответственности, предусмотренной законодательством Грузии.

Статья 14. Специальные положения в отношении государственной регистрации гомеопатических лекарственных средств

1. Гомеопатические лекарственные средства подлежат обязательной государственной регистрации в Грузии в порядке, определенном данным Законом для государственной регистрации лекарственных средств, с учетом особенностей, предусмотренных данной статьей.

2. Гомеопатические лекарственные средства подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации, если они удовлетворяют всем следующим условиям:

2.1) лекарственные средства предназначены для перорального введения или наружного применения;

2.2) на этикетке лекарственного средства или в любой относящейся к нему информации не приведено конкретного терапевтического показания к применению;

2.3) степень растворения/разбавления лекарственного средства является достаточной для гарантии его безопасности; в частности, лекарственное средство не может содержать более 1 части на 10 000 частей маточного раствора или более 1/100 минимальной дозы, применяемой в аллопатии в отношении

действующего вещества, наличие которого в аллопатическом лекарственном средстве требует обязательного наличия рецепта врача.

3. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства, отвечающего изложенным в части 2 данной статьи условиям, которая подается в Агентство в установленном данным Законом порядке, может охватывать серию лекарственных средств, полученных из одного и того же гомеопатического сырья или видов сырья. Для подтверждения фармацевтического качества лекарственных средств и их однородности от серии к серии, к заявке прилагаются:

3.1) приведенное в Европейской Фармакопее или при отсутствии ее описания в Европейской Фармакопее – в Немецкой гомеопатической фармакопее (GHP), или Гомеопатической фармакопее США (HPUS), или Британской гомеопатической фармакопее (BNP), или Гомеопатической фармакопее Швабе, научное название или другое название гомеопатического сырья или видов сырья и данные о различных путях введения, лекарственных формах и степенях разведения, подлежащих регистрации;

3.2) материалы, описывающие способ получения и контроля гомеопатического сырья, обосновывающие его гомеопатическое применение на основании соответствующей библиографии;

3.3) описание производства и контроля для каждой лекарственной формы и описание способа разведения и усиления действия лекарственного средства;

3.4) заверенная заявителем копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем;

3.5) копии торговых лицензий, выданных компетентными органами других стран;

3.6) образцы вторичной и первичной упаковки лекарственного средства, подлежащего регистрации, отвечающие требованиям статьи 25 данного Закона;

3.7) данные о стабильности лекарственного средства.

4. Форма заявки, структура регистрационного досье, а также требования к ним утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. Гомеопатические лекарственные средства, не отвечающие требованиям части 2 данной статьи, подлежат процедуре государственной регистрации согласно статье 13 данного Закона.

6. На гомеопатические лекарственные средства, отвечающие требованиям части 2 данной статьи, действие главы XIII данного Закона не

распространяется.

Статья 15. Специальные положения в отношении государственной регистрации традиционных растительных лекарственных средств

1. Традиционные растительные лекарственные средства подлежат обязательной государственной регистрации в Грузии в порядке, определенном данным Законом для государственной регистрации лекарственных средств, с учетом особенностей, предусмотренных данной статьей.

2. Традиционные растительные лекарственные средства подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации, в случае если они соответствуют всем следующим критериям:

2.1) показания к применению лекарственного средства применимы исключительно к традиционным растительным лекарственным средствам, которые благодаря особенностям состава и действия разработаны и предназначены для самостоятельного применения без врачебного контроля;

2.2) лекарственные средства предназначены для применения исключительно согласно дозировке и схеме применения;

2.3) лекарственные средства предназначены для орального, наружного и/или ингаляционного применения;

2.4) период традиционного применения лекарственного средства в медицинской практике составляет не менее 30 лет на протяжении всего периода, предшествующего дате подачи заявки, включая не менее 15 лет в Грузии и/или в странах-членах Европейского Союза;

2.5) достаточно данных по применению лекарственного средства в течение периода, указанного в пункте 2.4) данной части; лекарственное средство не является вредным в обычных условиях применения, фармакологические эффекты или эффективность доказаны опытом его длительного применения.

3. Наличие в составе растительного лекарственного средства витаминов и минералов, безопасность которых подтверждается научными данными, не должно быть препятствием к его регистрации как традиционного растительного лекарственного средства при условии, что действие витаминов и минералов является вспомогательным для усиления действия активных ингредиентов растительного происхождения в соответствии с указанным показанием.

4. Государственная регистрация традиционного растительного лекарственного средства, отвечающего изложенным в части 2 данной статьи условиям, проводится на основании заявки и регистрационного досье, которые подаются в Агентство.

5. Форма заявки, структура регистрационного досье, а также требования к ним утверждаются постановлением Правительства Грузии.

6. В регистрационном досье на традиционное растительное лекарственное средство содержатся такие данные и документы:

- 6.1) наименование и адрес заявителя;
- 6.2) наименование и адрес производителя традиционного растительного лекарственного средства;
- 6.3) название традиционного растительного лекарственного средства;
- 6.4) качественный и количественный состав традиционного растительного лекарственного средства;
- 6.5) оценка потенциальных рисков, связанных с влиянием традиционного растительного лекарственного средства на окружающую среду;
- 6.5) терапевтические показания, противопоказания и побочные реакции;
- 6.6) сведения о дозировке, лекарственной форме, способе и пути введения, сроке годности;
- 6.7) любые меры предосторожности и безопасности при хранении традиционного растительного лекарственного средства, введении его пациентам и утилизации отходов, с указанием потенциальных рисков, которые данное лекарственное средство представляет для окружающей среды, с указанием причин их принятия;
- 6.8) описание способа производства традиционного растительного лекарственного средства;
- 6.9) описание методов контроля, используемых производителем;
- 6.10) заверенная заявителем копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем;
- 6.11) документы и сведения, касающиеся результатов фармацевтических исследований (физико-химических, биологических или микробиологических);
- 6.12) краткая характеристика традиционного растительного лекарственного средства, отвечающая требованиям части 37 статьи 13 данного Закона, без данных, указанных в пункте 37.4) части 37 статьи 13 данного Закона;
- 6.13) образцы вторичной и первичной упаковки, содержащие данные, указанные в статьях 23, 26 данного Закона, вместе с аннотацией-вкладышем, сопровождающей традиционное растительное лекарственное средство и отвечающей требованиям статей 22, 26 данного Закона;
- 6.14) если традиционное растительное лекарственное средство является комбинированным, как указано в пункте 91) статьи 3 данного Закона, или в части 3 данной статьи – информация согласно пункта 2.5) части 2 данной статьи, связанная с комбинацией; если отдельные действующие вещества не являются достаточно известными, также указываются данные, относящиеся к

отдельным действующим веществам;

6.15) копии торговых лицензий, выданных компетентными органами других стран, а также подробная информация о любом решении в отказе в выдаче торговой лицензии на традиционное растительное лекарственное средство, принятое компетентным органом другой страны, с указанием причин принятия такого решения;

6.16) библиографические или экспертные доказательства того, что рассматриваемое традиционное растительное лекарственное средство или подобное ему средство применялось в медицинской практике на протяжении всего периода не менее 30 лет, предшествующего дате подачи заявки, включая не менее 15 лет в Грузии и/или в странах-членах Европейского Союза. Подобное лекарственное средство имеет те же действующие вещества, независимо от использованных вспомогательных веществ, предназначено к применению по таким же или подобным показаниям, такую же силу действия и дозировку, а также такой же или подобный путь введения, как и лекарственное средство, для которого подается заявка. Требование о предоставлении доказательств применения лекарственного средства в медицинской практике в течение 30 лет считается выполненным также в случае, если выпуск на рынок лекарственного средства не базировался на конкретной торговой лицензии, или если число или количественный состав ингредиентов лекарственного средства были уменьшены в течение этого периода;

6.17) библиографический обзор данных по безопасности вместе с заключением эксперта и/или данные, предоставленные по запросу Агентства для оценки безопасности традиционного растительного лекарственного средства.

7. Если традиционное растительное лекарственное средство содержит действующее вещество, которое входит в перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств, и если информация, касающаяся применения традиционного растительного лекарственного средства, соответствует информации, указанной в таком перечне, документы и информация, указанные в пунктах 6.15) - 6.17) части 6 данной статьи Закона, не предоставляются в регистрационном досье на традиционное растительное лекарственное средство.

8. Перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств и информация о них утверждаются постановлением Правительства Грузии и должны соответствовать перечню растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств, утвержденному решением Европейской Комиссии от 21 ноября 2008 №2008/911/ЕС. Указанный перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных

лекарственных средств пересматривается Правительством Грузии в случае внесения изменений в соответствующее решение Европейской Комиссии от 21 ноября 2008 №2008/911/ЕС.

9. Агентство принимает решение об отказе в государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства, если не выполняются требования частей 1-6 данной статьи или если по результатам проведенной экспертизы, установлено следующее:

9.1) качественный и/или количественный состав традиционного растительного лекарственного средства не соответствует заявленному;

9.2) показания к применению традиционного растительного лекарственного средства не соответствуют условиям, изложенным в пункте 2.1) части 2 данной статьи;

9.3) традиционное растительное лекарственное средство вредно для здоровья при обычных условиях его применения;

9.4) недостаточно данных по традиционному применению лекарственного средства, особенно если фармакологические эффекты или эффективность не подтверждены опытом длительного применения в медицинской практике;

9.5) не подтверждается фармацевтическое качество традиционного растительного лекарственного средства;

9.6) производитель традиционного растительного лекарственного средства не соответствует требованиям правил надлежащего производства (GMP);

9.7) несоответствие производства традиционного растительного лекарственного средства информации, содержащейся в регистрационном досье.

10. Традиционные растительные лекарственные средства, не отвечающие требованиям части 2 данной статьи, подлежат процедуре государственной регистрации согласно статье 13 данного Закона.

Статья 16. Специальные положения в отношении государственной регистрации лекарственных средств, изготовленных по утвержденным прописям

1. Лекарственные средства, изготовленные по утвержденным прописям, подлежат обязательной государственной регистрации в Грузии в порядке, определенном данным Законом для государственной регистрации лекарственных средств, с учетом особенностей, предусмотренных данной статьей.

2. Лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, подлежит упрощенной процедуре государственной регистрации, в случае если оно соответствует всем следующим критериям:

2.1) содержит действующее вещество с хорошо изученным в Грузии

медицинским применением и обладает признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности;

2.2) состав лекарственного средства, технология производства, спецификация, контроль качества, краткая характеристика и аннотация-вкладыш соответствуют утвержденной прописи;

2.3) действующее вещество, содержащееся в лекарственном средстве, соответствует требованиям, приведенным в утвержденной прописи.

3. Перечень лекарственных средств, изготавливаемых по утвержденным прописям, а также сами прописи утверждаются приказом Министра.

4. Государственная регистрация лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, отвечающего изложенным в части 2 данной статьи условиям, проводится на основании заявки и регистрационного досье, которые подаются в Агентство.

5. Форма заявки, структура регистрационного досье, а также требования к ним утверждаются постановлением Правительства Грузии.

6. Лекарственные средства, изготовленные по утвержденным прописям, не отвечающие требованиям части 2 данной статьи, подлежат процедуре государственной регистрации согласно статье 13 данного Закона.

7. На лекарственные средства, изготовленные по утвержденным прописям, отвечающие требованиям части 2 данной статьи, действие главы XIII данного Закона не распространяется.

Статья 17. Специальные положения в отношении государственной регистрации лекарственных средств, зарегистрированных в Европейском Союзе по централизованной процедуре

1. Лекарственные средства, зарегистрированные в Европейском Союзе по централизованной процедуре, подлежат государственной регистрации в Грузии в порядке, определенном данным Законом для государственной регистрации лекарственных средств, с учетом особенностей, предусмотренных данной статьей.

2. Лекарственные средства, зарегистрированные в Европейском Союзе по централизованной процедуре, подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации.

3. Упрощенная государственная регистрация лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, проводится Агентством на основании поданной заявителем заявки о

государственной регистрации лекарственного средства, материалов регистрационного досье и оценочного отчета, составленного Комитетом по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства по результатам экспертизы регистрационного досье, на основании которого было принято решение о регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре.

4. Государственная регистрация лекарственного средства включает в себя:

4.1) оценку заявки на соответствие требованиям, установленным статьей 13 данного Закона;

4.2) оценку комплектности регистрационного досье на лекарственное средство на соответствие требованиям, утвержденным постановлением Правительства Грузии;

4.3) оценку текстов краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша и текста маркировки упаковки на предмет их соответствия требованиям главы V данного Закона, материалам регистрационного досье и оценочному отчету Комитета по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства на данное лекарственное средство;

4.4) принятие решения о государственной регистрации и выдачу торговой лицензии на лекарственное средство или отказе в таковой.

5. Требования к заявке о государственной регистрации лекарственного средства, материалам регистрационного досье, а также порядок их оценки утверждаются постановлением Правительства Грузии.

6. При государственной регистрации в Грузии лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство, контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье, а также проверка (инспекция) производства лекарственного средства, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье, и требованиям правил надлежащего производства (GMP) не проводятся.

7. Торговая лицензия на лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре, выдается Агентством на срок, не превышающий срок регистрации (торговой лицензии) такого лекарственного средства в Европейском Союзе.

8. Если на момент регистрации в Грузии лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, срок действия торговой лицензии в Европейском Союзе неограничен, Агентство выдает торговую лицензию сроком на 5 лет.

9. Агентство принимает решение об отказе в государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, если:

9.1) заявка о государственной регистрации лекарственного средства не соответствует требованиям, установленным статьей 13 данного Закона;

9.2) в Агентство не предоставлено регистрационное досье и/или оценочный отчет Комитета по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства;

9.3) по результатам оценки комплектности регистрационного досье на лекарственное средство установлено его несоответствие требованиям, утвержденным постановлением Правительства Грузии;

9.4) по результатам проведенной оценки текстов краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша и текста маркировки упаковки установлено их несоответствие требованиям главы V данного Закона, регистрационному досье и/или оценочному отчету Комитета по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства на данное лекарственное средство.

10. Перерегистрация в Грузии лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, проводится в порядке, определенном данным Законом для государственной перерегистрации лекарственных средств.

11. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, принимает решение о приостановке, изменении или аннулировании действия торговой лицензии на лекарственное средство, зарегистрированное в Грузии по упрощенной процедуре согласно данной статье, в случаях, предусмотренных данным Законом, а также, если решение о приостановке, изменении или аннулировании действия торговой лицензии в отношении данного лекарственного средства было принято в Европейском Союзе Европейской комиссией.

Статья 18. Срок действия торговой лицензии и перерегистрация лекарственного средства

1. Срок действия торговой лицензии на лекарственное средство составляет 5 лет, кроме случаев, предусмотренных данным Законом, по истечению которого ее действие может быть продлено на основании государственной перерегистрации лекарственного средства.

2. Государственная перерегистрация лекарственного средства проводится Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, по результатам экспертизы регистрационного досье с целью подтверждения качества, безопасности, эффективности лекарственного средства, и оценки

соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства.

3. Экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство, представленного с целью государственной перерегистрации, проводится Агентством.

4. Порядок экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство, представленного с целью государственной перерегистрации, утверждается постановлением Правительства Грузии.

5. Для государственной перерегистрации лекарственного средства владелец торговой лицензии не позднее, чем за 9 месяцев до истечения срока действия торговой лицензии подает в Агентство заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства и регистрационное досье.

6. Регистрационное досье при государственной перерегистрации включает в себя данные и материалы относительно качества, безопасности и эффективности лекарственного средства, оценку данных, содержащихся в отчетах о подозреваемых побочных реакциях и периодически обновляемых отчетах по безопасности, представляемых в соответствии с главой XIII данного Закона, а также сведения обо всех изменениях, принятых с момента получения торговой лицензии.

7. Требования к заявке о государственной перерегистрации и регистрационному досье утверждаются постановлением Правительства Грузии.

8. Агентство проводит экспертизу заявки о государственной перерегистрации и регистрационного досье на лекарственное средство, по результатам которой принимает решение:

8.1) продлить срок действия торговой лицензии на лекарственное средство на неограниченный срок;

8.2) по обоснованным причинам, связанным с фармаконадзором, в том числе при применении лекарственного средства недостаточным количеством пациентов, продлить срок действия торговой лицензии на лекарственное средство на 5 лет, по истечению которого ее действие может быть продлено на основании дополнительной государственной перерегистрации;

8.3) отказать в продлении срока действия торговой лицензии на лекарственное средство, в случае:

а) выявления обстоятельств, предусмотренных частью 38 статьи 13 данного Закона;

б) получения отрицательных результатов экспертизы регистрационного досье, предусмотренной частью 2 данной статьи.

Статья 19. Внесение изменений в регистрационное досье на

лекарственное средство в течение действия торговой лицензии

1. После государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства владелец торговой лицензии должен учитывать научно-технический прогресс в отношении производства и контроля качества лекарственного средства и внедрять любые изменения, которые могут потребоваться для того, чтобы лекарственное средство было изготовлено и проверено с помощью общепринятых научных методов.

2. Владелец торговой лицензии обязан незамедлительно информировать Агентство о любых изменениях данных и документов регистрационного досье на лекарственное средство, в частности о запрете или ограничении, налагаемом компетентными органами других стран, в которых продается лекарственное средство, и других данных, которые могут повлиять на оценку преимуществ и рисков лекарственного средства, и внести соответствующие изменения в регистрационное досье.

3. Информация должна включать как положительные, так и отрицательные результаты клинических испытаний или других исследований по всем показаниям и популяциям, включенным или не включенным в торговую лицензию, а также данные о применении лекарственного средства, когда такое применение лежит вне условий торговой лицензии.

4. Порядок внесения изменений в материалы регистрационного досье на лекарственное средство, форма заявки о внесении изменений, а также требования к заявке и материалам регистрационного досье утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что информация о лекарственном средстве соответствует современным научным знаниям.

Статья 20. Срок проведения экспертизы лекарственного средства

1. Сроки проведения экспертизы лекарственного средства устанавливаются постановлением Правительства Грузии и не должны превышать:

1.1) 210 рабочих дней – при регистрации и перерегистрации лекарственного средства;

1.2) 90 рабочих дней – при регистрации и перерегистрации лекарственных средств, отвечающих условиям, изложенным в статьях 14 - 17 данного Закона.

1.3) 90 рабочих дней – при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

2. Сроки подготовки заявителем ответов на замечания Агентства, связанные с проведением экспертизы, а также сроки получения ответов от

третьих лиц (в том числе компетентных органов других стран) по запросам Агентства, связанных с проведением экспертизы, не включаются в сроки проведения экспертизы лекарственного средства, предусмотренные данной статьей.

Статья 21. Обязательства владельца торговой лицензии при регистрации лекарственного средства и в пострегистрационном периоде

1. При выдаче торговой лицензии на лекарственное средство Агентство может обязать владельца торговой лицензии:

1.1) включить лекарственное средство в систему управления рисками с целью принятия мер по обеспечению безопасности его применения;

1.2) провести пострегистрационные исследования безопасности лекарственного средства при наличии опасений по поводу рисков данного лекарственного средства;

1.3) провести пострегистрационные исследования эффективности лекарственного средства, в случае если некоторые аспекты эффективности лекарственного средства могут быть выявлены и решены только после того, как лекарственное средство будет введено в обращение на рынке Грузии;

1.4) соблюдать обязательства, которые являются более строгими, чем предусмотренные главой XIII данного Закона, по составлению и представлению в Агентство информации о подозреваемых побочных реакциях.

2. Введение обязательства должно быть обосновано, изложено Агентством в письменной форме, а также внесено в торговую лицензию, с указанием целей и сроков их выполнения.

3. Владелец торговой лицензии на лекарственное средство после получения торговой лицензии обязан:

3.1) по требованию Агентства, в частности, в рамках фармаконадзора, предоставить все данные, относящиеся к объему продаж лекарственного средства, и любые имеющиеся в его распоряжении данные о количестве выданных рецептов;

3.2) по требованию Агентства предоставить данные, свидетельствующие о том, что соотношение риск/польза лекарственного средства остается благоприятным, и/или копию мастер-файла системы фармаконадзора в полном объеме и в указанные сроки;

3.3) письменно уведомить Агентство о дате введения лекарственного средства в обращение на рынке Грузии;

3.4) письменно уведомить Агентство о временном или полном прекращении размещения лекарственного средства на рынке Грузии не позднее, чем за 2 месяца до прекращения такого размещения с указанием причин.

Глава V. МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И

АННОТАЦИЯ-ВКЛАДЫШ НА НЕГО

Статья 22. Требования к аннотации-вкладышу, сопровождающему лекарственное средство

1. Наличие аннотации-вкладыша является обязательным для всех лекарственных средств, кроме случаев, когда вся информация, требуемая согласно части 4 данной статьи и части 1 статьи 27 данного Закона, приведена непосредственно на вторичной или первичной упаковке лекарственного средства.

2. Текст аннотации-вкладыша на лекарственное средство должен быть изложен на грузинском языке четко и понятно для пациента. По желанию заявителя и/или производителя может быть дополнительно представлен текст на других языках при условии, что в текстах на всех языках будет приведена одинаковая информация.

3. Структура аннотации-вкладыша утверждается приказом Министра.

4. Аннотация-вкладыш на лекарственное средство, за исключением гомеопатического лекарственного средства, отвечающего условиям, изложенным в части 2 статьи 14 данного Закона, должна быть составлена в соответствии с краткой характеристикой лекарственного средства и содержать следующую информацию:

4.1) название лекарственного средства, его силу действия и лекарственную форму, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства, а в случае его отсутствия – общепринятое название;

4.2) терапевтическую группу или тип действия, изложенный в понятной для пациента форме;

4.3) терапевтические показания;

4.4) противопоказания;

4.5) надлежащие меры предосторожности при применении;

4.6) формы взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также другие формы взаимодействия (например, с табаком, алкоголем, пищевыми продуктами), которые могут повлиять на действие лекарственного средства;

4.7) особые предостережения;

4.8) дозировку;

4.9) способ применения и при необходимости – путь введения;

4.10) частоту применения с указанием (если необходимо) соответствующего времени, когда можно или следует принимать лекарственное средство;

4.11) длительность лечения, если ее следует ограничить;

4.12) меры, которые необходимо предпринять при передозировке (например, симптомы, меры по оказанию неотложной помощи);

4.13) действия, которые следует предпринять в случае пропуска приема одной или нескольких доз лекарственного средства;

4.14) указания при необходимости на риск развития синдрома отмены лекарственного средства;

4.15) рекомендации относительно консультации с врачом или фармацевтом (в случае необходимости) для любых разъяснений по применению лекарственного средства;

4.16) описание побочных реакций, которые могут возникнуть при применении лекарственного средства в соответствии с аннотацией-вкладышем и при необходимости – действия, которые должны быть предприняты в таких случаях;

4.17) ссылку на дату истечения срока годности, указанную на упаковке;

4.18) предупреждение о запрете применения лекарственного средства после указанной на упаковке даты истечения срока годности;

4.19) особые условия хранения (при наличии);

4.20) предупреждение о визуальных признаках непригодности лекарственного средства (если таковые имеются);

4.21) полный качественный состав (действующие и вспомогательные вещества) и количественный состав действующих веществ с использованием общепринятых названий для каждой формы выпуска лекарственного средства;

4.22) лекарственную форму с указанием содержимого в единицах массы, объема или по количеству доз лекарственного средства для каждой его формы выпуска;

4.23) наименование и адрес производителя;

4.24) наименование и адрес владельца торговой лицензии на лекарственное средство и при необходимости – наименование его представителя;

4.25) дату последнего пересмотра аннотации-вкладыша.

5. Аннотация-вкладыш должна содержать информацию о необходимости со стороны пациентов сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях своему врачу, фармацевту, а также Агентству.

6. Аннотация-вкладыш на лекарственное средство должна содержать дополнительную информацию о том, что лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности в случаях, если:

6.1) в торговую лицензию лекарственного средства включено одно или несколько обязательств, указанных в пунктах 1.2) – 1.4) части 1 статьи 21 данного Закона;

6.2) такая информация указана в аннотации-вкладыше на лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре.

7. Информация в аннотации-вкладыше на лекарственное средство о том, что оно является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности, должна сопровождаться символом в виде черного треугольника.

8. Информация, указанная в пунктах 4.4) – 4.7) части 4 данной статьи должна:

8.1) учитывать особенности некоторых категорий пациентов (дети, беременные или кормящие грудью женщины, лица пожилого возраста, пациенты со специфическими видами патологий);

8.2) содержать сведения (при необходимости) о возможном влиянии лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами;

8.3) содержать сведения о вспомогательных веществах, которые важны для безопасного и эффективного применения лекарственного средства и включены в список, определенный приказом Министра.

Статья 23. Требования к маркировке лекарственных средств

1. Вторичная упаковка лекарственного средства, а при ее отсутствии – первичная упаковка, должны содержать следующие сведения:

1.1) название лекарственного средства, его силу действия и лекарственную форму, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства, а в случае его отсутствия – общепринятое название;

1.2) качественный и количественный состав действующих веществ с указанием их количества на единицу дозы или, в зависимости от способа введения, на единицу объема или массы с использованием их международных непатентованных или общепринятых названий;

1.3) лекарственную форму с указанием содержимого в единицах массы, объема или по количеству доз лекарственного средства;

1.4) перечень вспомогательных веществ, которые важны для безопасного и эффективного применения лекарственного средства и включены в список, утвержденный приказом Министра. Если лекарственное средство предназначено для парентерального введения, местного применения или применяется в офтальмологической практике, указываются все вспомогательные вещества;

1.5) метод введения и при необходимости – путь введения лекарственного средства;

1.6) предостережение относительно того, что лекарственное средство следует хранить в недоступном для детей месте, а также вне поля зрения детей, либо иные особые предостережения относительно лекарственного средства;

1.7) дату истечения срока годности (месяц/год);

- 1.8) особые условия хранения (при наличии);
- 1.9) при необходимости – особые указания, что делать с неиспользованным лекарственным средством или отходами, которые остаются после применения такого лекарственного средства, а также указание на соответствующие системы сбора отходов на месте;
- 1.10) наименование и адрес производителя (указывается как минимум производитель, отвечающий за выпуск серии лекарственного средства) и при необходимости – наименование и адрес владельца торговой лицензии на лекарственное средство;
- 1.11) номер торговой лицензии;
- 1.12) номер производственной серии лекарственного средства, присвоенный производителем;
- 1.13) если лекарственное средство отпускается без рецепта – информацию по его применению.

2. Информация, указанная в части 1 данной статьи, указывается также на первичной упаковке, за исключением случаев, описанных в частях 3 и 4 данной статьи.

3. На первичной упаковке в форме блистера, который вкладывается во вторичную упаковку, соответствующую требованиям, изложенным в части 1 данной статьи и части 1 статьи 27 данного Закона, указывается, как минимум, следующая информация:

- 3.1) название лекарственного средства, его сила действия и лекарственная форма, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства или же в случае его отсутствия – общепринятое название;
- 3.2) наименование производителя, отвечающего за выпуск серии лекарственного средства, и/или его логотип;
- 3.3) дата истечения срока годности (месяц/год);
- 3.4) номер производственной серии лекарственного средства, присвоенный производителем.

4. На первичной упаковке небольшого размера, на которую нет возможности нанести информацию, указанную в части 1 данной статьи и части 1 статьи 27 данного Закона, указывается, как минимум, следующая информация:

- 4.1) название лекарственного средства, его сила действия и лекарственная форма, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства или же в случае его отсутствия – общепринятое название, и при необходимости – путь введения;
- 4.2) способ введения;

- 4.3) дата истечения срока годности;
- 4.4) номер производственной серии лекарственного средства, присвоенный производителем;
- 4.5) масса, объем или количество единиц дозирования, содержащихся в упаковке;
- 4.6) наименование производителя, отвечающего за выпуск серии лекарственного средства, и/или его логотип.

5. Данные, указанные в частях 1-4 данной статьи и части 1 статьи 27 данного Закона, должны быть четкими, понятными и несмываемыми.

6. Требования частей 1, 2, 3, 4 данной статьи не распространяются на гомеопатические лекарственные средства, отвечающие условиям, изложенным в части 2 статьи 14 данного Закона.

7. На вторичную упаковку лекарственного средства, а при ее отсутствии – первичную упаковку, должно быть нанесено шрифтом Брайля название лекарственного средства, его дозировка и лекарственная форма, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства или же в случае его отсутствия – общепринятое название.

8. В случае запроса организаций, защищающих права пациентов, владелец торговой лицензии обязан предоставлять аннотации-вкладыши в соответствующем формате для слепых и слабовидящих.

9. В целях борьбы с фальсификацией лекарственных средств на упаковку лекарственного средства наносится уникальный идентификатор, позволяющий отследить обращение лекарственного средства от производителя к конечному потребителю.

10. Перечень лекарственных средств, на упаковку которых наносится уникальный идентификатор, требования к нему и порядок его нанесения утверждаются постановлением Правительства Грузии.

Статья 24. Дополнительные требования к маркировке упаковки и аннотации-вкладышу радиофармацевтических лекарственных средств, источников радионуклидов, радионуклидных наборов, прекурсоров радионуклидов

1. Вторичная и первичная упаковка содержащих радионуклиды лекарственных средств должны быть маркированы в соответствии с правилами безопасной транспортировки радиоактивных материалов и соответствовать таким требованиям:

1.1) этикетка на защитном контейнере должна содержать подробные сведения, указанные в части 1 статьи 23 данного Закона, полностью объяснять кодировку на флаконе и при необходимости указывать количество единиц радиоактивности лекарственного средства в дозе или во флаконе на момент (время и дата) определения этих единиц, а также количество капсул или в случае жидкости – количество миллилитров в контейнере;

1.2) маркировка флакона должна содержать следующую информацию:

1.2.1) название или код лекарственного средства, включая название или химический символ радионуклида;

1.2.2) номер серии и дату окончания срока годности;

1.2.3) международный символ радиоактивности;

1.2.4) наименование и адрес производителя;

1.2.5) количество единиц радиоактивности, как указано в пункте 1.1) части 1 данной статьи.

2. В каждую упаковку с радиофармацевтическим лекарственным средством, источником радионуклидов, радионуклидным набором или прекурсором радионуклида, должна быть вложена аннотация-вкладыш. Текст аннотации-вкладыша должен соответствовать требованиям статьи 22 данного Закона и содержать описание всех мер предосторожности, которые необходимо соблюдать медицинскому персоналу и пациенту во время приготовления и применения лекарственного средства, а также специальные меры предосторожности по утилизации упаковки и ее неиспользованного содержимого.

Статья 25. Требования к маркировке упаковки и аннотации-вкладышу гомеопатического лекарственного средства

1. Маркировка упаковки и аннотация-вкладыш гомеопатических лекарственных средств, отвечающих условиям, изложенным в части 2 статьи 14 данного Закона, должны содержать в четкой и читаемой форме следующую информацию:

1.1) научное название сырья или видов сырья с последующим указанием степени разведения, применяя статьи Европейской Фармакопеи (при отсутствии ее описания в Европейской Фармакопее – Немецкой гомеопатической фармакопеи (GHP), или Гомеопатической фармакопеи США (HPUS), или Британской гомеопатической фармакопеи (BNP), или Гомеопатической фармакопеи Швабе или другой ведущей фармакопеи); если гомеопатическое лекарственное средство состоит из двух или более видов сырья, научное название сырья может быть дополнено названием, придуманным производителем;

1.2) наименование и адрес производителя (указывается как минимум производитель, отвечающий за выпуск серии лекарственного средства) и при необходимости – наименование и адрес владельца торговой лицензии на лекарственное средство;

- 1.3) способ применения и при необходимости – путь введения;
- 1.4) дату истечения срока годности (месяц/год);
- 1.5) лекарственную форму;
- 1.6) содержимое упаковки в форме выпуска для реализации;
- 1.7) при наличии – особые условия хранения;
- 1.8) при наличии – особые предостережения относительно лекарственного средства;
- 1.9) номер производственной серии лекарственного средства, присвоенный производителем;
- 1.10) номер торговой лицензии;
- 1.11) формулировку «гомеопатическое лекарственное средство без утвержденных терапевтических показаний к применению»;
- 1.12) предупреждение для пациента о необходимости консультации с врачом, если симптомы заболевания сохраняются после применения гомеопатического лекарственного средства.

2. Маркировка упаковки и аннотация-вкладыш гомеопатических лекарственных средств, не отвечающих условиям, изложенным в части 2 статьи 14 данного Закона, должны отвечать требованиям статей 22, 23, 27 данного Закона, а также идентифицировать их гомеопатическую природу.

Статья 26. Дополнительные требования к маркировке упаковки и аннотации-вкладышу традиционного растительного лекарственного средства

1. Маркировка упаковки и аннотация-вкладыш традиционного растительного лекарственного средства кроме требований, установленных в статьях 22, 23, 27 данного Закона, должны содержать дополнительно такие сведения:

- 1.1) формулировку, что лекарственное средство представляет собой традиционное растительное лекарственное средство для применения по указанному показанию, основанному на опыте длительного использования;
- 1.2) формулировку, что потребитель должен проконсультироваться с врачом или квалифицированным медицинским специалистом, если при применении традиционного растительного лекарственного средства сохраняются симптомы заболевания или проявляются побочные эффекты, не указанные в аннотации-вкладыше.

Статья 27. Другие требования, касающиеся маркировки упаковки лекарственного средства и аннотации-вкладыша

1. На вторичной упаковке лекарственного средства и в аннотации-вкладыше могут быть нанесены символы или пиктограммы, которые помогают разъяснить информацию, указанную в частях 4-7 статьи 22 данного Закона и части 1 статьи 23 данного Закона, а также другая информация,

соответствующая краткой характеристике лекарственного средства и полезная для пациента, за исключением каких-либо элементов рекламного характера, способствующих продвижению лекарственного средства на рынке.

2. Текст маркировки излагается на грузинском языке. По желанию заявителя и/или производителя может быть дополнительно нанесен текст на других языках при условии, что в текстах на всех языках будет приведена одинаковая информация.

3. Допускается нанесение на упаковку с лекарственным средством информации с помощью стикера, например, для орфанных препаратов, а также в других обоснованных случаях. Информация, которая содержится на стикере, должна быть представлена в регистрационном досье на лекарственное средство и соответствовать требованиям части 1 статьи 23 данного Закона и требованиям данной статьи данного Закона.

4. Случаи, когда возможно нанесение на упаковку с лекарственным средством информации с помощью стикера утверждаются приказом Министра.

5. Деятельность по нанесению на упаковку с лекарственным средством информации с помощью стикера осуществляется юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями на основании разрешения на производство лекарственных средств, которое выдается в соответствии с данным Законом.

6. В случаях, когда владелец торговой лицензии после размещения лекарственного средства на рынке не выполняет требования к маркировке упаковки и аннотации-вкладышу, установленные данным Законом, Агентство может принять решение о приостановке действия торговой лицензии.

7. Агентство принимает решение о возобновлении действия торговой лицензии после приведения ее владельцем маркировки упаковки и аннотации-вкладыша к требованиям данного Закона.

8. Порядок приостановки и возобновления действия торговой лицензии на лекарственное средство утверждается постановлением Правительства Грузии.

Глава VI. КАТЕГОРИИ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 28. Категории отпуска лекарственных средств

1. Лекарственные средства делятся на две категории:

1.1) лекарственные средства, отпускаемые по рецепту;

1.2) лекарственные средства, отпускаемые без рецепта.

2. Лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, могут быть поделены на отдельные подгруппы согласно следующей классификации:

2.1) лекарственные средства, отпускаемые по разовому или многоразовому рецепту;

2.2) лекарственные средства, отпускаемые по специальному рецепту;

2.3) лекарственные средства, отпускаемые по рецепту с ограниченной областью применения.

Статья 29. Критерии определения категории отпуска лекарственных средств

1. Лекарственное средство отпускается по разовому или многоразовому рецепту, если:

1.1) оно может представлять прямую или косвенную угрозу здоровью человека даже при правильном применении, но без медицинского наблюдения, или

1.2) оно часто и широко применяется неправильно, в результате чего может возникнуть прямая или непрямая угроза здоровью человека, или

1.3) оно содержит вещества или их препараты, действие и/или побочные реакции которых требуют дальнейшего изучения, или

1.4) лекарственное средство предназначено для парентерального введения.

2. Лекарственное средство отпускается по специальному рецепту, если:

2.1) оно является лекарственным средством, подлежащим специальному контролю;

2.2) оно при неправильном применении может привести к его злоупотреблению, привыканию или использованию в незаконных целях, или

2.3) оно содержит вещество, которое, ввиду его новизны или свойств, можно отнести к лекарственным средствам, указанным в пунктах 2.1), 2.2) данной части.

3. Лекарственное средство отпускается по рецепту с ограниченной областью применения, если:

3.1) лекарственное средство в связи с его фармацевтическими характеристиками, или новизной, или в интересах охраны здоровья населения предназначено для применения только в условиях стационара, или

3.2) его применяют для лечения заболеваний, диагноз которых может быть установлен в условиях стационара или в учреждениях, имеющих необходимое диагностическое оборудование, хотя прием лекарственного средства и дальнейшее наблюдение могут осуществляться в других условиях, или

3.3) лекарственное средство предназначено для амбулаторного лечения больных, но его применение может привести к серьезным побочным реакциям,

вследствие чего необходимо, чтобы рецепт был выписан врачом, и лечение проводилось под медицинским наблюдением.

4. При отнесении лекарственного средства к той или иной категории отпуска учитываются также следующие факторы:

- 4.1) максимальная разовая доза лекарственного средства;
- 4.2) максимальная суточная доза лекарственного средства;
- 4.3) сила действия лекарственного средства;
- 4.4) лекарственная форма, виды и размеры упаковки;
- 4.5) другие факторы, влияющие на безопасность применения лекарственного средства.

5. Лекарственные средства отпускаются без рецепта, если они не отнесены к лекарственным средствам, отпускаемым по рецепту.

6. Перечень лекарственных средств, которые на территории Грузии могут отпускаться без рецепта врача, утверждается приказом Министра и обновляется по мере необходимости.

Статья 30. Изменение категории отпуска лекарственных средств

1. Категория отпуска лекарственного средства может быть изменена Агентством:

1.1) по заявке владельца торговой лицензии в порядке, предусмотренном статьей 19 данного Закона;

1.2) по результатам экспертизы новых данных о применении лекарственного средства, с учетом критериев, указанных в статьях 28 и 29 данного Закона, и в порядке, предусмотренном статьей 19 данного Закона.

2. Если категория отпуска (с отпускаемого по рецепту на отпускаемое без рецепта) лекарственного средства изменяется по заявке владельца торговой лицензии в порядке, предусмотренном статьей 19 данного Закона, на основании результатов проведенных доклинических исследований и/или клинических испытаний, изменение категории отпуска другого лекарственного средства с тем же действующим веществом другим владельцем торговой лицензии возможно только по истечению 1 года после первоначального изменения категории отпуска лекарственного средства.

Глава VII. РАЗРЕШЕНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 31. Общие требования к разрешениям на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств

1. Деятельность, связанная с производством лекарственных средств, производством в части импорта зарегистрированных лекарственных средств и реализацией лекарственных средств в Грузии осуществляется на основании разрешения.

2. Разрешение требуется на следующие виды деятельности:

2.1) производство лекарственных средств, в том числе исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, требования к которому установлены в главе VIII данного Закона;

2.2) производство в части импорта зарегистрированных лекарственных средств, требования к которому установлены в главе VIII данного Закона;

2.3) оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, требования к которой установлены в главе IX данного Закона;

2.4) розничная реализация лекарственных средств (в том числе розничная реализация лекарственных средств через интернет, а также изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки), требования к которой установлены в главе X данного Закона.

3. Разрешение на соответствующий вид деятельности выдается Агентством в соответствии с данным Законом в порядке, установленном разрешительными условиями. Разрешительные условия на осуществление соответствующего вида деятельности утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Субъект, осуществляющий деятельность, связанную с производством лекарственных средств, производством в части импорта зарегистрированных лекарственных средств или реализацией лекарственных средств должен иметь разрешение по каждому адресу места осуществления соответствующего вида деятельности (фактическому месту осуществления деятельности).

5. Субъектом, осуществляющим деятельность, связанную с производством, производством в части импорта или реализацией лекарственных средств (согласно главам VII, VIII, IX, X данного Закона), может быть юридическое лицо любой организационно-правовой формы и формы собственности или индивидуальный предприниматель, зарегистрированные в установленном законодательством Грузии порядке (далее – субъект), за исключением случая, предусмотренного частью 4 статьи 92 данного Закона.

6. За выдачу разрешения на каждый вид деятельности, предусмотренного данным Законом, в том числе по каждому адресу места осуществления деятельности, соискателем уплачивается сбор в размерах и порядке, установленными Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах».

7. За выдачу дубликата разрешения и/или приложений к нему владельцем разрешения на осуществление соответствующей деятельности в сфере обращения лекарственных средств уплачивается разрешительный сбор в размере, установленном Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на соответствующий вид деятельности.

8. Владельцам разрешений на осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данным Законом, не допускается передавать полностью или частично в пользование другим лицам соответствующего разрешения для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств.

Статья 32. Условия выдачи и внесения изменений в разрешения на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств

1. Для получения разрешения на соответствующий вид деятельности соискатель подает в Агентство заявку, требования к которой устанавливаются разрешительными условиями.

2. К заявке прилагается комплект документов, подтверждающих соответствие соискателя разрешительным условиям. Исчерпывающий перечень документов, прилагаемых к заявке, устанавливается данным Законом:

2.1) для деятельности по производству лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ – в статье 36 данного Закона;

2.2) для деятельности по производству в части импорта зарегистрированных лекарственных средств – в статье 36 данного Закона;

2.3) для деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ – в статье 43 данного Закона;

2.4) для деятельности по розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки) – в статьях 48, 50, 52 данного Закона.

3. Соответствие соискателя разрешительным условиям устанавливается путем проведения экспертной оценки заявки и поданного комплекта документов, а также проверки (инспекции) по месту осуществления соискателем соответствующего вида деятельности, которая осуществляется Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, и в пределах сроков, предусмотренных для выдачи разрешения.

4. Порядок и сроки рассмотрения заявки на получение разрешения на осуществление деятельности, связанной с производством лекарственных средств, производством в части импорта зарегистрированных лекарственных

средств и реализацией лекарственных средств, и принятия решения Агентством осуществляется в соответствии с данным Законом и Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях».

5. Агентство при необходимости может потребовать от соискателя предоставления дополнительной информации, касающейся подробных сведений в отношении материально-технической базы и/или в отношении подтверждения квалификации уполномоченного лица (уполномоченных лиц) (QP) или ответственного лица (ответственных лиц) (RP). В этом случае отсчет времени на рассмотрение заявки и принятие решения приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

6. Заявка о выдаче разрешения остается без рассмотрения, если:

6.1) заявка подана (подписана) лицом, которое не имеет на это полномочий;

6.2) комплект документов на соответствующий вид деятельности не соответствует требованиям данного Закона и разрешительным условиям.

7. Агентство письменно информирует соискателя о том, что его заявка осталась без рассмотрения, с указанием причин и в сроки, предусмотренные для рассмотрения заявки данным Законом и Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях».

8. После устранения причин, которые явились основанием для принятия Агентством решения оставить заявку без рассмотрения, соискатель может повторно обратиться в Агентство путем подачи новой заявки и комплекта документов, подтверждающих соответствие соискателя разрешительным условиям, в порядке, установленном данным Законом и разрешительными условиями.

9. Дополнительно к основаниям, предусмотренным статьей 27 Закона Грузии «О лицензиях и разрешениях», Агентство может отказать в выдаче разрешения по одной или нескольким из следующих причин:

9.1) выявлены недостоверные данные в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения;

9.2) установлены критические несоответствия разрешительным условиям при проведении проверки (инспекции) по месту осуществления соискателем соответствующего вида деятельности;

9.3) несоблюдение соискателем ограничений, связанных с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных статьей 34 данного Закона;

9.4) несоответствие соискателя требованиям частей 3, 4 и 9 статьи 47 данного Закона – при выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

9.5) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об

отказе соискателем в проведении проверки (инспекции).

10. Действие разрешения распространяется только на те помещения и лекарственные средства, и по тому адресу места осуществления соответствующего вида деятельности, которые указываются в разрешении.

11. В разрешении указывается вид деятельности, на который оно распространяется. К разрешению на соответствующий вид деятельности оформляются приложения, которые являются его неотъемлемой частью.

12. Виды деятельности, указанные в разрешении, а также приложения к нему, определяются в соответствии с частью 2 статьи 31 данного Закона.

13. Требования к форме и содержанию приложений к разрешениям на соответствующие виды деятельности устанавливаются разрешительными условиями.

14. Агентство принимает решение о выдаче разрешения в порядке простого административного производства, определенного главой VI Общего административного кодекса Грузии, в соответствии с Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях» и с учетом особенностей, установленных данным Законом.

15. Разрешение на установленные в данном Законе виды деятельности выдается на неограниченный срок.

16. Агентство в порядке, предусмотренном Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях», ведет ведомственный реестр разрешений на:

производство лекарственных средств, в том числе производство лекарственных средств в части импорта;

оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств;

розничную реализацию лекарственных средств (в том числе розничную реализацию лекарственных средств через интернет, а также изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки).

17. Владелец разрешения обязан информировать Агентство обо всех изменениях данных, содержащихся в документах, которые подавались вместе с заявкой на получение соответствующего разрешения.

18. В случае возникновения изменений, указанных в части 17 данной статьи Закона, владелец разрешения обязан подать в Агентство письменное уведомление вместе с документами, подтверждающими обоснованность этих изменений.

19. Срок и порядок подачи уведомления об изменениях определяются

разрешительными условиями.

20. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы подлежат рассмотрению Агентством в порядке, установленном разрешительными условиями, и в сроки, не превышающие срок рассмотрения заявки на выдачу разрешения.

21. По результатам рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство принимает одно из следующих решений:

21.1) принять заявленные владельцем разрешения изменения;

21.2) отказать владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений.

22. Если в срок, установленный частью 20 данной статьи Закона, Агентство не принимает решения в отношении заявленных владельцем разрешения изменений, то такие изменения считаются принятыми Агентством.

23. При рассмотрении уведомления об изменениях и прилагаемых к нему документов, Агентство может провести проверку (инспекцию) владельца разрешения в порядке и на основаниях, установленных разрешительными условиями.

24. О принятом решении по результатам рассмотрения изменений Агентство в течение не более 3 рабочих дней после его принятия информирует владельца разрешения.

25. Если изменения касаются информации, содержащейся в разрешительном свидетельстве и/или приложениях к нему, то Агентство оформляет изменения к разрешительному свидетельству и/или приложений к нему в порядке, установленном разрешительными условиями.

Статья 33. Контроль за соблюдением разрешительных условий

1. Контроль за соблюдением владельцами разрешений разрешительных условий осуществляется Агентством путем проведения проверок (инспекций) разрешительных условий.

2. Порядок проведения проверок (инспекций) утверждается постановлением Правительства Грузии.

3. Проверки (инспекции) делятся на плановые и внеплановые.

4. Решение Агентства о проведении проверки (инспекции) является административным актом.

5. Плановые проверки (инспекции) соблюдения владельцами разрешений разрешительных условий по каждому адресу места осуществления соответствующего вида деятельности проводятся не чаще одного раза в год.

6. Внеплановые проверки (инспекции) проводятся Агентством:

6.1) в случае получения Агентством обращения владельца разрешения о проведении проверки (инспекции) по его желанию;

6.2) в случае получения Агентством уведомления о нарушении владельцем разрешения разрешительных условий;

6.3) с целью проверки выполнения решения Агентства (административного акта) об устранении владельцем разрешения нарушений разрешительных условий;

6.4) в случае возникновения подозрений или получения уведомления относительно:

6.4.1) производства, импорта (в том числе параллельного) или реализации фальсифицированных лекарственных средств;

6.4.2) реализации незарегистрированных лекарственных средств, за исключением незарегистрированных лекарственных средств, ввезенных на территорию Грузии в случаях, предусмотренных данным Законом;

6.4.3) реализации лекарственных средств, на которые Агентством не выдана параллельная торговая лицензия;

6.4.4) реализации лекарственных средств с истекшим сроком годности;

6.4.5) реализации некачественных лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством.

7. По решению Агентства в проведении проверки (инспекции) могут участвовать представители другого административного органа, эксперты, специалисты лабораторий контроля качества лекарственных средств, привлекаемые Агентством в порядке, установленном законодательством Грузии.

8. По результатам проверки (инспекции) Агентством составляется акт о проверке, который вносится в созданный им специально для этих целей реестр.

9. Один экземпляр акта о проверке (инспекции) передается владельцу разрешения.

10. В случае выявления нарушений разрешительных условий Агентство в течение 10 рабочих дней после завершения проверки (инспекции) выдает административный акт об устранении нарушений.

11. При получении административного акта об устранении нарушений владелец разрешения обязан в сроки, установленные в административном акте, информировать Агентство об устранении указанных в нем нарушений.

12. В соответствующих случаях по результатам проверки (инспекции) могут быть составлены:

12.1) акт об отказе владельцем разрешения в проведении проверки (инспекции);

12.2) акт о невыполнении владельцем разрешения административного акта Агентства об устранении нарушений разрешительных условий;

12.3) акт о повторном нарушении владельцем разрешения разрешительных условий.

13. Порядок и форма составления актов о проверке (инспекции) утверждаются постановлением Правительства Грузии.

14. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, имеет право приостановить действие или аннулировать разрешение по следующим основаниям:

14.1) обращение владельца разрешения;

14.2) критические нарушения разрешительных условий, установленные при проведении проверки (инспекции) по месту осуществления владельцем разрешения соответствующего вида деятельности;

14.3) реализация владельцем разрешения:

14.3.1) незарегистрированных лекарственных средств, за исключением незарегистрированных лекарственных средств, ввезенных на территорию Грузии в случаях, предусмотренных данным Законом;

14.3.2) лекарственных средств, на которые Агентством не выдана параллельная торговая лицензия;

14.3.3) фальсифицированных лекарственных средств;

14.3.4) лекарственных средств с истекшим сроком годности;

14.3.5) лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

14.4) производство и импорт владельцем разрешения:

14.4.1) фальсифицированных лекарственных средств;

14.4.2) лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

14.5) выявление расхождений в данных, изложенных в заявке и/или в документах, подаваемых соискателем для получения разрешения на осуществление видов деятельности, предусмотренных данным Законом, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности;

14.6) исключение владельца разрешения из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц;

14.7) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о повторном нарушении владельцем разрешения разрешительных условий;

14.8) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о невыполнении владельцем разрешения административного акта Агентства об

устранении нарушений разрешительных условий;

14.9) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе владельца разрешения в проведении проверки (инспекции);

14.10) нарушение правил производства, хранения, реализации и отпуска лекарственных средств, подлежащих специальному контролю при осуществлении соответствующего вида деятельности;

14.11) несоблюдение владельцем разрешения ограничений, предусмотренных статьёй 34 данного Закона;

14.12) нарушение владельцем разрешения условий, установленных в частях 3, 4 и 9 статьи 47 данного Закона (в отношении владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств);

14.13) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), установлен факт прекращения владельцем разрешения своей деятельности, в том числе в отношении аптечного пункта, по собственной инициативе на срок более чем одна неделя без уведомления об этом Агентства.

15. Решение о приостановке действия или аннулировании разрешения принимается Агентством в виде административного акта в течение 10 рабочих дней с даты установления оснований для его приостановки или аннулирования.

16. В случае аннулирования разрешения на основании пунктов 14.3), 14.4), 14.8), 14.9), 14.10), 14.11), 14.12) части 14 данной статьи Закона владелец разрешения имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения на этот вид деятельности не ранее чем через один год от даты принятия решения об аннулировании предыдущего разрешения.

17. Решения о приостановке или аннулировании разрешения могут быть обжалованы владельцем разрешения в Министерстве или в суде.

Статья 34. Ограничения, связанные с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств

1. Юридическое лицо частного права и/или индивидуальный предприниматель может быть владельцем разрешения на осуществление только одного из видов деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных частью 2 статьи 31 данного Закона, за исключением случаев, указанных в частях 2 - 4 данной статьи Закона.

2. Импортёр имеет право осуществлять деятельность по переупаковке и/или перемаркировке импортируемых им лекарственных средств, при наличии у него разрешения на производство лекарственных средств в части осуществления переупаковки и/или перемаркировки, полученного в порядке, установленном главой VIII данного Закона.

3. Производитель лекарственных средств имеет право осуществлять

деятельность по импорту нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, которые используются им для производства лекарственных средств в соответствии с имеющимся у него разрешением на производство таких лекарственных средств, полученным в порядке, установленном главой VIII данного Закона.

4. Госпитальная аптека, имеющая разрешение на розничную реализацию лекарственных средств, имеет право осуществлять деятельность по импорту лекарственных средств для собственных нужд, при наличии разрешения на производство в части импорта зарегистрированных лекарственных средств, полученного в порядке, установленном главой VIII данного Закона.

5. Юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, не может включать:

5.1) акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

5.2) в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

5.3) акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

5.4.) акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств и/или осуществление медицинской деятельности;

5.5) в качестве акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, собственниками - бенефициарами которых являются собственники - бенефициары юридических лиц частного права, имеющих разрешение на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств и/или осуществление медицинской деятельности.

6. Юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, не может включать:

6.1) акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

6.2) в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

6.3) акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

6.4) акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

6.5) в качестве акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, собственниками - бенефициарами которых являются собственники - бенефициары юридических лиц частного права, имеющих разрешение на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

7. Юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на производство лекарственных средств, в том числе в части импорта, не может включать:

7.1) акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

7.2) в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

7.3) акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

7.4) акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

7.5) в качестве акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, собственниками - бенефициарами которых являются собственники - бенефициары юридических лиц частного права, имеющих разрешение на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

8. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных

средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

9. Владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

10. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, в том числе в части импорта, не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

11. Ограничения, установленные данной статьей Закона, не распространяются на юридических лиц публичного права и лиц, сотрудничающих в рамках государственно-частного партнерства.

Глава VIII. ПРОИЗВОДСТВО И ИМПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 35. Общие требования к деятельности по производству и импорту лекарственных средств

1. Производство лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на территории Грузии, в том числе с целью их экспорта, осуществляется субъектами на основании разрешения на производство лекарственных средств, которое выдается Агентством в порядке, установленном данным Законом и соответствующими разрешительными условиями.

2. Разрешение на производство лекарственных средств необходимо также, если субъект осуществляет деятельность по фасовке, упаковке, переупаковке, маркировке, перемаркировке лекарственных средств.

3. Импорт зарегистрированных в Грузии лекарственных средств на территорию Грузии осуществляется субъектами при наличии у них разрешения на производство лекарственных средств в части импорта.

4. Разрешение на производство лекарственных средств дает право владельцу такого разрешения осуществлять деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, которые им производятся в соответствии с имеющимся у него разрешением на

производство, и не требует получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств и действующих веществ.

5. Разрешение на производство лекарственных средств дает право владельцу такого разрешения осуществлять импорт нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, которые используются им для производства лекарственных средств в соответствии с имеющимся у него разрешением на производство таких лекарственных средств.

6. Разрешение на производство лекарственных средств в части импорта дает право владельцу такого разрешения осуществлять деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) импортируемых им лекарственных средств и не требует получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств.

7. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, осуществляющий производство лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ по контракту для третьих лиц, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств и действующих веществ.

Владелец разрешения на производство лекарственных средств, в том числе в части импорта, осуществляющий переупаковку и/или перемаркировку лекарственных средств для третьих лиц по контракту, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств.

8. Разрешение на производство лекарственных средств, которые изготавливаются в аптеках по магистральным или официальным прописям, не требуется.

Статья 36. Порядок выдачи разрешения на производство лекарственных средств

1. Для получения разрешения на производство лекарственных средств, в том числе на производство в части импорта, соискатель, в соответствии со статьей 32 данного Закона, подает в Агентство заявку и следующий комплект документов, подтверждающих его соответствие разрешительным условиям:

1.1) для соискателя (юридического лица частного права и индивидуального предпринимателя) – заверенная соискателем копия выписки из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц, а для юридического лица публичного права - заверенные копии учредительных документов;

1.2) досье производственного участка, подписанное соискателем;

1.3) перечень лекарственных форм и групп лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), производство и/или импорт

которых планируется или осуществляется производителем;

1.4) перечень лекарственных форм и групп лекарственных средств – в случае импорта зарегистрированных лекарственных средств;

1.5) перечень лекарственных форм и групп исследуемых лекарственных средств – в случае производства исследуемых лекарственных средств;

1.6) перечень действующих веществ – в случае производства действующих веществ;

1.7) информация об уполномоченном лице (уполномоченных лицах) (QR);

1.8) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения качества и контроля качества лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств) и/или действующих веществ – в случае их производства и/или импорта производителем;

1.9) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения качества и контроля качества лекарственных средств – в случае импорта зарегистрированных лекарственных средств;

1.10) информация о документе, удостоверяющем право пользования соискателем материально-технической базой (собственность, аренда, лизинг и т.п.);

1.11) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

2. Требования к форме и содержанию заявки и прилагаемому к ней комплекту документов устанавливаются разрешительными условиями.

3. Для получения разрешения на производство лекарственных средств, в том числе на производство в части импорта, соискатель должен соответствовать следующим минимальным требованиям:

3.1) иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение, оборудование для обеспечения производства, хранения и контроля качества лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ;

3.2) иметь соответствующий персонал;

3.3) иметь в своем распоряжении, по крайней мере, одно уполномоченное лицо (QR), которое должно соответствовать требованиям статьи 40 данного Закона;

3.4) выполнять разрешительные условия.

4. Требования к материально-технической базе и персоналу определяются разрешительными условиями.

5. К разрешению в соответствии с разрешительными условиями, оформляются приложения, являющиеся его неотъемлемой частью, в которых приводится следующая информация (каждая в отдельном приложении):

5.1) информация о видах деятельности, связанных с производством лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ,

производством в части импорта зарегистрированных лекарственных средств – в случае осуществления соискателем этих видов деятельности;

5.2) информация о проверках (инспекциях) владельца разрешения на производство лекарственных средств, в том числе производство в части импорта.

5.3) информация об уполномоченном лице (уполномоченных лицах) (QP).

6. Требования к форме и содержанию приложений определяются разрешительными условиями.

Статья 37. Обязанности владельца разрешения на производство лекарственных средств

1. Владелец разрешения на производство лекарственных средств обязан:

1.1) реализовывать лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества в соответствии с законодательством Грузии;

1.2) иметь в своем распоряжении надлежащий штат квалифицированного персонала, соответствующего требованиям законодательства и разрешительным условиям;

1.3) иметь в своем распоряжении уполномоченное лицо (уполномоченных лиц) (QP) и предоставлять ему (им) возможность выполнять свои обязанности в соответствии с требованиями статьи 40 данного Закона;

1.4) информировать Агентство обо всех изменениях, которые он намерен внести в документацию, представляемых согласно частей 17-19 статьи 32 данного Закона, в том числе о замене уполномоченного лица (QP);

1.5) выполнять правила надлежащего производства лекарственных средств (GMP);

1.6) использовать для производства лекарственных средств только те действующие вещества, которые:

1.6.1) указаны в регистрационном досье;

1.6.2) произведены в соответствии с правилами надлежащего производства для действующих веществ (GMP API), обеспечивать их поставку в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции для действующих веществ (GDP API).

Для выполнения пункта 1.6) данной статьи владелец разрешения на производство должен:

а) убедиться, что производители, импортеры или дистрибуторы, от которых он получает действующие вещества, осуществляют свою деятельность на основании разрешения на производство лекарственных средств или иного разрешительного документа, выданного компетентным органом страны, в которой они осуществляют соответствующую деятельность;

б) осуществлять контроль за соблюдением производителями и дистрибуторами действующих веществ правил надлежащего производства (GMP API) и надлежащей дистрибуции (GDP API) путем проведения

регулярных аудитов производителей и дистрибьюторов действующих веществ по месту осуществления ими деятельности по производству, хранению и реализации действующих веществ. Такие аудиты владелец разрешения на производство лекарственных средств может осуществлять либо лично, либо с привлечением соответствующих аудиторов по контракту;

1.7) в случае производства лекарственных средств из нерасфасованного лекарственного средства использовать только те нерасфасованные лекарственные средства, которые:

1.7.1) указаны в регистрационном досье;

1.7.2) произведены в соответствии с правилами надлежащего производства (GMP);

1.8) обеспечивать поставку нерасфасованных лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции (GDP);

1.9) гарантировать, что вспомогательные вещества, используемые для производства лекарственных средств, соответствуют требованиям регистрационного досье на лекарственное средство;

1.10) немедленно информировать Агентство и владельца торговой лицензии в случае получения информации о том, что лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества, на которые распространяется разрешение на производство, фальсифицированы или есть подозрение, что они фальсифицированы, независимо от способа распространения этих лекарственных средств;

1.11) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в производстве, контроле качества и хранении лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ;

1.12) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый по собственной инициативе или инициативе владельца торговой лицензии;

1.13) проверять качество действующих и вспомогательных веществ, а также промежуточной и нерасфасованной продукции, лекарственного средства в соответствии с требованиями регистрационного досье на лекарственное средство.

Статья 38. Действующие вещества

1. Производство, импорт и реализация действующих веществ на территории Грузии осуществляется в соответствии с требованиями правил надлежащего производства действующих веществ (GMP API) и надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API).

2. Правила надлежащего производства действующих веществ (GMP API) в Грузии и правила их дистрибуции (GDP API) в Грузии, гармонизированные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском

Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Надзор за внедрением и контроль за соблюдением правил надлежащего производства действующих веществ (GMP API) и надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API) осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Статья 39. Обязанности владельца разрешения на производство лекарственных средств в части импорта

1. У импортера должна быть создана, документирована и функционировать фармацевтическая система качества в соответствии с:

- 1.1) требованиями разрешительных условий;
- 1.2) правилами надлежащего производства (GMP).

2. Импорт зарегистрированных лекарственных средств должен осуществляться импортером в соответствии с контрактом (договором) с производителем или поставщиком на эти лекарственные средства. В контракте должно быть определено:

2.1) ответственность за качество и безопасность импортируемых лекарственных средств, с учетом требований регистрационного досье, законодательства Грузии и разрешительных условий;

2.2) взаимодействие уполномоченных лиц (QP) производителя и импортера при выдаче разрешения на выпуск серии лекарственного средства;

2.3) обязанности сторон относительно рассмотрения рекламаций, обращения с возвратами и отзывами из обращения лекарственных средств, включая вопросы уничтожения (утилизации);

2.4) мероприятия по предупреждению поставок по импорту некачественных, неправильно маркированных, фальсифицированных, незарегистрированных лекарственных средств;

2.5) вопросы обеспечения надлежащих условий транспортировки, хранения архивных и контрольных образцов, а также другие вопросы обеспечения качества импортируемых лекарственных средств.

3. Владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта, который осуществляет импорт зарегистрированных лекарственных средств, обязан осуществлять их импорт таким образом, чтобы обеспечить соответствие импортируемых лекарственных средств требованиям регистрационного досье.

4. В дополнение к обязанностям, предусмотренным пунктами 1.1) -1.5), 1.10) – 1.12) части 1 статьи 37 данного Закона, владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта, осуществляющий импорт зарегистрированных лекарственных средств, обязан обеспечить проведение их контроля качества в соответствии с требованиями

регистрационного досье и согласно статье 79 данного Закона.

Статья 40. Уполномоченное лицо (QP)

1. Уполномоченное лицо (QP) должно иметь квалификацию и обладать практическим опытом работы, требования к которым устанавливаются в соответствующих разрешительных условиях.

2. Уполномоченное лицо (QP) обязано:

2.1) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их производстве (импорте);

2.2) сертифицировать каждую серию произведенного в Грузии лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства или действующего вещества, на соответствие произведенной серии требованиям законодательства и регистрационного досье;

2.3) сертифицировать каждую серию зарегистрированного лекарственного средства, которая ввозится в Грузию, на соответствие ввозимой серии лекарственного средства требованиям регистрационного досье после проведения контроля качества в порядке, установленном статьей 79 данного Закона.

Сертификация серии лекарственного средства уполномоченным лицом (QP) – процедура подтверждения в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, уполномоченным лицом (QP) того, что серия лекарственного средства произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и законодательства относительно производства, контроля качества и обеспечения качества лекарственных средств.

3. Уполномоченное лицо (QP) владельца разрешения на производство лекарственных средств, в том числе производство в части импорта, должно быть аттестовано и данные об этом должны быть внесены в реестр уполномоченных лиц (QP).

4. Аттестацию уполномоченных лиц (QP) и внесение данных о них в реестр уполномоченных лиц (QP) осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

5. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, в том числе производство в части импорта, может заменить уполномоченное лицо (QP) только по согласованию с Агентством. Замена уполномоченного лица (QP) требует переоформления соответствующего приложения к разрешению в порядке, утвержденном разрешительными условиями.

6. В случае установления Агентством при проведении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств фактов нарушения

уполномоченным лицом (QP) своих обязанностей, предусмотренных данной статьей данного Закона, Агентство может принять решение исключить его из реестра уполномоченных лиц (QP) в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Статья 41. Правила надлежащего производства (GMP) лекарственных средств

1. Производство и импорт лекарственных средств должно соответствовать правилам надлежащего производства (GMP) лекарственных средств.

2. Правила надлежащего производства (GMP) лекарственных средств в Грузии, гармонизованные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Подтверждение соответствия производства лекарственных средств правилам надлежащего производства (GMP) осуществляется Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

4. Надзор за внедрением и контроль за соблюдением правил надлежащего производства (GMP) лекарственных средств осуществляет Агентство, которое в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, путем организации проверок (инспекций) контролирует соблюдение производителями и импортерами правил надлежащего производства (GMP).

Глава IX. ОПТОВАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ (ДИСТРИБУЦИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 42. Общие требования к деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств

1. Оптовой реализации (дистрибуции) на территории Грузии подлежат только зарегистрированные лекарственные средства и параллельно импортируемые лекарственные средства, на которые Агентством выданы соответствующие торговые лицензии согласно данному Закону, а также нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества.

2. Оптовая реализация (дистрибуция) незарегистрированных лекарственных средств разрешается, если они ввезены на территорию Грузии во время стихийных бедствий, катастроф, эпидемических заболеваний с разрешения Агентства, выданного в порядке, установленном данным Законом.

3. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств, а также

нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на территории Грузии осуществляется субъектами на основании разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, которое выдается Агентством в соответствии с главой VII данного Закона и статьей 43 данного Закона.

4. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется субъектами в соответствии с требованиями данного Закона и Закона Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

5. Запрещается оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств:

- 5.1) без разрешения ответственного лица (RP);
- 5.2) некачественных лекарственных средств (что подтверждено результатами контроля качества);
- 5.3) лекарственных средств с истекшим сроком годности;
- 5.4) лекарственных средств, запрещенных Агентством к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством в установленном законодательством порядке.

Статья 43. Порядок выдачи разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

1. Для получения разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств соискатель, в соответствии со статьей 32 данного Закона, подает в Агентство заявку и следующий комплект документов, подтверждающих его соответствие разрешительным условиям:

1.1) для соискателя (юридического лица частного права и индивидуального предпринимателя) – заверенная соискателем копия выписки из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц, а для юридического лица публичного права - заверенные копии учредительных документов;

1.2) перечень групп лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и/или действующих веществ, дистрибуция которых планируется или осуществляется;

1.3) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (RP);

1.4) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и/или действующих веществ, отвечающие требованиям, установленным разрешительными условиями для оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, к которым прилагается поэтажный план здания (или его части), используемого соискателем по адресу места осуществления деятельности по оптовой

реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

1.5) информация о документе, удостоверяющем право пользования соискателем материально-технической базой (собственность, аренда, лизинг и т.п.);

1.6) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

2. Требования к форме и содержанию заявки и прилагаемому к ней комплекту документов устанавливаются разрешительными условиями.

3. Лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества делятся на группы в зависимости от условий их хранения, транспортировки, других факторов и определяются разрешительными условиями.

4. Для получения разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств соискатель должен соответствовать следующим минимальным требованиям:

4.1) иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение и оборудование для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ;

4.2) иметь соответствующий персонал;

4.3) иметь в своем распоряжении ответственное лицо (РП), которое должно соответствовать требованиям статьи 45 данного Закона;

4.4) выполнять разрешительные условия.

5. Требования к материально-технической базе и персоналу определяются разрешительными условиями.

6. В приложении к разрешению на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств приводится следующая информация:

6.1) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (РП);

6.2) перечень групп лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, дистрибуцию которых осуществляет дистрибутор;

6.3) информация о проверках (инспекциях) владельца разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств.

Статья 44. Обязанности владельца разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

1. Владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств обязан:

1.1) закупать лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества только у владельцев разрешения на оптовую

реализацию (дистрибуцию) или на производство лекарственных средств;

1.2) поставлять:

1.2.1) готовые лекарственные средства только владельцам разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) или розничную реализацию лекарственных средств, владельцам разрешения на медицинскую деятельность без права дальнейшей реализации, юридическим лицам для научной деятельности без права дальнейшей реализации;

1.2.2) нерасфасованные лекарственные средства только владельцам разрешения на производство или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств;

1.2.3) действующие вещества только владельцам разрешения на производство или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, или владельцам разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки;

1.3) иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (RP) для каждого адреса места осуществления деятельности и предоставлять ему (им) возможность выполнять свои обязанности в соответствии с требованиями статьи 45 данного Закона;

1.4) удостовериться, что полученные (приобретенные, поставленные) лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества, не фальсифицированы. Немедленно сообщать Агентству, а также владельцу торговой лицензии (параллельной торговой лицензии) и/или производителю о том, что лекарственные средства, которые он получает или были ему предложены, оказались фальсифицированными или существует риск, что они могут быть фальсифицированы;

1.5) обеспечить немедленное выполнение решений Агентства о запрете реализации или о приостановке реализации отдельных серий или названий лекарственных средств;

1.6) соблюдать условия хранения лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, в соответствии с информацией, которая содержится на их маркировке;

1.7) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый совместно с производителем/импортером или владельцами торговой лицензии и параллельной торговой лицензии на данное лекарственное средство;

1.8) хранить финансовые и товарно-транспортные документы на бумажном или электронном носителях для каждой сделки по получению (поставке) или отправке (реализации) лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, в которых приведена, как минимум, следующая информация:

1.8.1) дата;

1.8.2) название лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства и действующего вещества;

1.8.3) полученное, поставленное или реализованное количество лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства и действующего вещества;

1.8.4) наименование и адрес поставщика или грузополучателя лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства и действующего вещества;

1.8.5) номер серии каждого названия лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства и действующего вещества;

1.9) организовать хранение и доступность документов, указанных в пункте 1.8) данной части, не менее 5 лет;

1.10) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ;

1.11) реализовывать лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и действующие вещества только при наличии разрешения ответственного лица (RP);

1.12) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств;

1.13) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API) (в случае оптовой реализации (дистрибуции) действующих веществ).

Статья 45. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

1. Ответственное лицо (RP) должно иметь квалификацию и обладать практическим опытом работы, требования к которым устанавливаются в соответствующих разрешительных условиях.

2. Ответственное лицо (RP) обязано:

2.1) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции);

2.2) организовывать входной контроль качества и оформлять заключение входного контроля качества каждой получаемой серии лекарственного средства, нерасфасованного лекарственного средства и/или действующего вещества.

3. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств должно быть аттестовано и данные об этом должны быть внесены в реестр ответственных лиц (RP).

4. Аттестацию ответственных лиц (RP) и внесение данных о них в реестр ответственных лиц (RP) осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

5. Владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств может заменить ответственное лицо (RP) только по согласованию с Агентством. Замена ответственного лица (RP) требует переоформления соответствующего приложения к разрешению в порядке, утвержденном разрешительными условиями.

6. В случае установления Агентством при проведении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств фактов нарушения ответственным лицом (RP) своих обязанностей, предусмотренных данной статьей данного Закона, Агентство может принять решение исключить его из реестра ответственных лиц (RP) в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Статья 46. Правила надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств

1. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств в Грузии должна осуществляться субъектами в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств.

2. Правила надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств в Грузии, гармонизованные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Подтверждение соответствия оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств правилам надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств осуществляется Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

4. Надзор за внедрением и контроль за соблюдением правил надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств осуществляет Агентство, которое в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, путем организации проверок (инспекций) контролирует соблюдение субъектами правил надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств.

Глава X. РОЗНИЧНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 47. Общие требования к деятельности по розничной реализации лекарственных средств

1. Розничной реализации на территории Грузии подлежат только зарегистрированные лекарственные средства и параллельно импортируемые

лекарственные средства, на которые Агентством выданы соответствующие торговые лицензии согласно данному Закону, за исключением случаев, предусмотренных частью 6 статьи 49 данного Закона, а также лекарственные средства, изготовленные в условиях аптеки.

2. Розничная реализация лекарственных средств на территории Грузии осуществляется субъектами на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, которое выдается Агентством в соответствии с Главой VII данного Закона и статьей 48 данного Закона.

3. Индивидуальный предприниматель может быть владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств только при условии наличия у него высшего фармацевтического образования.

4. Юридическое лицо частного права может быть владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств только при условиях:

4.1) не менее 50 процентов капитала юридического лица частного права принадлежит одному лицу, имеющему высшее фармацевтическое образование; и/или

4.2) половина участников (учредителей) юридического лица частного права имеет высшее фармацевтическое образование.

5. Условия, установленные частью 4 данной статьи Закона, не распространяются на юридических лиц публичного права и лиц, сотрудничающих в рамках государственно-частного партнерства.

6. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств необходимо также для осуществления деятельности:

6.1) по розничной реализации лекарственных средств через интернет;

6.2) по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки.

7. Розничная реализация лекарственных средств может осуществляться в аптеках и торговых объектах розничной реализации.

8. Отпуск лекарственных средств медицинским учреждениям или их подразделениям по их заказам может осуществляться госпитальными аптеками.

9. Руководителем аптеки может быть лицо, имеющее высшее фармацевтическое образование и работающее в ней. Руководитель аптеки не может одновременно работать у других владельцев разрешений на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) и розничную реализацию лекарственных средств.

10. Аптеки могут осуществлять:

- 10.1) розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых по рецепту;
- 10.2) розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых без рецепта;
- 10.3) розничную реализацию лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;
- 10.4) розничную реализацию лекарственных средств через интернет;
- 10.5) изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки.

11. Торговый объект розничной реализации может осуществлять только розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых без рецепта, перечень которых утверждается приказом Министра.

12. Госпитальная аптека является структурным подразделением медицинского учреждения и может осуществлять:

12.1) отпуск лекарственных средств подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека, по их заказам;

12.2) отпуск лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека, по их заказам, при условиях:

12.2.1) наличия у госпитальной аптеки права на обращение с лекарственными средствами, подлежащими специальному контролю; и

12.2.2) наличия у медицинского учреждения разрешения на осуществление медицинской деятельности, связанной с применением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

12.3) изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека, по их заказам;

12.4) поставку лекарственных средств юридическим лицам любой организационно-правовой формы и формы собственности и/или индивидуальным предпринимателям, имеющим разрешение на осуществление медицинской деятельности, на основании заключенных с ними договоров и по их заказам;

12.5) изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки и поставку изготовленных лекарственных средств юридическим лицам любой организационно-правовой формы и формы собственности и/или индивидуальным предпринимателям, имеющим разрешение на осуществление медицинской деятельности, на основании заключенных с ними договоров и по их заказам;

12.6) поставку лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, юридическим лицам любой организационно-правовой формы и формы собственности и/или индивидуальным предпринимателям на основании

заключенных с ними договоров и по их заказам, и при условии наличия у них разрешения на осуществление медицинской деятельности, связанной с применением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

13. Госпитальная аптека осуществляет свою деятельность на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, полученного согласно требованиям данного Закона и разрешительных условий.

14. Госпитальная аптека не имеет права осуществлять розничную реализацию лекарственных средств населению.

15. Розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, а также изготовление (производство) таких лекарственных средств в условиях аптеки осуществляется субъектами в соответствии с требованиями данного Закона и Закона Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

16. Аптека может иметь аптечные пункты и/или передвижные аптечные пункты, которые являются ее структурными подразделениями.

17. Требования к структурным подразделениям аптеки устанавливаются разрешительными условиями.

18. Деятельность по розничной реализации лекарственных средств структурными подразделениями аптек должна осуществляться владельцем разрешения в соответствии с разрешительными условиями на основании внесения данных о них в приложение к разрешительному свидетельству.

19. Порядок внесения данных о структурных подразделениях аптеки устанавливается в разрешительных условиях.

20. Структурные подразделения аптеки не имеют права осуществлять розничную реализацию лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

21. В случае отсутствия в населенных пунктах сельской местности (в высокогорных и труднодоступных местах) аптеки, розничная реализация лекарственных средств может осуществляться персоналом больниц и/или амбулаторий, имеющим фармацевтическое или медицинское образование, на основании договоров с владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств. В таких местах розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, запрещена.

22. Правительство Грузии может устанавливать квоты:

22.1) на количество аптек, имеющих право заниматься розничной реализацией лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

22.2) на количество аптек в административно-территориальных единицах в зависимости от пределов границ и численности населения таких административно-территориальных единиц.

23. Порядок установления квот, указанных в части 22 данного Закона, утверждается Правительством Грузии.

Статья 48. Порядок выдачи разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств соискатель, в соответствии со статьей 32 данного Закона, подает в Агентство заявку и следующий комплект документов, подтверждающих его соответствие разрешительным условиям:

1.1) для соискателя – индивидуального предпринимателя – заверенная соискателем копия выписки из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц и документ, подтверждающий наличие у него высшего фармацевтического образования;

1.2) для соискателя – юридического лица частного права – заверенные соискателем копии выписки из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц, учредительных документов и документ, подтверждающий наличие высшего фармацевтического образования у лица, которому принадлежит не менее 50 процентов капитала такого юридического лица, и/или у половины его участников (учредителей);

1.3) для соискателя – юридического лица публичного права – заверенные копии учредительных документов;

1.4) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (RP);

1.5) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств, отвечающие требованиям, установленными разрешительными условиями для розничной реализации лекарственных средств, к которым прилагается поэтажный план здания (или его части), используемого соискателем по адресу места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств;

1.6) информация о документе, удостоверяющем право пользования соискателем материально-технической базой (собственность, аренда, лизинг и т.п.);

1.7) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

2. Требования к форме и содержанию заявки и прилагаемому к ней комплекту документов устанавливаются разрешительными условиями.

3. Для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств соискатель должен соответствовать следующим минимальным требованиям:

3.1) иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение, оборудование для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств;

3.2) иметь соответствующий персонал;

3.3) иметь в своем распоряжении ответственное лицо (РР), которое должно отвечать требованиям статьи 53 данного Закона;

3.4) соответствовать разрешительным условиям.

4. Требования к материально-технической базе и персоналу определяются разрешительными условиями.

5. В приложении к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств приводится следующая информация:

5.1) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (РР);

5.2) перечень лекарственных форм, которые могут изготавливаться (производиться) субъектом в условиях аптеки (в случае осуществления такой деятельности);

5.3) информация о проверках (инспекциях) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

5.4) информация о структурных подразделениях аптеки (в случае их наличия).

Статья 49. Условия розничной реализации лекарственных средств

1. Реализация лекарственных средств осуществляется по рецепту или без рецепта.

2. Определение категории отпуска лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями Главы VI данного Закона при их государственной регистрации (перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье на лекарственные средства).

3. Порядок выписывания рецептов утверждается приказом Министра.

4. Лекарственные средства, реализуемые физическим лицам, не подлежат возврату с целью повторной реализации.

5. Запрещается розничная реализация лекарственных средств:

5.1) без разрешения ответственного лица (РР);

5.2) некачественных лекарственных средств (что подтверждено результатами контроля качества);

5.3) лекарственных средств с истекшим сроком годности;

5.4) лекарственных средств, запрещенных Агентством к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством в установленном законодательством порядке.

6. После истечения срока действия торговой лицензии и/или параллельной торговой лицензии на лекарственные средства допускается их реализация субъектами, имеющими разрешение на розничную реализацию лекарственных средств, до истечения срока годности таких лекарственных средств, при условии, что их реализация не запрещена или не приостановлена Агентством.

Статья 50. Розничная реализация лекарственных средств через интернет

1. Розничная реализация лекарственных средств через интернет осуществляется субъектами на основании разрешения на их розничную реализацию, выданного Агентством в соответствии с данным Законом и разрешительными условиями.

При этом, в разрешении указывается такой вид деятельности, как розничная реализация лекарственных средств через интернет.

2. Через интернет может осуществляться только розничная реализация лекарственных средств, отпускаемых без рецепта.

3. Соискатель разрешения должен иметь веб-сайт, через который планируется осуществление розничной реализации лекарственных средств, содержащий, как минимум, следующую информацию:

3.1) наименование субъекта и постоянный адрес места, откуда осуществляется розничная реализация лекарственных средств;

3.2) логотип Агентства, который должен отображаться на каждой странице сайта, где предлагается приобрести лекарственные средства, содержащий гиперссылку на веб-сайт Агентства;

3.3) действующее разрешение на осуществление розничной реализации лекарственных средств через интернет с гиперссылкой на ведомственный реестр разрешений, который ведет Агентство;

3.4) нормативно-правовые акты, которые регулируют деятельность по розничной реализации лекарственных средств через интернет или гиперссылка на соответствующий интернет-ресурс.

4. На веб-сайте Агентства в отношении розничной реализации лекарственных средств через интернет должна быть размещена и быть доступной, как минимум, следующая информация:

4.1) перечень субъектов, занимающихся розничной реализацией лекарственных средств через интернет, а также адреса веб-сайтов указанных субъектов;

4.2) нормативно-правовые акты, которые регулируют деятельность по розничной реализации лекарственных средств через интернет;

4.3) информация о рисках, связанных с незаконной розничной реализацией лекарственных средств через интернет.

Статья 51. Обязанности владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан:

1.1) закупать (приобретать) зарегистрированные лекарственные средства и/или лекарственные средства, на которые Агентством выдана параллельная торговая лицензия, у владельцев разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) или на производство лекарственных средств;

1.2) удостовериться, что полученные (приобретенные, поставленные) лекарственные средства не запрещены Агентством к реализации, или реализация которых не приостановлена Агентством;

1.3) иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (РР) по каждому адресу места осуществления деятельности, за исключением структурных подразделений аптеки, и предоставлять ему (им) возможность выполнять свои обязанности в соответствии с требованиями статьи 53 данного Закона;

1.4) немедленно сообщать Агентству, владельцам торговой лицензии и параллельной торговой лицензии на лекарственные средства, владельцам разрешения на производство и оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, о подозрениях, что лекарственные средства, которые они получают, являются фальсифицированными;

1.5) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый производителем/импортером, владельцами торговой лицензии и параллельной торговой лицензии на данное лекарственное средство;

1.6) обеспечить немедленное выполнение решений Агентства о запрете реализации или о приостановке реализации отдельных серий или названий лекарственных средств;

1.7) хранить финансовые и товарно-транспортные документы на бумажном или электронном носителях на каждое получение (поставку) лекарственных средств, в которых приведена, как минимум, следующая информация:

1.7.1) дата;

1.7.1) название лекарственного средства;

1.7.3) полученное (поставленное) количество лекарственного средства;

1.7.4) наименование и адрес поставщика лекарственного средства;

1.7.5) номер серии каждого названия лекарственного средства;

1.8) организовать хранение и доступность документов, указанных в

пункте 1.7) данной части, не менее срока, установленного законодательством Грузии;

1.9) соблюдать условия хранения лекарственных средств в соответствии с информацией, которая содержится на их маркировке;

1.10) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в розничной реализации лекарственных средств;

1.11) обеспечивать отпуск лекарственных средств в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

Статья 52. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки

1. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки может осуществляться только в аптеках (в том числе госпитальных аптеках) на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки, которое выдается Агентством согласно данному Закону и разрешительным условиям.

При этом в разрешении указывается такой вид деятельности, как изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки, с указанием лекарственных форм, изготовление которых предполагается.

2. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки осуществляется по рецепту врача (магистральная пропись) или в соответствии с предписаниями Фармакопеи (официальная пропись).

3. Изготовление лекарственных средств в условиях аптеки разрешается только из действующих и вспомогательных веществ, растительных субстанций, утвержденных приказом Министра.

4. Лица, непосредственно осуществляющие изготовление и контроль качества лекарственных средств в условиях аптеки, должны иметь фармацевтическое образование.

5. В дополнение к части 1 статьи 48 данного Закона соискатель для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки дополнительно подает в Агентство ведомости об обеспечении качества и контроле качества лекарственных средств при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки.

6. В дополнение к части 3 статьи 48 и в дополнение к статье 51 данного Закона владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях

аптеки должен иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение, оборудование для обеспечения изготовления, контроля качества, хранения и реализации изготовленных лекарственных средств, отвечающую требованиям, установленным разрешительными условиями.

7. Правила изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки утверждаются постановлением Правительства Грузии.

Статья 53. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

- 1.1) иметь высшее образование по специальности фармация;
- 1.2) обладать практическим опытом работы (не менее 2 лет) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству (в том числе импорту) лекарственных средств, или по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или по розничной реализации лекарственных средств.

2. Ответственное лицо (RP) обязано:

- 2.1) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их розничной реализации;
- 2.2) организовывать входной контроль качества каждой получаемой серии лекарственного средства и оформлять заключение входного контроля качества каждой серии получаемого и реализуемого лекарственного средства;
- 2.3) в случае изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки – организовывать контроль качества изготавливаемых лекарственных средств и оформлять заключения о качестве каждого изготовленного лекарственного средства.

3. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должно быть аттестовано и данные об этом должны быть внесены в реестр ответственных лиц (RP).

4. Аттестацию ответственных лиц (RP) и внесение данных о них в реестр ответственных лиц (RP) осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

5. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств может заменить ответственного лица (RP) только по согласованию с Агентством. Замена ответственного лица (RP) требует переоформления соответствующего приложения к разрешению в порядке, утвержденном разрешительными условиями.

6. В случае установления Агентством при проведении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств фактов нарушения ответственным лицом (РР) своих обязанностей, предусмотренных данной статьей данного Закона, Агентство может принять решение исключить его из реестра ответственных лиц (РР) в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Глава XI. ВВОЗ В ГРУЗИЮ И ВЫВОЗ ИЗ ГРУЗИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 54. Ввоз лекарственных средств на территорию Грузии

1. На территорию Грузии могут ввозиться лекарственные средства, зарегистрированные в Грузии, кроме случаев, предусмотренных данным Законом.

2. Порядок ввоза лекарственных средств на территорию Грузии устанавливается Правительством Грузии.

3. Ввоз лекарственных средств в Грузию осуществляется импортерами, имеющими разрешение на производство, полученное согласно глав VII и VIII данного Закона.

4. Запрещается ввоз в Грузию фальсифицированных лекарственных средств, некачественных лекарственных средств, а также лекарственных средств с истекшим сроком годности.

5. Лица, осуществляющие ввоз в Грузию фальсифицированных лекарственных средств, некачественных лекарственных средств и лекарственных средств с истекшим сроком годности, несут ответственность в соответствии с законодательством Грузии.

Статья 55. Ввоз незарегистрированных лекарственных средств на территорию Грузии

1. Незарегистрированные лекарственные средства могут ввозиться на территорию Грузии по разрешению Агентства с целью:

1.1) проведения исследований в рамках фармацевтической разработки, доклинических исследований и других научных исследований;

1.2) лабораторного контроля качества в количестве, необходимом для его проведения;

1.3) проведения клинических испытаний;

1.4) государственной регистрации лекарственных средств;

1.5) личного применения физическим лицом или иных некоммерческих

целей согласно статье 56 данного Закона;

1.6) перемещения транзитом через территорию Грузии или размещения под таможенный режим таможенного склада с последующим реэкспортом в порядке, установленном Таможенным кодексом Грузии. При этом ввоз лекарственных средств с последующим реэкспортом не должен противоречить положениям Конвенции Совета Европы по фальсификации медицинской продукции и сходным преступлениям, угрожающим здоровью населения. Реэкспорт таких лекарственных средств должен быть осуществлен не позднее, чем за шесть месяцев до истечения срока их годности;

1.7) экспонирования на выставках, ярмарках, конференциях без права реализации.

2. По разрешению Агентства могут ввозиться на территорию Грузии незарегистрированные лекарственные средства в случае стихийных бедствий, катастроф, эпидемических заболеваний, при наличии документов, подтверждающих регистрацию таких лекарственных средств в стране производителя или в стране владельца торговой лицензии.

3. Разрешение на ввоз незарегистрированных лекарственных средств на территорию Грузии выдается Агентством на бесплатной основе в порядке, утвержденном приказом Министра.

4. Лица, осуществляющие ввоз на территорию Грузии незарегистрированных лекарственных средств в нарушение требований данного Закона, несут ответственность, предусмотренную законодательством Грузии.

Статья 56. Ввоз лекарственных средств в Грузию для личного применения и иных некоммерческих целей

1. Без учета требований, предусмотренных частями 1-3 статьи 54 данного Закона, могут ввозиться в Грузию лекарственные средства, в том числе незарегистрированные в Грузии, предназначенные для:

1.1) личного применения физическим лицом (оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента);

1.2) медицинского обеспечения (без права реализации) пассажиров и членов экипажей транспортных средств, поездных бригад и водителей транспортных средств, прибывших в Грузию;

1.3) медицинского обеспечения (без права реализации) участников международных культурных, спортивных мероприятий и участников международных экспедиций;

1.4) медицинского обеспечения (без права реализации) сотрудников иностранных дипломатических служб и консульских учреждений;

1.5) медицинского обеспечения (без права реализации) подразделений воинских сил других стран, которые согласно законодательству размещены или

временно пребывают на территории Грузии.

2. Количество незарегистрированных лекарственных средств, которые могут ввозиться на территорию Грузии, определяется приказом Министра.

Статья 57. Вывоз лекарственных средств из Грузии

Вывоз лекарственных средств из Грузии осуществляется в порядке, предусмотренном законодательством Грузии.

Глава XII. РЕКЛАМА

Статья 58. Общие положения про рекламу лекарственного средства

1. К рекламе лекарственного средства относится:

1.1) реклама населению;

1.2) реклама лекарственного средства медицинскому персоналу (врач, медсестра, фармацевт и другие лица, деятельность которых связана с профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний, реабилитацией пациентов, паллиативной помощью и судебно-медицинской экспертизой);

1.3) посещение медицинского персонала медицинскими торговыми представителями;

1.4) предоставление образцов лекарственного средства;

1.5) использование стимулов в виде подарков, предложений, или обещаний прибыли, или вознаграждения в денежном или натуральном эквиваленте, поощряющих к назначению или поставке лекарственного средства;

1.6) спонсирование мероприятий, способствующих продаже лекарственного средства, с участием в них лиц, назначающих или поставляющих такое средство, включая оплату дорожных расходов и расходов на проживание;

1.7) спонсирование научных конференций, в которых участвуют лица, назначающие или поставляющие лекарственное средство, включая оплату дорожных расходов и расходов на проживание.

2. К рекламе лекарственного средства не относится:

2.1) маркировка лекарственных средств и аннотация-вкладыш, предусмотренные главой V данного Закона;

2.2) информация, касающаяся изменений упаковки и предупреждений о побочных реакциях для соблюдения безопасности применения лекарственного средства, торговые каталоги и прайс-листы при условии, что они не относятся к рекламе лекарственного средства;

2.3) информация, имеющая отношение к здоровью или заболеваниям человека, при условии, что в ней отсутствуют ссылки, даже косвенные, на методы лечения, профилактики, диагностики и реабилитации посредством

использования конкретного лекарственного средства;

2.4) мероприятия по профилактическим прививкам, проводимые Министерством для вакцинации населения Грузии, с целью предотвращения заболеваний, при условии, что такие мероприятия не содержат информацию о конкретном лекарственном средстве;

2.5) другие материалы, не являющиеся рекламой лекарственного средства, но которые могут быть необходимы для решения специфических вопросов в отношении определенного лекарственного средства.

3. Реклама лекарственного средства должна:

3.1) соответствовать данным утвержденной краткой характеристики лекарственного средства;

3.2) способствовать рациональному применению лекарственного средства;

3.3) не преувеличивать свойства лекарственного средства;

3.4) не вводить в заблуждение.

4. При рекламе гомеопатических лекарственных средств, отвечающих условиям, изложенным в части 2 статьи 14 данного Закона, может быть использована только информация, указанная в части 1 статьи 25 данного Закона.

5. В дополнение к требованиям данной главы Закона реклама зарегистрированного в Грузии традиционного растительного лекарственного средства должна содержать обязательную информацию: «традиционное растительное лекарственное средство для применения по указанному показанию, основанному на опыте длительного использования».

Статья 59. Реклама лекарственных средств населению

1. Разрешается реклама населению только зарегистрированных в Грузии лекарственных средств, отпускаемых без рецепта.

2. Запрещается реклама населению Грузии лекарственных средств, которые:

2.1) отпускаются по рецепту в соответствии с главой VI данного Закона;

2.2) содержат наркотические средства или психотропные вещества.

3. Распространение лекарственных средств населению в рекламных целях запрещается.

4. Реклама лекарственного средства населению должна проводиться таким образом, чтобы она воспринималась как реклама и рекламируемая продукция четко идентифицировалась как лекарственное средство.

5. Реклама лекарственного средства населению должна содержать как минимум следующую информацию:

5.1) название лекарственного средства, общепринятое название лекарственного средства, если оно содержит только одно действующее вещество;

5.2) информацию для правильного применения лекарственного средства;

5.3) четкую и понятную рекомендацию о необходимости внимательно прочитать аннотацию-вкладыш на лекарственное средство и/или информацию, нанесенную на вторичную упаковку (или в случае отсутствия вторичной упаковки – на первичную упаковку) с лекарственным средством.

6. Реклама лекарственного средства населению не должна содержать информацию, которая:

6.1) создает впечатление, что перед применением лекарственного средства не обязательны консультация у врача или хирургическое вмешательство, а диагностика или лечение лекарственным средством предлагаются посредством использования почты или немедицинским способом;

6.2) позволяет предположить, что эффективность лечения рекламируемым лекарственным средством гарантирована, такая же или выше, чем эффективность другого метода лечения или лекарственного средства;

6.3) позволяет предположить, что применение лекарственного средства не сопровождается развитием побочных реакций;

6.4) позволяет предположить, что состояние здоровья человека может ухудшиться, если он не будет применять данное лекарственное средство (за исключением лекарственных средств, которые используются для вакцинации населения);

6.5) предназначена исключительно или в основном для детей;

6.6) имеет ссылки на рекомендации ученых, медицинского персонала или лиц, которые не относятся к этим категориям, но в связи с их известностью могут поощрить применение лекарственного средства;

6.7) позволяет предположить, что лекарственное средство является пищевым, косметическим или другим потребительским товаром;

6.8) позволяет предположить, что безопасность или эффективность лекарственного средства обусловлена его природным происхождением;

6.9) может с помощью описания или подробной демонстрации истории болезни привести к ошибочному самоустановленному диагнозу;

6.10) ссылаясь на отзывы о выздоровлении, сопровождается неправильными, вызывающими тревогу или вводящими в заблуждение терминами;

6.11) использует неуместные, вызывающие тревогу или вводящие в заблуждение термины, живописные изображения изменений в человеческом организме, вызванные заболеванием, травмой или действием лекарственного средства на организм человека или части тела.

Статья 60. Реклама лекарственного средства медицинскому персоналу

1. Реклама лекарственного средства медицинскому персоналу должна включать основную информацию, соответствующую информации, содержащейся в краткой характеристике лекарственного средства, а также категорию отпуска лекарственного средства.

2. В документе, имеющем отношение к лекарственному средству, который предоставляется в рекламных целях, должны содержаться, как минимум, данные, указанные в части 1 данной статьи, дата составления документа или его последнего пересмотра. Информация должна быть точной, современной, поддающейся проверке и достаточно полной для того, чтобы получатель мог составить собственное мнение относительно терапевтической эффективности данного лекарственного средства.

3. Цитаты, таблицы и другие иллюстративные материалы, взятые из медицинских журналов или других научных источников и включенные в документацию, указанную в части 2 данной статьи, должны точно воспроизводиться и сопровождаться ссылками на первоисточник.

4. При рекламе лекарственного средства медицинскому персоналу запрещается медицинским торговым представителям вручать, предлагать или обещать, а медицинскому персоналу получать или принимать подарки, прибыль или вознаграждение в денежном или натуральном эквиваленте.

5. Медицинский торговый представитель обязан представлять медицинскому персоналу краткую характеристику рекламируемого им лекарственного средства.

Статья 61. Предоставление бесплатных образцов лекарственного средства медицинскому персоналу

1. Бесплатные образцы лекарственного средства предоставляются в порядке исключения медицинскому персоналу при соблюдении следующих условий:

1.1) количество ежегодно предоставляемых образцов каждого лекарственного средства, отпускаемого по рецепту, должно быть ограничено;

1.2) образцы должны предоставляться только после обоснованного письменного запроса медицинского персонала, на котором имеются подпись и дата;

1.3) лица, предоставляющие образцы, должны обеспечить функционирование адекватной системы контроля и учета;

1.4) каждый образец должен быть не больше чем минимальная по размеру упаковка, находящаяся в обращении на рынке;

1.5) каждый образец должен быть маркирован формулировкой «бесплатный образец лекарственного средства, не предназначенный для продажи» или другой формулировкой, имеющей это же значение;

1.6) каждый образец должен сопровождаться копией краткой характеристики лекарственного средства.

2. Запрещается предоставление медицинскому персоналу образцов лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

Статья 62. Согласование и контроль за рекламой лекарственных средств

1. Обязательному согласованию подлежит реклама лекарственного средства населению.

2. Реклама лекарственного средства, предназначенная для медицинского персонала, не подлежит обязательному согласованию.

3. Согласование рекламы лекарственного средства проводится Агентством и состоит из:

3.1) подачи в Агентство владельцем торговой лицензии или его представителем заявки, сопровождающейся такими данными и материалами:

3.1.1) проектом рекламы лекарственного средства (проект, предоставляемый в рекламных целях, должен быть четким, доступным к пониманию и возможной оценке всех ее элементов, в том числе и иллюстраций);

3.1.2) научными источниками цитат, таблиц и других материалов, содержащихся в проекте документа, который предоставляется в рекламных целях;

3.2) оценки Агентством заявки и сопровождающих ее данных и материалов;

3.3) принятия Агентством решения о согласовании рекламы лекарственного средства либо отказе в согласовании рекламы на основании результатов оценки.

4. Требования к рекламе лекарственного средства, порядок ее согласования, оценки заявки и сопровождающих ее данных и материалов утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. Срок действия решения о согласовании рекламы лекарственного средства не должен превышать срок действия торговой лицензии на такое лекарственное средство.

6. В случае внесения изменений в торговую лицензию на лекарственное средство, которые влекут за собой необходимость внесения изменений в

решение о согласовании его рекламы, эти изменения подлежат согласованию в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

7. Агентство принимает решение об отказе в согласовании рекламы лекарственного средства, если по результатам оценки заявки и сопровождающих ее данных и материалов для ее согласования установлено, что реклама противоречит требованиям данной главы данного Закона.

8. Контроль за рекламой лекарственных средств осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

9. Нарушение требований рекламы лекарственных средств, предусмотренных данной главой данного Закона, влечет за собой ответственность, предусмотренную законодательством Грузии.

Статья 63. Требования к владельцу торговой лицензии и его медицинскому торговому представителю

1. Владелец торговой лицензии обязан:

1.1) иметь структурное подразделение, отвечающее за предоставление информации о введенном в обращение на рынке Грузии лекарственном средстве;

1.2) предоставлять в распоряжение Агентства образцы рекламы лекарственного средства с указанием лиц, которым она адресована, способы ее распространения и дату первого распространения;

1.3) предоставлять на запрос Агентства информацию, необходимую ему для осуществления контроля над рекламой лекарственного средства;

1.4) гарантировать, что осуществляемая им реклама лекарственного средства соответствует требованиям данного Закона;

1.5) проверять, что его медицинские торговые представители прошли соответствующее обучение, обладают достаточными научными знаниями для предоставления точной и полной информации о рекламируемом ими лекарственном средстве;

1.6) выполнять решения о рекламе лекарственного средства, принимаемого Агентством в соответствии со статьей 62 данного Закона.

2. Медицинский торговый представитель обязан:

2.1) пройти соответствующее обучение и обладать достаточными научными знаниями для предоставления точной и полной информации о рекламируемом им лекарственном средстве;

2.2) предоставлять владельцу торговой лицензии информацию о применении рекламируемого им лекарственного средства, особенно в отношении побочных реакций, о которых сообщают посещаемые им лица.

3. Медицинскому торговому представителю запрещено вручать,

предлагать или обещать подарки, прибыль или вознаграждение в денежном или натуральном эквиваленте медицинскому персоналу при рекламе лекарственного средства.

Глава XIII. ФАРМАКОНАДЗОР

Статья 64. Общие принципы осуществления фармаконадзора

1. Фармаконадзор – вид деятельности, связанный со сбором, определением, оценкой и изучением данных (сведений) о побочных реакциях, возникающих у человека в результате применения лекарственного средства в соответствии и/или не в соответствии с утвержденной краткой характеристикой и аннотацией-вкладышем, или других проблемах, связанных с применением лекарственного средства, с целью предупреждения и минимизации рисков.

2. Фармаконадзор осуществляется Агентством. Для осуществления фармаконадзора Агентство привлекает работников с медицинским или фармацевтическим образованием всех медицинских учреждений независимо от формы собственности, владельцев торговых лицензий, фармацевтов, организаций, защищающих права пациентов, и пациентов.

3. Руководители медицинских учреждений и владельцы торговых лицензий, фармацевты обязаны обеспечить своевременное предоставление Агентству достоверной информации о случаях побочных реакций лекарственных средств и других проблемах, связанных с применением лекарственных средств.

4. Агентство получает информацию о побочных реакциях лекарственных средств и других проблемах, связанных применением лекарственных средств, возникающих у человека, с помощью спонтанных сообщений, активного мониторинга стационаров, рецептурного мониторинга, мета-анализа и другими способами и проводит оценку получаемой информации с целью предупреждения и минимизации рисков применения лекарственных средств.

5. Порядок осуществления фармаконадзора, оценки информации, получаемой по результатам фармаконадзора, утверждается постановлением Правительства Грузии.

6. Экспертную оценку информации, получаемую по результатам фармаконадзора за лекарственными средствами, проводит Агентство.

7. По результатам оценки данных фармаконадзора Агентство с целью предупреждения и минимизации рисков применения лекарственного средства принимает одно из следующих решений:

7.1) оставить в силе торговую лицензию на лекарственное средство;

- 7.2) внести изменения в торговую лицензию на лекарственное средство;
- 7.3) временно приостановить действие торговой лицензии на лекарственное средство;
- 7.4) аннулировать торговую лицензию на лекарственное средство.

8. Порядок принятия Агентством решений по результатам оценки данных фармаконадзора утверждается постановлением Правительства Грузии.

9. В электронную базу данных, предусмотренную частью 35 статьи 13 данного Закона, кроме публичных оценочных отчетов лекарственных средств и резюме этих отчетов, Агентство также вносит следующую информацию:

- 9.1) краткие характеристики лекарственных средств и их аннотации-вкладыши;
- 9.2) краткие характеристики планов управления рисками для лекарственных средств, зарегистрированных в соответствии с данным Законом;
- 9.3) способы оповещения медицинским персоналом, фармацевтами и пациентами Агентства о предполагаемых побочных реакциях на лекарственные средства.

10. Агентство выполняет регулярные проверки (инспекции) системы фармаконадзора владельцев торговых лицензий на соответствие требованиям правил надлежащего фармаконадзора (GVP).

11. Порядок проведения проверок (инспекций) владельцев торговых лицензий на соответствие требованиям правил надлежащего фармаконадзора (GVP) утверждается постановлением Правительства Грузии.

12. Агентство выполняет регулярные аудиты своей системы фармаконадзора в соответствии с требованиями правил надлежащего фармаконадзора (GVP), а также международных стандартов к проведению аудитов.

13. При наличии рисков, влияющих на соотношение риск/польза зарегистрированного лекарственного средства, Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, может обязать владельца торговой лицензии предоставить описание системы управления рисками для данного лекарственного средства, а также внести согласно статье 19 данного Закона изменения в торговую лицензию путем включения в нее мер, предусмотренных пунктом 1.1) части 1 статьи 21 данного Закона.

Статья 65. Система фармаконадзора владельца торговой лицензии

1. Владелец торговой лицензии должен создать и обеспечить надлежащее функционирование системы фармаконадзора в Грузии в отношении своих лекарственных средств в соответствии с требованиями правил надлежащего

фармаконадзора (GVP).

2. Правила надлежащего фармаконадзора (GVP) в Грузии, гармонизированные с соответствующими правилами, принятыми и действующими в Европейском Союзе, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Для функционирования системы фармаконадзора владелец торговой лицензии обязан:

3.1) иметь в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор, проживающее и работающее в Грузии, и отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, актуальные данные о котором должны содержаться в регистрационном досье на лекарственное средство;

3.2) поддерживать и предоставлять по требованию Агентства мастер-файл системы фармаконадзора;

3.3) иметь постоянно актуализируемую систему управления рисками для каждого лекарственного средства и контролировать результаты предпринимаемых мер по минимизации рисков, содержащихся в плане управления рисками или заложенных в качестве условия торговой лицензии в соответствии со статьей 21 данного Закона;

3.4) иметь процедуры для получения точных и поддающихся проверке данных для оценки отчетов о подозреваемых побочных реакциях;

3.5) проводить регулярные аудиты своей системы фармаконадзора в соответствии с требованиями правил надлежащего фармаконадзора (GVP), принятых в Грузии, а также международных стандартов к проведению аудитов.

4. Требования к квалифицированному лицу, ответственному за фармаконадзор в Грузии, системе фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, системе управления рисками, плану управления рисками и другим составляющим правил надлежащего фармаконадзора (GVP) утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. Владелец торговой лицензии с помощью системы фармаконадзора оценивает получаемую информацию о лекарственном средстве и, при необходимости, предпринимает меры для минимизации и предотвращения рисков.

6. Владелец торговой лицензии должен информировать Агентство, если он намерен выступить с публичным заявлением, касающимся информации о проблемах, связанных с применением лекарственного средства, выявленных при проведении фармаконадзора.

7. Владелец торговой лицензии должен обеспечить, чтобы представленная общественности информация была объективной и не вводила в

заблуждение.

Статья 66. Документирование подозреваемых побочных реакций

1. Владелец торговой лицензии лекарственного средства обязан регистрировать все подозреваемые побочные реакции лекарственного средства, которые либо доводятся до его сведения путем спонтанных сообщений пациентов, фармацевтов или медицинского персонала, либо фиксируются в пострегистрационных исследованиях безопасности лекарственных средств. Такие сообщения могут быть получены владельцем торговой лицензии в электронном виде или другими способами.

2. Владелец торговой лицензии должен предоставить Агентству информацию обо всех случаях серьезных подозреваемых побочных реакций, которые фиксируются как в Грузии, так и в других странах, не позже 15 календарных дней с момента получения сообщения о данном случае.

3. Владелец торговой лицензии должен предоставить Агентству информацию обо всех случаях несерьезных подозреваемых побочных реакций, которые фиксируются в Грузии, не позже 90 календарных дней с момента получения сообщения о данном случае.

4. Агентство в течение 15 календарных дней с момента получения информации о серьезных подозреваемых побочных реакциях и в течение 90 календарных дней с момента получения информации о несерьезных подозреваемых побочных реакциях вносит эту информацию в электронную базу данных побочных реакций, в доступном для владельцев торговых лицензий виде.

5. Электронная база данных о побочных реакциях лекарственных средств создается и ведется Агентством в порядке, утвержденном приказом Министра.

6. Владельцы торговых лицензий должны проводить оценку информации о подозреваемых побочных реакциях лекарственных средств, которая публикуется Агентством согласно части 4 данной статьи Закона.

7. Агентство размещает в электронной базе данных о побочных реакциях для публичного доступа полученную информацию о случаях подозреваемых побочных реакций, возникающих в результате ошибки, связанной с применением лекарственных средств.

Статья 67. Периодически обновляемые отчеты по безопасности

1. Владелец торговой лицензии должен составлять периодически обновляемые отчеты по безопасности лекарственных средств (PSUR) и

предоставлять их в электронном виде в Агентство для проведения экспертной оценки.

2. Периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства должен содержать:

2.1) краткую характеристику данных, относящихся к пользе и рискам лекарственного средства, включая результаты всех исследований с учетом их потенциального воздействия на торговую лицензию;

2.2) научную оценку соотношения риск/польза лекарственного средства, основывающуюся на всех имеющихся данных, включая данные клинических испытаний по не включенным в утвержденную краткую характеристику и регистрационное досье на лекарственное средство показаниям и пациентам;

2.3) все данные, касающиеся объемов реализации лекарственного средства, и данные, находящиеся в распоряжении владельца торговой лицензии, касающиеся количества выписанных рецептов на лекарственное средство, в том числе оценку населения, применяющего лекарственное средство.

3. Структура и требования к содержанию периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Экспертная оценка периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства проводится Агентством с целью выявления изменения существующих рисков применения лекарственного средства, возникновения новых рисков, а также выявления положительных изменений в соотношении риск/польза лекарственного средства.

5. На основании проведенной оценки Агентство принимает одно из следующих решений:

5.1) оставить в силе торговую лицензию на лекарственное средство;

5.2) внести изменения в торговую лицензию на лекарственное средство;

5.3) временно приостановить действие торговой лицензии на лекарственное средство;

5.4) аннулировать торговую лицензию на лекарственное средство.

6. Порядок экспертной оценки периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств утверждается постановлением Правительства Грузии.

7. Частота, с которой периодически обновляемые отчеты по безопасности подаются в Агентство, указывается в торговой лицензии на лекарственное средство.

8. Сроки подачи периодически обновляемых отчетов по безопасности

лекарственных средств в соответствии с указанной в торговой лицензии частотой рассчитываются владельцем торговой лицензии с даты регистрации лекарственного средства.

9. Периодически обновляемые отчеты по безопасности лекарственных средств подаются в Агентство по его запросу или в соответствии со следующей периодичностью:

9.1) для лекарственного средства, которое ранее не размещалось на рынке Грузии – каждые 6 месяцев с даты его регистрации в Грузии и до размещения на рынке;

9.2) если лекарственное средство уже было размещено на рынке Грузии – каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет после первоначального размещения на рынке, один раз в год для следующих 2 лет и раз в 3 года в последующие периоды.

10. Владельцы торговых лицензий на следующие лекарственные средства:

10.1) генерические лекарственные средства, указанные в частях 7-10 статьи 13 данного Закона;

10.2) лекарственные средства с хорошо изученным медицинским применением, указанные в частях 13, 14 статьи 13 данного Закона;

10.3) гомеопатические лекарственные средства, отвечающие требованиям части 2 статьи 14 данного Закона;

10.4) традиционные растительные лекарственные средства, отвечающие требованиям части 2 статьи 15 данного Закона

представляют периодически обновляемые отчеты по безопасности лекарственных средств в таких случаях:

а) когда такие обязательства были указаны в торговой лицензии в соответствии со статьей 21, или

б) при получении запроса от Агентства на основании данных фармаконадзора или в связи с отсутствием периодических обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств, содержащих определенное действующее вещество, после предоставления торговой лицензии на лекарственное средство, содержащего такое действующее вещество.

11. На лекарственные средства, изготовленные по утвержденным прописям, указанные в статье 16 данного Закона, предоставление периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств в Агентство не требуется.

12. Для лекарственных средств, содержащих одни и те же действующие вещества или комбинацию действующих веществ и являющихся предметом различных торговых лицензий, могут быть определены единая частота и сроки предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности.

Частота и дата для предоставления таких отчетов определяется и

публикуется Агентством. Владельцы торговых лицензий соответственно должны подать заявку на изменение торговой лицензии для внесения в нее частоты предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств.

13. Для выполнения целей части 12 данной статьи дата отсчета предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности на лекарственные средства, содержащие те же действующие вещества или же комбинацию действующих веществ, должна быть одной из следующих:

13.1) дата выдачи первой торговой лицензии на лекарственное средство в Грузии, содержащего это действующее вещество или комбинацию действующих веществ, или

13.2) самая ранняя из известных дат выдачи торговой лицензии на лекарственное средство, содержащее это действующее вещество или комбинацию действующих веществ, если дата, указанная в пункте 13.1) данной части статьи не может быть установлена.

14. Владелец торговой лицензии может обратиться в Агентство для определения даты отсчета и/или изменения частоты предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств.

15. Основанием обращения, указанного в части 14 данной статьи, может быть:

15.1) причины, связанные с здоровьем населения;

15.2) избежание дублирования экспертной оценки (например, в случае регистрации другого лекарственного средства с тем же качественным и количественным составом действующих веществ, в той же лекарственной форме и тем же путем введения, что и ранее зарегистрированное лекарственное средство);

15.3) в целях международной гармонизации (гармонизация частоты предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств в разных странах).

16. Изменение даты и/или частоты предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств публикуется Агентством, после чего владельцы торговой лицензии подают заявку на изменение торговой лицензии.

17. Частота представления периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства может быть изменена Агентством в таких случаях:

17.1) при появлении новых показаний к применению лекарственного средства и новых путей введения, разработке новых лекарственных форм, отличающихся от уже зарегистрированных для действующего вещества;

17.2) при выдаче торговой лицензии на лекарственное средство с тем же

качественным и количественным составом действующих веществ, в той же лекарственной форме и тем же путем введения, что и ранее зарегистрированное лекарственное средство;

17.3) при условии, что владелец торговой лицензии изъявил желание подавать периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства чаще, чем это указано в части 9 данной статьи.

18. Агентство публикует даты и частоту предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств. Любое изменение даты и частоты, указанное в торговой лицензии, вступает в силу через 6 месяцев после даты такой публикации.

Статья 68. Выявление рисков применения лекарственного средства

1. В отношении лекарственных средств, зарегистрированных согласно данному Закону, Агентство:

1.1) отслеживает результаты мер по минимизации рисков, содержащихся в планах управления рисками, и соблюдение обязательств, указанных в торговой лицензии в соответствии со статьей 21 данного Закона;

1.2) оценивает обновления системы управления рисками;

1.3) осуществляет контроль и анализ получаемых данных с целью определения изменений существующих рисков применения лекарственных средств или выявления новых рисков;

1.4) определяет приоритетность сигналов об изменении существующих рисков применения лекарственных средств или выявлении новых рисков, а также оказывают ли эти риски влияние на соотношение риск/польза.

2. Агентство и владелец торговой лицензии должны информировать друг друга в случае изменения существующих рисков применения лекарственных средств или возникновения новых рисков, а также о выявленных изменениях в соотношении риск/польза.

Статья 69. Экстренные процедуры

1. На основании данных фармаконадзора Агентство может принять одно из следующих решений:

1.1) приостановить действие или аннулировать торговую лицензию на лекарственное средство, в том числе по заявке владельца торговой лицензии;

1.2) отказать в продлении срока действия торговой лицензии на лекарственное средство;

1.3) запретить или приостановить производство и/или реализацию лекарственного средства;

1.4) запретить или приостановить применение лекарственного средства;

1.5) принять меры по минимизации рисков применения лекарственного средства;

1.6) ввести новые противопоказания, ограничить показания или снизить рекомендованные дозы лекарственного средства;

1.7) провести исследования безопасности лекарственного средства в пострегистрационном периоде в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, с последующим проведением экспертизы результатов таких исследований.

2. Принятые решения подлежат публикации Агентством на его сайте. Порядок принятия Агентством решений на основании данных фармаконадзора и публикации таких решений утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Если Агентство выявляет, что проблема безопасности относится к другим лекарственным средствам, или что она является общей для всех лекарственных средств, принадлежащих к одному и тому же классу или терапевтической группе, то Агентство принимает меры согласно части 1 данной статьи для всех таких лекарственных средств.

Статья 70. Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности лекарственных средств

1. Неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства представляет собой сбор данных о побочных реакциях (безопасности) лекарственного средства в рамках такого исследования, полученных от пациентов и/или медицинского, и/или фармацевтического персонала.

2. Неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства проводится владельцем торговой лицензии:

2.1) добровольно, или

2.2) на основании обязательств, предусмотренных торговой лицензией согласно статье 21 данного Закона, или

2.3) на основании решения Агентства согласно пункту 1.7) части 1 статьи 69 данного Закона.

3. Части 5 - 8, 11 - 15 данной статьи применяются исключительно для неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств, проводимых в соответствии с обязательством, предусмотренным статьей 21 данного Закона, или на основании решения Агентства согласно пункту 1.7) части 1 статьи 69 данного Закона.

4. Запрещается проведение неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности, способствующего продвижению лекарственного средства.

5. Неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства проводится с разрешения Агентства.

6. Для получения разрешения владелец торговой лицензии подает в Агентство протокол неинтервенционного пострегистрационного исследования и материалы, перечень и требования к которым утверждаются постановлением Правительства Грузии.

7. Агентство в течение 60 рабочих дней с момента получения соответствующих материалов проводит их экспертизу и на основании результатов экспертизы дает разрешение на проведение неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства или принимает решение об отказе в его проведении.

8. Агентство отказывает в проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства, если по результатам экспертизы материалов установлено, что:

8.1) неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства способствует продвижению лекарственного средства;

8.2) дизайн неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства не соответствует его цели;

8.3) представленные материалы не соответствуют утвержденным постановлением Правительства Грузии требованиям;

8.4) исследование подпадает под действие главы III данного Закона и должно проводиться в порядке, установленном данным Законом для клинических испытаний лекарственных средств.

9. Во время проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства владелец торговой лицензии должен контролировать получаемые данные и проводить оценку соотношения риск/польза лекарственного средства.

10. Информация, которая может повлиять на оценку соотношения риск/польза лекарственного средства, доводится владельцем торговой лицензии до сведения Агентства.

11. Во время проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства владелец торговой лицензии обязан информировать Агентство о дополнениях и изменениях, которые он вносит в материалы исследования.

12. Порядок экспертизы и утверждения изменений и дополнений, которые владелец торговой лицензии вносит в материалы неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства,

утверждается постановлением Правительства Грузии.

13. По завершению неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства отчет о нем подается владельцем торговой лицензии в Агентство в течение 12 месяцев после окончания сбора данных с целью его экспертизы.

14. Если результаты неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства требуют внесения изменений в регистрационное досье, владелец торговой лицензии должен внести эти изменения согласно статье 19 данного Закона.

15. Соответствующая заявка о внесении изменений в регистрационное досье подается владельцем торговой лицензии по собственной инициативе и/или по решению Агентства, принятого по результатам экспертизы отчета о проведенном неинтервенционном пострегистрационном исследовании безопасности лекарственного средства.

16. Порядок проведения неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств, экспертизы материалов неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности и отчетов по их результатам утверждаются постановлением Правительства Грузии.

Глава XIV. ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 71. Основные принципы и общие требования к проведению государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. Государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств осуществляется согласно принципам:

1.1) приоритетности безопасности жизни и здоровья человека над любыми другими интересами и целями в сфере деятельности, связанной с обращением лекарственных средств;

1.2) равенства прав и законных интересов всех субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

1.3) гарантирования прав субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

1.4) открытости, прозрачности, объективности, непредвзятости, плановости и системности государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств;

1.5) недопустимости дублирования полномочий органов государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств;

1.6) невмешательства органа государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств в деятельность субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, если эта деятельность не связана с обращением лекарственных средств;

1.7) ответственности органа государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств и его должностных лиц за ущерб, нанесенный субъекту, осуществляющему деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, вследствие нарушения требований законодательства.

2. Государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств в Грузии осуществляет Агентство.

3. Предметом государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств в Грузии являются такие виды деятельности:

3.1) доклинические исследования лекарственных средств;

3.2) клинические испытания лекарственных средств;

3.3) производство лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ и производство в части импорта лекарственных средств;

3.4) параллельный импорт лекарственных средств;

3.5) контроль качества (в том числе и по контракту) лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ, промежуточной продукции;

3.6) оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), оптовая реализация (дистрибуция) действующих веществ;

3.7) розничная реализация лекарственных средств, включая розничную реализацию лекарственных средств через интернет, изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки;

3.8) фармаконадзор за лекарственными средствами;

3.9) реклама лекарственных средств.

4. Государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств также включает в себя контроль соблюдения условий хранения лекарственных средств на всех этапах их обращения.

5. Государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств осуществляется путем:

5.1) проведения плановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

5.2) проведения внеплановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

5.3) проведения государственного контроля качества лекарственных средств;

5.4) осуществления фармаконадзора за лекарственными средствами в Грузии согласно главе XIII данного Закона.

6. Агентство и субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, имеют право фиксировать процесс плановых или внеплановых проверок (инспекций) на аудио- или видеоносители, при условии, что это не мешает процедуре проверки (инспекции) и надлежащему ведению процессов и процедур, осуществляемых субъектом, который проверяется (инспектируется).

Статья 72. Плановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств

1. Плановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, проводятся в рамках:

- 1.1) государственной регистрации лекарственного средства;
- 1.2) контроля соответствия соискателя требованиям разрешительных условий на соответствующий вид деятельности;
- 1.3) систематического контроля соблюдения владельцем разрешения требований разрешительных условий на соответствующий вид деятельности;
- 1.4) контроля системы фармаконадзора;
- 1.5) подтверждения соответствия субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требованиям правил GMP, GMP API, GDP, GDP API;
- 1.6) подтверждения соответствия субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требованиям правил GLP, GCP;
- 1.7) систематического контроля над соблюдением правил GMP, GMP API, GDP, GDP API;
- 1.8) систематического контроля над соблюдением правил GLP, GCP;
- 1.9) контроля над соблюдением правил GVP в случаях, оговоренных данным Законом;
- 1.10) аттестации (сертификации) лабораторий контроля качества лекарственных средств.

2. Периодичность проведения плановых проверок (инспекций) устанавливается Агентством и не должна быть чаще, чем один раз в год.

3. Информация о плановых проверках (инспекциях) публикуется Агентством на сайте в порядке, утвержденном приказом Министра, за исключением информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов,

осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

4. При плановой проверке (инспекции) Агентство принимает решение (административный акт) о ее проведении и письменно информирует субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, не позже, чем за 10 календарных дней до ее проведения.

5. Плановая проверка (инспекция) субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, проводится Агентством без предварительного уведомления о начале ее проведения.

6. Срок проведения плановой проверки (инспекции) не должен превышать 15 рабочих дней.

7. Плановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, проводятся в порядке, установленном законодательством Грузии.

Статья 73. Внеплановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств

1. Агентство проводит внеплановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, без предварительного уведомления о начале проверки (инспекции), при наличии одного или нескольких из следующих оснований:

1.1) в случае получения Агентством обращения субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, о проведении проверки (инспекции) по его желанию;

1.2) с целью проверки выполнения субъектом, осуществляющим деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, решения (административного акта) Агентства об устранении ранее выявленных нарушений;

1.3) в случае получения Агентством уведомлений о нарушении субъектом, осуществляющим деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требований законодательства в сфере обращения лекарственных средств;

1.4) в случае возникновения подозрений или получения уведомления относительно:

1.4.1) производства, импорта (в том числе параллельного) или реализации фальсифицированных лекарственных средств;

1.4.2) реализации незарегистрированных лекарственных средств, за исключением случаев, предусмотренных данным Законом;

1.4.3) реализации лекарственных средств, на которые Агентством не выдана параллельная торговая лицензия;

1.4.4) реализации лекарственных средств с истекшим сроком годности;

1.4.5) реализации некачественных лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством.

2. При проведении внеплановой проверки (инспекции) ее предметом являются только те вопросы, которые являлись основанием для ее проведения.

3. Субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, должен ознакомиться с основанием проведения внеплановой проверки (инспекции) с предоставлением ему копии соответствующего письменного решения Агентства (административного акта) о ее проведении.

4. Срок проведения внеплановой проверки (инспекции) не должен превышать 10 рабочих дней.

5. Внеплановые проверки (инспекции) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, проводятся в порядке, установленном законодательством Грузии.

Статья 74. Права и обязанности лиц, осуществляющих проверку (инспекцию)

1. Плановые и внеплановые проверки (инспекции) осуществляются Агентством на основании письменного решения (административного акта) Агентства, которое принимается в соответствии с Общим административным кодексом Грузии.

2. По решению Агентства в проведении проверки (инспекции) могут участвовать представители другого административного органа, эксперты, специалисты лабораторий контроля качества лекарственных средств, привлекаемые Агентством в порядке, установленном законодательством Грузии.

3. Лица, осуществляющие проверку (инспекцию) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, имеют право:

3.1) проверять соответствие субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требованиям законодательства относительно обеспечения качества лекарственных средств при их производстве, контроле качества, изготовлении (производстве) в условиях аптеки, импорте, хранении, транспортировке, реализации, отпуске, утилизации;

3.2) беспрепятственно проводить осмотр любых производственных, складских, торговых, лабораторных помещений с учетом режима работы субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

3.3) получать от субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, и ознакамливаться со всеми необходимыми для осуществления проверки (инспекции) документами, имеющими отношение к предмету проверки (инспекции);

3.4) проводить отбор образцов лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, а также промежуточной продукции для лабораторного контроля их качества в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии;

3.5) составлять протоколы об административных нарушениях и налагать административные штрафы при нарушении субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, требований законодательства в сфере обращения лекарственных средств и в случаях, предусмотренных законодательством;

3.6) проводить проверку помещений, отчетов, мастер-файла и иных документов системы фармаконадзора владельцев торговых лицензий или их представителей, ответственных за фармаконадзор лекарственных средств, для выполнения требований главы XIII данного Закона.

4. Лица, осуществляющие проверку (инспекцию) обязаны:

4.1) гарантировать объективность и непредвзятость при осуществлении процедур проверки (инспекции);

4.2) придерживаться деловой этики общения;

4.3) не вмешиваться и не препятствовать осуществлению субъектом деятельности, связанной с обращением лекарственных средств, во время его проверки (инспекции);

4.4) обеспечивать неразглашение коммерческой тайны субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, которая может стать им известной в результате проведения проверки (инспекции);

4.5) ознамливать руководителя субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащего проверке (инспекции), или уполномоченное им лицо с результатами проверки (инспекции).

5. Лица, осуществляющие проверку (инспекцию), несут ответственность за необъективность, предвзятость, недостоверность результатов проверки (инспекции), а также за несоблюдение конфиденциальности информации, которая стала им известна при выполнении процедур проверки (инспекции) и которая охраняется в соответствии с законодательством.

6. Лицам, имеющим родственные отношения с сотрудниками

проверяемого (инспектируемого) субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, запрещается принимать участие в проверке (инспекции) субъекта.

7. Проведение проверки (инспекции) не должно нести риски для качества и безопасности лекарственных средств.

Статья 75. Права, обязанности и ответственность субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащего проверке (инспекции)

1. Субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащий проверке (инспекции) (руководитель субъекта или уполномоченное им лицо или лица), имеет право:

1.1) требовать от лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), соблюдение требований законодательства;

1.2) проверять наличие у лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), и получать копию решения (административного акта) Агентства о проведении плановой или внеплановой проверки (инспекции);

1.3) присутствовать при осуществлении проверки (инспекции);

1.4) требовать неразглашения информации, которая составляет коммерческую тайну и которая может стать известной лицам, осуществляющим проверку (инспекцию);

1.5) ознакамливаться с результатами проверки (инспекции);

1.6) давать письменные пояснения, замечания, возражения относительно результатов проверки (инспекции);

1.7) обжаловать неправомерные действия лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), в Агентстве, Министерстве или в судебном порядке.

2. Руководитель субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, или уполномоченное им лицо или лица имеет право не допускать лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), если:

2.1) плановая проверка (инспекция) осуществляется с нарушением требований к периодичности ее проведения, предусмотренной данным Законом;

2.2) лица, осуществляющие проверку (инспекцию) не предъявили решение (административный акт) Агентства о ее проведении.

3. В случае отбора во время проверки (инспекции) образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции) для проведения лабораторного контроля качества, субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, имеет право по собственной инициативе параллельно провести контроль качества образцов в другой лаборатории, аттестованной Агентством.

4. Субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, во время проведения проверки (инспекции) обязан:

4.1) допускать лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), к осуществлению проверки (инспекции);

4.2) выполнять требования лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), об устранении выявленных нарушений требований законодательства;

4.3) предоставлять документы, образцы продукции (лекарственные средства (в том числе нерасфасованные лекарственные средства), действующие вещества, промежуточную продукцию), объяснения, справки, ведомости, материалы по вопросам, возникающим при проведении проверки (инспекции).

Статья 76. Отбор образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции)

1. Отбор образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции) осуществляется:

1.2) во время проведения плановой или внеплановой проверки (инспекции) лицами, ее осуществляющими, если при проведении проверки (инспекции) выявлены обоснованные подозрения, что лекарственные средства являются некачественными или фальсифицированными;

1.3) при проведении государственного контроля качества зарегистрированных лекарственных средств, ввозимых на территорию Грузии, в соответствии с требованиями статьи 79 данного Закона;

1.4) при проведении государственного контроля качества параллельно импортируемых лекарственных средств, в соответствии с требованиями статьи 90 данного Закона;

1.5) при проведении государственного контроля качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, в соответствии с требованиями статьи 80 данного Закона;

1.6) при проведении государственного контроля качества зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, в соответствии с требованиями статьи 81 данного Закона.

2. Порядок отбора образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции) утверждается постановлением Правительства Грузии.

3. Субъект, осуществляющий деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, должен обеспечить доступ лиц, осуществляющих проверку (инспекцию), и/или лабораторий, аттестованных Агентством, с учетом установленного режима работы субъекта, для проведения отбора образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции).

4. Расходы, связанные с отбором, доставкой и проведением по решению Агентства лабораторного контроля качества продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции) финансируются за счет субъекта, осуществляющего деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, у которого эти образцы отбирались.

5. Стоимость отобранных образцов продукции (лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции) относится к производственным затратам субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, у которых эти образцы отбирались.

Статья 77. Общие положения государственного контроля качества лекарственных средств

1. Объектами государственного контроля качества в рамках данного Закона являются:

1.1) лекарственные средства во время их государственной регистрации с целью оценки воспроизводимости методов контроля качества, представленных в регистрационном досье;

1.2) зарегистрированные лекарственные средства, ввозимые на территорию Грузии;

1.3) лекарственные средства, которые производятся на территории Грузии при их выпуске на рынок Грузии;

1.4) действующие вещества и нерасфасованные лекарственные средства, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии;

1.5) лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства, действующие вещества, промежуточная продукция, отобранные при проведении плановых или внеплановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, занимающихся производством, импортом и реализацией, а также при проверке (инспекции) соблюдения условий хранения лекарственных средств в медицинских учреждениях.

2. Государственный контроль качества объектов, указанных в части 1 данной статьи Закона, осуществляется в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, в соответствии с методами контроля

качества, представленными в регистрационном досье на лекарственное средство.

3. Государственный контроль качества объектов, указанных в части 1 данной статьи Закона, проводится в аттестованных Агентством лабораториях, за исключением случаев и при соблюдении условий, указанных в части 8 статьи 79 и части 4 статьи 80 данного Закона.

4. Порядок аттестации лабораторий утверждается постановлением Правительства Грузии.

5. Государственный контроль качества объектов, указанных в части 1 данной статьи Закона, проводится:

5.1) путем проведения визуального контроля образцов;

5.2) путем проведения лабораторного контроля качества образцов по показателям, предусмотренным спецификацией;

5.3) по процедуре «Lot Release» – путем экспертизы материалов контроля качества серии лекарственного средства (протоколы контроля качества серии, аналитические отчеты, первичные записи и распечатки с приборов, используемых при контроле качества лекарственных средств), предоставленных производителем (далее - «Lot Release») в случаях, предусмотренных данным Законом.

6. Контроль качества лекарственных средств по процедуре «Lot Release» может проводиться, если:

6.1) лекарственное средство имеет высокую стоимость (стоимость одной упаковки лекарственного средства в лари, эквивалентная 500 и выше евро);

6.2) для проведения лабораторного контроля качества лекарственного средства по отдельным показателям (например, «Стерильность», «Микробиологическая чистота») необходимо большое количество образцов лекарственного средства, а стоимость одной упаковки образца в лари – эквивалентная 100 евро и выше. В этом случае контроль качества лекарственного средства по процедуре «Lot Release» проводится только по таким отдельным показателям, а по остальным показателям проводится лабораторный контроль качества;

6.3) для проведения лабораторного контроля качества лекарственного средства по отдельным показателям ни в одной из аттестованных лабораторий нет необходимого оборудования. В этом случае контроль качества лекарственного средства по процедуре «Lot Release» проводится только по таким отдельным показателям, а по остальным показателям проводится лабораторный контроль качества;

6.4) лекарственное средство является орфанным лекарственным средством (препаратом-сиротой).

Статья 78. Государственный контроль качества лекарственных

средств при их государственной регистрации

1. Государственный контроль качества лекарственных средств при их государственной регистрации проводится с целью оценки воспроизводимости методов контроля качества, представленных в регистрационном досье, путем проведения лабораторного контроля качества образцов лекарственных средств по показателям, предусмотренным спецификацией, за исключением случаев, предусмотренных данной статьей Закона.

2. Государственный контроль качества лекарственных средств при их государственной регистрации проводится в аттестованных Агентством лабораториях.

3. Государственный контроль качества лекарственных средств при их государственной регистрации может проводиться по процедуре «Lot Release» в случаях, предусмотренных частью 6 статьи 77 данного Закона.

4. Государственный контроль качества лекарственных средств при их государственной регистрации не проводится:

4.1) при регистрации дополнительных дозировок лекарственного средства к уже зарегистрированной дозировке при условии, что состав дозировок – пропорционально-подобен, производство лекарственного средства осуществляется на одном и том же оборудовании в условиях, предусмотренных разрешением на производство этого лекарственного средства, производителем проведены исследования и в регистрационном досье предоставлен отчет по валидации методов контроля и технологического процесса для дополнительной дозировки;

4.2) при регистрации лекарственного средства согласно части 16 статьи 13 данного Закона, при условии наличия на рынке Грузии зарегистрированного ранее лекарственного средства. В таком случае предоставляются результаты лабораторного контроля качества зарегистрированного ранее лекарственного средства;

4.3) при регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре.

5. При одновременной регистрации нескольких дозировок лекарственного средства лабораторный контроль качества проводят только для одной дозировки при условии, что состав дозировок – пропорционально-подобен, производство лекарственного средства осуществляется на одном и том же оборудовании в условиях, предусмотренных разрешением на производство этого лекарственного средства.

Статья 79. Государственный контроль качества зарегистрированных лекарственных средств, ввозимых на территорию Грузии

1. Государственный контроль качества серий зарегистрированных лекарственных средств, ввозимых на территорию Грузии, осуществляется путем проведения лабораторного контроля качества образцов лекарственных средств по показателям, предусмотренным спецификацией, за исключением случаев, предусмотренных данной статьей Закона.

2. В случае повторного ввоза серии лекарственного средства одним импортером осуществляется ее визуальный контроль, если нет оснований для проведения лабораторного контроля качества, предусмотренных частью 6 данной статьи.

3. Государственный лабораторный контроль качества серий зарегистрированных лекарственных средств, ввозимых на территорию Грузии, по показателям, предусмотренным спецификацией, не проводится по одному из следующих оснований:

3.1) производственные участки, на которых были произведены серии лекарственного средства, находятся в странах, включенных в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, и компетентным органом любой страны, включенной в такой перечень, подтверждено соответствие производственных участков требованиям правил надлежащего производства (GMP);

3.2) соответствие производственных участков, на которых были произведены серии лекарственного средства, требованиям правил надлежащего производства (GMP), принятым в Грузии, подтверждено Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

4. Лекарственные средства, указанные в части 3 данной статьи, подлежат визуальному контролю, если нет оснований для проведения лабораторного контроля качества, предусмотренных частью 6 данной статьи.

5. Государственный контроль качества серий зарегистрированных лекарственных средств, ввозимых на территорию Грузии, может проводиться по процедуре «Lot Release» в случаях, предусмотренных частью 6 статьи 77 данного Закона, если нет оснований для проведения лабораторного контроля качества, предусмотренных частью 6 данной статьи.

6. Основаниями для проведения государственного лабораторного контроля качества серии зарегистрированного лекарственного средства по показателям, предусмотренным спецификацией, являются:

6.1) несоответствие упаковки ввезенной серии лекарственного средства образцу упаковки, предоставленному Агентству владельцем торговой лицензии;

6.2) несоответствие лекарственного средства требованиям спецификации, представленной в регистрационном досье, установленное по результатам визуального контроля;

6.3) повреждение упаковки, если такое повреждение может негативно повлиять на качество серии лекарственного средства;

6.4) нарушение условий хранения лекарственного средства, предусмотренных регистрационным досье и указанных на упаковке, при его транспортировке или хранении;

6.5) выявление во время визуального контроля образцов серии лекарственного средства признаков фальсификации лекарственного средства;

6.6) запрет обращения серии лекарственного средства или изъятие серии лекарственного средства из обращения в утвержденном постановлением Правительства Грузии порядке;

6.7) выявление несоответствия перечня показателей спецификации лекарственного средства или требований к ним в сертификате качества (анализа) серии лекарственного средства, выданного производителем, тем, которые указаны в методах контроля качества, представленных в регистрационном досье на лекарственное средство;

6.8) получение Агентством негативной информации о качестве лекарственного средства.

7. Государственный контроль качества каждой серии зарегистрированного лекарственного средства, которая ввозится в Грузию, проводится импортером. Ответственность за организацию такого контроля несет руководитель импортера, а также его уполномоченное лицо (QP) в соответствии с частью 2 статьи 40 данного Закона.

8. Импортеры, которые ввозят зарегистрированные лекарственные средства, осуществляют контроль их качества в собственных лабораториях контроля качества или, в случае отсутствия собственных лабораторий, в аттестованных Агентством лабораториях по контракту. Такие лаборатории должны обеспечить проведение контроля качества лекарственного средства согласно требованиям документации по контролю качества, представленной в регистрационном досье.

9. Отбор образцов для проведения контроля качества ввозимых серий зарегистрированных лекарственных средств проводится представителями лабораторий, осуществляющих такой контроль с учетом установленного режима работы импортера.

10. В случае получения негативных результатов контроля качества лекарственных средств, импортеры лекарственных средств обязаны предпринять меры по недопущению к использованию некачественных лекарственных средств. О предпринятых мерах импортеры лекарственных средств в течении трех рабочих дней информируют Агентство.

11. После проведения контроля качества лекарственных средств импортеры лекарственных средств информируют ежемесячно Агентство о результатах такого контроля по форме, утвержденной приказом Министра.

Статья 80. Государственный контроль качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии

1. Государственный контроль качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, осуществляется только путем проведения лабораторного контроля качества по всем показателям, предусмотренным спецификацией.

2. Государственный контроль качества действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии, проводится владельцами разрешений на производство лекарственных средств в Грузии, которые используют указанную продукцию для производства лекарственных средств.

3. Государственный контроль качества действующих веществ, нерасфасованных лекарственных средств и готовых лекарственных средств, которые производятся в Грузии, проводится владельцами разрешений на производство лекарственных средств в Грузии при их выпуске.

4. Владельцы разрешений на производство лекарственных средств в Грузии, проводят контроль качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, в собственных лабораториях контроля качества или, в случае отсутствия собственных лабораторий, в аттестованных Агентством лабораториях по контракту. Такие лаборатории должны обеспечить проведение контроля качества лекарственных средств, действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств согласно требованиям документации по контролю качества, представленной в регистрационном досье.

5. Отбор образцов для проведения государственного контроля качества серий лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, проводится представителями лабораторий, осуществляющих такой контроль с учетом установленного режима работы производителя.

6. В случае получения негативных результатов лабораторного контроля качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, владельцы разрешений на производство лекарственных средств обязаны предпринять меры по недопущению к использованию некачественной продукции. О предпринятых мерах владельцы разрешений на производство лекарственных средств в течении трех рабочих дней информируют Агентство.

7. После проведения лабораторного контроля качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, владельцы разрешений на производство лекарственных средств информируют ежемесячно Агентство о результатах такого контроля по форме, утвержденной приказом Министра.

Статья 81. Государственный контроль качества зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии

1. Государственный контроль качества зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, осуществляется путем проведения лабораторного контроля качества образцов серий лекарственных средств по показателям, предусмотренным спецификацией, за исключением случаев, предусмотренных данной статьей Закона.

2. Государственный контроль качества зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, проводится аттестованными Агентством лабораториями.

3. Государственный контроль качества зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии, не проводится, если серия лекарственного средства была проверена в одной из официальных лабораторий по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory) Европейского Союза.

В таком случае аттестованная Агентством лаборатория, при отсутствии нарушений условий транспортировки и хранения лекарственного средства, предусмотренных регистрационным досье, признает результаты контроля качества официальной лаборатории по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory) Европейского Союза.

4. Государственный контроль качества серий зарегистрированных иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, может проводиться по процедуре «Lot Release» в случаях:

4.1) повторного ввоза одним импортером серии лекарственного средства, которая уже проходила процедуру государственного лабораторного контроля качества по показателям, предусмотренным спецификацией, при отсутствии нарушений условий транспортировки и хранения лекарственного средства, предусмотренных регистрационным досье. В таком случае серия лекарственного средства подлежит визуальному контролю и контролю по процедуре «Lot Release»;

4.2) если для проведения лабораторного контроля качества лекарственного средства, ни в одной из аттестованных Агентством лабораториях нет необходимого оборудования для проведения контроля качества по некоторым показателям. Контроль качества лекарственного средства по процедуре «Lot Release» проводится только по этим показателям, по остальным показателям проводится лабораторный контроль качества.

5. Порядок проведения государственного контроля качества иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии, а также порядок признания результатов контроля качества иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, проведенного в одной из официальных лабораторий по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory) Европейского Союза, утверждается постановлением Правительства Грузии.

Статья 82. Полномочия Агентства по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. По результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, имеет право запретить или приостановить производство, импорт, реализацию, отпуск населению и применение некачественных или небезопасных лекарственных средств.

2. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства

Грузии, принимает решение о приостановке, изменении или аннулировании действия торговой лицензии на лекарственное средство если:

2.1) лекарственное средство вредное для здоровья человека при обычных условиях его применения;

2.2) отсутствует терапевтическая эффективность лекарственного средства;

2.3) соотношение риск/польза применения лекарственного средства не является положительным при обычных условиях его применения;

2.4) качественный и/или количественный состав лекарственного средства не соответствует заявленному в регистрационном досье;

2.5) лекарственное средство в течение трех лет с момента его государственной регистрации фактически не было введено в обращение на рынке Грузии или ранее зарегистрированное и введенное в обращение лекарственное средство в течение трех последующих лет не находилось в обращении на рынке Грузии, кроме случаев, обусловленных спецификой производства лекарственного средства, или в других обоснованных для целей здравоохранения случаях;

2.6) документы, которые должны сопровождать заявку в соответствии с требованиями главы IV данного Закона являются несоответствующими или в них не были внесены изменения в соответствии со статьей 19 данного Закона;

2.7) не выполнены указанные в торговой лицензии обязательства, предусмотренные статьей 21 данного Закона;

2.8) не выполнены обязательства, взятые на себя владельцем торговой лицензии при регистрации, перерегистрации лекарственного средства или при внесении изменений в регистрационное досье в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии;

2.9) контроль качества лекарственного средства, указанный в статьях 79, 80 и 81 данного Закона, не осуществлялся.

3. Торговая лицензия на лекарственное средство может быть аннулирована Агентством по обращению ее владельца.

4. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, принимает решение о запрете реализации и отпуска лекарственного средства (отдельных серий лекарственного средства) и изъятия его из обращения если:

4.1) лекарственное средство вредное для здоровья человека при обычных условиях его применения;

4.2) отсутствует терапевтическая эффективность лекарственного средства;

4.3) соотношение риск/польза применения лекарственного средства не является положительным при обычных условиях его применения;

4.4) качественный и/или количественный состав лекарственного средства не соответствует заявленному в регистрационном досье;

4.5) контроль качества лекарственного средства и/или его ингредиентов и

контроль промежуточных стадий производственного процесса не проводились или не выполнялись другие требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи разрешения на производство.

5. Обращение лекарственных средств (отдельных серий лекарственных средств) может быть возобновлено по решению Агентства в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

6. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, принимает решение об аннулировании или приостановке действия разрешений на соответствующий вид деятельности в случаях, предусмотренных частью 14 статьи 33 данного Закона.

7. Решения Агентства являются обязательными для выполнения субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств.

8. Невыполнение решений Агентства влечет за собой применение штрафных санкций к субъекту, осуществляющему деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, согласно данному Закону.

9. Решения Агентства могут быть обжалованы субъектом, осуществляющим деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, в судебном порядке.

Глава XV. ПАРАЛЛЕЛЬНЫЙ ИМПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 83. Общие положения и порядок получения параллельной торговой лицензии на лекарственное средство

1. Параллельный импорт лекарственного средства в Грузию осуществляется импортером, имеющим разрешение на производство лекарственных средств и параллельную торговую лицензию на импортируемое лекарственное средство, полученные согласно требованиям данного Закона.

2. Параллельная торговая лицензия на лекарственное средство выдается Агентством, для получения которой импортер подает в Агентство заявку. Заявка может содержать несколько стран, из которых будет ввозиться лекарственное средство. Форма заявки и требования к ней утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. К заявке прилагаются следующие материалы:

3.1) заверенная импортером копия разрешения на производство лекарственных средств субъекта, осуществляющего деятельность по импорту

заявленного лекарственного средства;

3.2) заверенная импортером копия разрешения на производство лекарственных средств субъекта, осуществляющего деятельность по переупаковке и/или перемаркировке лекарственного средства (если такая деятельность согласно разрешению на производство лекарственных средств не осуществляется импортером самостоятельно);

3.3) сравнительная таблица данных параллельно импортируемого лекарственного средства и зарегистрированного в Грузии лекарственного средства, касающихся:

3.3.1) их названия;

3.3.2) лекарственной формы;

3.3.3) силы действия;

3.3.4) номера торговой лицензии зарегистрированного в Грузии лекарственного средства;

3.3.5) названия страны, из которой будет ввозиться лекарственное средство;

3.3.6) наименования владельца торговой лицензии лекарственного средства в стране, из которой будет ввозиться лекарственное средство, и в Грузии;

3.3.7) наименования и адреса производителя(ей) готового лекарственного средства и производителя, ответственного за выпуск серии. Если информация, касающаяся производителя(ей) параллельно импортируемого готового лекарственного средства, недоступна импортеру, она не приводится в сравнительной таблице;

3.3.8) их качественного и количественного состава;

3.3.9) упаковки лекарственного средства (размер упаковки, тип первичной упаковки, тип вторичной упаковки, условий хранения, срока годности);

3.3.10) растворителя, медицинских изделий, содержащихся в упаковке с лекарственным средством;

3.3.11) визуального сравнения образцов лекарственного средства (цветные фотографии, детальное описание внешнего вида);

3.3.12) дозы лекарственного средства;

3.4) цветные фотографии параллельно импортируемого лекарственного средства, четко демонстрирующие все стороны его упаковки, аннотацию-вкладыш и внешний вид самого лекарственного средства, представленные в бумажном виде и заверенные импортером, и на электронном носителе;

3.5) аннотация-вкладыш, сопровождающая лекарственное средство, а именно:

3.5.1) аннотация-вкладыш или ее копия, сопровождающая лекарственное средство в стране, из которой данное средство ввозится в Грузию, и ее перевод на грузинский язык, заверенный нотариально;

3.5.2) актуальная версия аннотации-вкладыша или ее копия, сопровождающая зарегистрированное в Грузии лекарственное средство;

3.5.3) образец (макет) аннотации-вкладыша, которая будет сопровождать

параллельно импортируемое лекарственное средство, отвечающий требованиям статьи 87 данного Закона;

3.5.4) декларация импортера о том, что аннотация-вкладыш параллельно импортируемого лекарственного средства соответствует аннотации-вкладышу зарегистрированного в Грузии лекарственного средства, по форме, утвержденной постановлением Правительства Грузии;

3.6) образцы вторичной и первичной упаковки лекарственного средства, содержащие данные и отвечающие требованиям, указанным в статье 87 данного Закона;

3.7) краткая характеристика параллельно импортируемого лекарственного средства, отвечающая краткой характеристике зарегистрированного в Грузии лекарственного средства;

3.8) обоснование импортера, что параллельно импортируемое лекарственное средство соответствует зарегистрированному в Грузии лекарственному средству в отношении безопасности и эффективности;

3.9) образец параллельно импортируемого лекарственного средства (по требованию Агентства).

4. Порядок получения параллельной торговой лицензии, требования к заявке на ее получение и материалам, которые прилагаются к ней, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

5. Экспертизу заявки на получение параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и материалов к ней проводит Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

6. По результатам экспертизы Агентство в месячный срок принимает решение о выдаче параллельной торговой лицензии на лекарственное средство или отказывает в выдаче таковой.

7. Решением о выдаче параллельной торговой лицензии на лекарственное средство утверждается краткая характеристика лекарственного средства, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки, а параллельно импортируемому лекарственному средству присваивается регистрационный номер, который вносится в ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии.

8. Параллельная торговая лицензия на лекарственное средство может быть выдана Агентством, если по результатам экспертизы заявки на получение параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и материалов к ней установлено, что соблюдаются все следующие условия:

8.1) на момент подачи заявки на получение параллельной торговой лицензии на лекарственное средство данное лекарственное средство зарегистрировано в Грузии;

8.2) параллельно импортируемое лекарственное средство по

качественному и количественному содержанию действующего вещества, лекарственной форме, терапевтическим показаниям соответствует зарегистрированному в Грузии лекарственному средству;

8.3) параллельно импортируемое лекарственное средство по качественному содержанию вспомогательных веществ соответствует зарегистрированному в Грузии лекарственному средству, или различия в содержании незначительны;

8.4) параллельно импортируемое лекарственное средство соответствует зарегистрированному в Грузии лекарственному средству в отношении безопасности и эффективности;

8.5) параллельно импортируемое лекарственное средство зарегистрировано в стране, из которой оно поступает, и эта страна является страной со строгой регуляторной системой в сфере обращения лекарственных средств.

9. Агентство принимает решение об отказе в выдаче параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, если по результатам экспертизы заявки на получение параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и материалов к ней установлено одно или несколько из следующих обстоятельств:

9.1) заявка на получение параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и материалы к ней не соответствуют требованиям, утвержденным постановлением Правительства Грузии;

9.2) не соблюдаются условия, перечисленные в части 8 данной статьи.

10. Владелец параллельной торговой лицензии должен уведомить владельца торговой лицензии зарегистрированного в Грузии лекарственного средства об осуществлении им параллельного импорта лекарственного средства в Грузию, по форме и в сроки, утвержденные постановлением Правительства Грузии.

11. Владелец параллельной торговой лицензии несет ответственность за достоверность представленных документов и сведений, а также за обращение в Грузии параллельно импортируемого лекарственного средства.

Статья 84. Срок действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и продление ее действия

1. Параллельная торговая лицензия на лекарственное средство выдается на срок, не превышающий срок действия торговой лицензии зарегистрированного в Грузии лекарственного средства, по истечению которого ее действие может быть продлено Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

2. Для продления срока действия параллельной торговой лицензии на

лекарственное средство ее владелец не позднее, чем за 6 месяцев до истечения срока ее действия подает в Агентство заявку, к которой прилагаются материалы, для проведения их экспертизы.

3. Требования к заявке и материалам для продления срока действия параллельной торговой лицензии утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Экспертиза заявки и материалов для продления срока действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство проводится Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, с целью подтверждения соблюдения условий, предусмотренных частью 8 статьи 83 данного Закона.

5. Агентство в месячный срок принимает решение о продлении срока действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, если:

5.1) получены положительные результаты экспертизы материалов, предусмотренной частью 4 данной статьи;

5.2) зарегистрированное в Грузии лекарственное средство перерегистрировано в Грузии согласно статье 18 данного Закона.

6. Срок принятия Агентством решения о продлении срока действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство увеличивается, если к моменту его принятия зарегистрированное в Грузии лекарственное средство проходит процедуру перерегистрации в Грузии и решение о его перерегистрации не принято в установленном данным Законом порядке.

7. Агентство принимает решение об отказе в продлении срока действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, если:

7.1) получены отрицательные результаты экспертизы материалов, предусмотренной частью 4 данной статьи;

7.2) зарегистрированное в Грузии лекарственное средство не прошло процедуру перерегистрации согласно статье 18 данного Закона.

8. Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, принимает решение о приостановке, изменении или аннулировании действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, если:

8.1) решение о приостановке, изменении или аннулировании действия торговой лицензии в отношении данного лекарственного средства было принято в стране, из которой импортируется лекарственное средство;

8.2) решение о приостановке, изменении или аннулировании действия торговой лицензии было принято в отношении зарегистрированного в Грузии лекарственного средства;

8.3) параллельно импортируемое лекарственное средство вредное для здоровья человека при обычных условиях его применения;

8.4) отсутствует терапевтическая эффективность параллельно импортируемого лекарственного средства;

8.5) соотношение риск/польза применения параллельно импортируемого лекарственного средства не является положительным при обычных условиях его применения;

8.6) качественный и/или количественный состав параллельно импортируемого лекарственного средства не соответствует заявленному в представленных для получения параллельной торговой лицензии материалах;

8.7) контроль качества параллельно импортируемого лекарственного средства, указанный в статье 90 данного Закона, не осуществлялся.

9. Параллельная торговая лицензия на лекарственное средство может быть аннулирована Агентством по обращению ее владельца.

Статья 85. Внесение изменений в параллельную торговую лицензию на лекарственное средство

1. После получения параллельной торговой лицензии ее владелец должен отслеживать данные, касающиеся зарегистрированного в Грузии лекарственного средства и параллельно импортируемого лекарственного средства, особенно в отношении изменений, которые могут повлиять на краткую характеристику, маркировку и аннотацию-вкладыш параллельно импортируемого лекарственного средства, и подавать в Агентство материалы для внесения соответствующих изменений.

2. Порядок внесения изменений в материалы, касающиеся параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, форма заявки о внесении изменений, требования к заявке и материалам, порядок их экспертизы Агентством утверждаются постановлением Правительства Грузии.

Статья 86. Срок проведения экспертизы материалов, касающихся параллельной торговой лицензии

1. Для экспертизы материалов, касающихся параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, устанавливаются такие сроки ее проведения:

1.1) не более 60 рабочих дней – для получения параллельной торговой лицензии на лекарственное средство и продления срока ее действия;

1.2) не более 30 рабочих дней – для внесения изменений в параллельную торговую лицензию.

2. Сроки подготовки импортером ответов на замечания Агентства, связанные с проведением экспертизы, а также сроки получения ответов от третьих лиц (в том числе компетентных органов других стран) по запросам Агентства, связанных с проведением экспертизы, не включаются в сроки

проведения экспертизы, предусмотренные данной статьей.

Статья 87. Маркировка параллельно импортируемого лекарственного средства и аннотация-вкладыш, сопровождающая такое лекарственное средство

1. Вторичная упаковка параллельно импортируемого лекарственного средства, а при ее отсутствии – первичная упаковка, должны содержать все сведения и соответствовать требованиям, предусмотренным главой V данного Закона, за исключением информации, предусмотренной частью 1 статьи 23 данного Закона, касающейся наименования и адреса владельца торговой лицензии на лекарственное средство и номера торговой лицензии. Вместо нее на вторичную упаковку параллельно импортируемого лекарственного средства, а при ее отсутствии – первичную упаковку, наносятся данные, касающиеся:

1.1) наименования и адреса владельца параллельной торговой лицензии на лекарственное средство;

1.2) номера параллельной торговой лицензии.

2. На вторичную упаковку параллельно импортируемого лекарственного средства, а при ее отсутствии – первичную упаковку должна также быть нанесена информация о номере производственной серии/упаковочном коде лекарственного средства, связанном с операциями по переупаковке/перемаркировке лекарственного средства импортером.

3. Требования к информации, которая должна быть нанесена на вторичную и первичную упаковку параллельно импортируемого лекарственного средства, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Допускается нанесение на упаковку параллельно импортируемого лекарственного средства информации с помощью стикера. Информация, которая содержится на стикере, должна соответствовать требованиям части 1 данной статьи.

5. Нанесение на упаковку с лекарственным средством информации с помощью стикера осуществляется юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, имеющими разрешение на производство лекарственных средств, которое получено ими в соответствии с главами VII, VIII данного Закона.

6. Параллельно импортируемое лекарственное средство должно сопровождаться аннотацией-вкладышем, отвечающей требованиям главы V данного Закона.

7. Вместо информации, предусмотренной частью 4 статьи 22 данного

Закона, касающейся наименования и адреса владельца торговой лицензии на лекарственное средство, аннотация-вкладыш параллельно импортируемого лекарственного средства должна содержать информацию, касающуюся наименования и адреса владельца параллельной торговой лицензии на лекарственное средство.

8. Требования к аннотации-вкладышу, сопровождающему параллельно импортируемое лекарственное средство утверждаются постановлением Правительства Грузии.

Статья 88. Реклама параллельно импортируемых лекарственных средств

Реклама параллельно импортируемых лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями главы XII данного Закона.

Статья 89. Фармаконадзор за параллельно импортируемыми лекарственными средствами

1. Фармаконадзор за параллельно импортируемыми лекарственными средствами осуществляется в соответствии с частями 1-7, 12 статьи 64 данного Закона.

2. Владелец параллельной торговой лицензии на лекарственное средство обязан документировать подозреваемые побочные реакции лекарственного средства и информировать об этом Агентство согласно требованиям статьи 66 данного Закона.

Статья 90. Государственный контроль качества параллельно импортируемых лекарственных средств

Параллельно импортируемые лекарственные средства подлежат государственному контролю качества в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Глава XVI. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДЛЕЖАЩИЕ СПЕЦИАЛЬНОМУ КОНТРОЛЮ

Статья 91. Специальные положения в отношении лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Регулирование деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется в соответствии с данным Законом, Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи» и другими нормативно-

правовыми актами Грузии.

2. Специальный контроль – комплекс мероприятий, который государство использует для предотвращения незаконного обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, и который включает:

2.1) выдачу разрешений на право осуществления деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2.2) установление потребностей на лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, и соответствующих квот, в том числе на экспорт и импорт этих лекарственных средств, а также правил их экспорта и импорта;

2.3) выдачу разрешений на экспорт и импорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2.4) ведение отчетности о деятельности и учет операций, связанных с легальным обращением в Грузии лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2.5) другие мероприятия, предусмотренные законодательством Грузии.

3. Списки подлежащих в Грузии специальному контролю веществ, а также списки лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, устанавливаются в соответствии с Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

4. Потребности на лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, и соответствующие квоты, в том числе на экспорт и импорт этих лекарственных средств, а также правила их экспорта и импорта определяются в соответствии с Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

5. Отчетность о деятельности и учет операций, связанных с легальным обращением в Грузии лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется в соответствии с Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

Статья 92. Производство, оптовая реализация (дистрибуция) и розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

1. Деятельность, связанная с легальным производством лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, подлежащих специальному контролю, за исключением производства наркотических действующих веществ, осуществляется на основании разрешения на производство лекарственных средств, полученного в порядке и согласно требованиям, установленным главой VIII данного Закона.

2. Деятельность, связанная с легальной оптовой реализацией (дистрибуцией) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, подлежащих специальному контролю, осуществляется на основании имеющегося у него разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, полученного в порядке и согласно требованиям, установленным главой IX данного Закона.

3. Деятельность, связанная с легальной розничной реализацией лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, полученного в порядке и согласно требованиям, установленным главой X данного Закона.

4. Деятельностью, предусмотренной частями 1-2 данной статьи, может заниматься только юридическое лицо, зарегистрированное в установленном законодательстве Грузии порядке.

5. Деятельностью, предусмотренной частью 3 данной статьи Закона, может заниматься индивидуальный предприниматель или юридическое лицо любой организационно-правовой формы и формы собственности, зарегистрированное в установленном законодательством Грузии порядке.

Статья 93. Получение права на осуществление деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Для получения права на осуществление деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, при получении разрешения на осуществление деятельности, связанной с обращением лекарственных средств, соискатель вместе с документами, перечисленным в:

1.1) части 1 статьи 36 данного Закона - при получении разрешения на производство лекарственных средств;

1.2) части 1 статьи 43 данного Закона - при получении разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств;

1.3) в части 1 статьи 48 данного Закона - при получении разрешения на розничную реализацию лекарственных средств,

должен дополнительно подавать следующие документы (в зависимости от соответствующего вида деятельности):

а) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения сохранности лекарственных средств, подлежащих специальному контролю при их производстве, контроле качества, хранении, транспортировке (перевозке), импорте, экспорте и реализации;

б) информацию об отсутствии у сотрудников соискателя, которые в соответствии со своими служебными обязанностями будут иметь (имеют) доступ к лекарственным средствам, подлежащим специальному контролю,

судимости, неснятой или погашенной судимости, за преступления, связанные с незаконным обращением наркотических средств, психотропных веществ или лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, а также документ, удостоверяющий, что такие сотрудники не состояли и не состоят на наркологическом учете.

2. Для получения права на осуществление деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, соискатель, дополнительно к минимальным требованиям, установленным в:

2.1) части 3 статьи 36 данного Закона – при получении разрешения на производство лекарственных средств;

2.2) части 4 статьи 43 данного Закона - при получении разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств;

2.3) части 3 статьи 48 данного Закона - при получении разрешения на розничную реализацию лекарственных средств,

должен дополнительно соответствовать следующим минимальным требованиям:

а) иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение, оборудование, транспорт (при необходимости) для обеспечения сохранности лекарственных средств, подлежащих специальному контролю при их производстве, контроле качества, хранении, транспортировке (перевозке) и реализации;

б) вести предметно-количественный учет лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

в) обеспечивать доступ к лекарственным средствам, подлежащим специальному контролю, только персонала, который не состоял и не состоит на наркологическом учете, не имеет судимости, неснятой или погашенной судимости за преступления, связанные с незаконным обращением наркотических средств, психотропных веществ или лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

г) выполнять специальные положения в отношении обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

3. Требования к материально-технической базе, обеспечивающей сохранность лекарственных средств, подлежащих специальному контролю при их производстве, контроле качества, хранении, транспортировке (перевозке), импорте, экспорте и реализации, персоналу, а также специальные положения в отношении обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, определяются в разрешительных условиях, которые утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Контроль за соблюдением специальных положений в отношении обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, установленных в соответствующих разрешительных условиях, осуществляет Агентство в порядке, предусмотренном статьей 33 данного Закона, и Законом

Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

Статья 94. Обязанности владельца разрешения, имеющего права осуществлять деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Владелец соответствующего разрешения, имеющий право на осуществление деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, обязан:

1.1) при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, – выполнять требования статьи 37 данного Закона;

1.2) при осуществлении деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, – выполнять требования статьи 44 данного Закона;

1.3) при осуществлении деятельности по розничной реализации лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, – выполнять требования статьи 51 данного Закона.

2. В дополнение к обязанностям, установленным в части 1 данной статьи, владелец соответствующего разрешения, имеющий право на осуществление деятельности по обращению лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, должен:

2.1) закупать лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, и реализовывать (поставлять) лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, в соответствии с законодательством Грузии;

2.2) обеспечивать доступ к лекарственным средствам, подлежащим специальному контролю, исключительно сотрудников, которые не состояли и не состоят на наркологическом учете, не имеют судимости, неснятой или погашенной судимости за преступления, связанные с незаконным обращением наркотических средств, психотропных веществ или лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2.3) предварительно информировать Агентство обо всех изменениях, которые он намерен внести в документацию, представляемую согласно требованиям статьи 32 данного Закона;

2.4) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в производстве, контроле качества и хранении лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

2.5) обеспечивать сохранность лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, при их производстве, контроле качества, хранении, транспортировке (перевозке) и реализации;

2.6) регулярно представлять отчетность о деятельности и информацию по учету операций, связанных с обращением лекарственных средств, подлежащих

специальному контролю, в соответствии с Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

Статья 95. Импорт и экспорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Импорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется только юридическими лицами при наличии у них разрешения на производство лекарственных средств в части импорта, предусмотренного главой VIII данного Закона, а также разрешения, полученного в порядке, установленном Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

2. Экспорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется юридическими лицами при наличии у них разрешения, полученного в порядке, установленном Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

Глава XVII. ЭКСПЕРТИЗА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 96. Понятие, задачи и принципы экспертизы в сфере обращения лекарственных средств

1. Экспертиза в сфере обращения лекарственных средств (экспертиза) – это деятельность, целью которой является исследование, анализ, оценка и/или проверка (инспекция) объектов экспертизы, предусмотренных статьей 97 данного Закона.

2. Результаты экспертизы оформляются в виде обоснованных заключений (отчетов) для принятия решений, предусмотренных данным Законом, относительно объектов экспертизы.

3. Основными задачами экспертизы являются:

- 3.1) объективное и непредвзятое исследование объектов экспертизы;
- 3.2) проверка соответствия объектов экспертизы требованиям и нормам законодательства Грузии;
- 3.3) оценка соответствия объектов экспертизы современному уровню научных и технических знаний, тенденциям научно-технического прогресса;
- 3.4) оценка результатов исследований и испытаний;
- 3.5) подготовка научно обоснованных экспертных заключений (отчетов).

4. Основными принципами экспертизы являются:

- 4.1) компетентность и объективность лиц, которые проводят экспертизу;

- 4.2) учет мирового уровня научно-технического прогресса, требований стандартов, в том числе европейских и международных;
- 4.3) ответственность за достоверность и полноту экспертизы;
- 4.4) обоснованность результатов экспертизы.

5. Сроки проведения экспертизы исчисляются после ее оплаты заказчиком и с момента предоставления объектов экспертизы, перечисленных в статье 97 данного Закона.

Статья 97. Объекты экспертизы

- 1. Объектами экспертизы являются:
 - 1.1) материалы доклинических исследований лекарственных средств;
 - 1.2) материалы исследуемых лекарственных средств, которые подаются с целью получения разрешений на проведение клинических испытаний лекарственных средств;
 - 1.3) материалы результатов клинических испытаний лекарственных средств;
 - 1.4) регистрационные досье на лекарственные средства при их государственной регистрации, перерегистрации и внесении изменений в течение действия торговой лицензии;
 - 1.5) материалы пострегистрационных исследований безопасности, эффективности и качества лекарственных средств;
 - 1.6) материалы и информация, получаемые по результатам фармаконадзора;
 - 1.7) материалы, подаваемые соискателями с целью получения разрешений на соответствующие виды деятельности, предусмотренные данным Законом;
 - 1.8) материалы, подаваемые субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, с целью проверки соответствия требованиям правил надлежащего производства (GMP), правил надлежащей дистрибуции (GDP), правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP), правил надлежащих клинических испытаний (GCP), правил надлежащего фармаконадзора (GVP), а также материалы, предоставляемые субъектами при проведении их проверок (инспекций);
 - 1.9) субъекты, осуществляющие деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, на предмет их соответствия требованиям разрешительных условий на соответствующий вид деятельности, правил GMP, GMP API, GDP, GDP API, GLP, GCP, GVP и критериям аттестации (сертификации) (в случае лабораторий контроля качества лекарственных средств);
 - 1.10) материалы, подаваемые субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, с целью

получения параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, продления срока ее действия или внесения в нее изменений;

1.11) материалы, подаваемые субъектами, осуществляющими деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, с целью согласования рекламы лекарственного средства;

1.12) другие объекты, относительно которых возникает потребность в проведении экспертизы и получении обоснованных экспертных заключений.

2. Стоимость проведения экспертизы объектов, предусмотренных данной статьей, утверждается приказом Министра на основании предложений Агентства.

Статья 98. Субъекты экспертизы

1. Для целей данного Закона субъектами экспертизы являются заказчики экспертизы, Агентство и эксперты.

2. Экспертизу осуществляет Агентство и привлекаемые им на основании договоров эксперты.

3. Экспертами являются физические лица (как резиденты, так и нерезиденты Грузии), имеющие высокую квалификацию, обладающие специальными знаниями и непосредственно осуществляющие экспертизу. Эксперты несут персональную ответственность за достоверность и полноту анализа, обоснованность рекомендаций в соответствии с требованиями задания на проведение экспертизы.

4. Заказчиками экспертизы могут быть органы государственной власти, юридические лица, филиалы (представительства) иностранных юридических лиц, индивидуальные предприниматели, а также физические лица (как резиденты, так и нерезиденты Грузии), заинтересованные в проведении такой экспертизы.

5. Заказчики экспертизы вступают в отношения с Агентством на основании договоров и обеспечивают оплату расходов на ее проведение.

Статья 99. Права и обязанности заказчика экспертизы

1. Заказчик экспертизы имеет право:

1.1) получать необходимую информацию о ходе проведения экспертизы на всех стадиях экспертного процесса;

1.2) знакомиться с заключениями экспертизы;

1.3) ходатайствовать о замене экспертов в случаях, установленных законодательством Грузии;

1.4) использовать результаты и материалы экспертизы в своей деятельности.

Договором на проведение экспертизы могут предусматриваться и другие права заказчика, если они не противоречат данному Закону и законодательству Грузии.

2. Заказчик экспертизы обязан:

2.1) подавать на экспертизу соответствующие объекты и сопроводительные материалы к ним;

2.2) способствовать проведению всестороннего, объективного, научно обоснованного комплексного анализа объектов экспертизы, выработке независимой экспертной оценки;

2.3) передавать в установленные сроки необходимые материалы, данные, сведения, касающиеся объектов экспертизы;

2.4) обеспечивать в предусмотренных случаях анонимность экспертов;

2.5) возмещать моральный и материальный вред, причиненный своими неправомерными действиями.

Статья 100. Права и обязанности эксперта

1. Эксперт имеет право:

1.1) свободно выкладывать личное мнение по вопросам экспертизы;

1.2) участвовать в проведении экспертного анализа и оценке объектов на всех стадиях (этапах) экспертизы;

1.3) участвовать в проведении экспертизы или отказаться от участия в ней, если это не связано с прямым выполнением служебных обязанностей;

1.4) требовать предоставления дополнительных материалов, данных, сведений и обоснований, необходимых для подготовки объективных заключений;

1.5) получать относительно объекта экспертизы достоверные сведения, материалы, в том числе и такие, которые не подлежат разглашению.

Договором на проведение экспертизы могут предусматриваться и другие права эксперта, если они не противоречат данному Закону и законодательству Грузии.

2. Эксперт обязан не допускать разглашения информации, которая содержится в материалах, касающихся объектов экспертизы.

3. Эксперт не имеет права принимать от физических и юридических лиц, заинтересованных в определенных заключениях экспертизы, ценных подарков, денежного вознаграждения или иных благ.

4. Эксперт несет ответственность за несвоевременное, некачественное и противоправное проведение экспертизы, невыполнения условий договора на ее проведение.

5. Права и обязанности эксперта возникают на основании заключенного с ним договора, поручения на проведение экспертизы или его служебных обязанностей, если экспертиза осуществляется как служебное задание.

6. Сочетание в одном лице функций автора разработки или иным образом заинтересованного лица и его эксперта запрещается.

Статья 101. Аттестация привлекаемых Агентством экспертов на право проведения экспертизы

1. Агентство привлекает к проведению экспертизы только экспертов, прошедших аттестацию и получивших сертификат, подтверждающий право проводить экспертизу.

2. Аттестацию привлекаемых экспертов на право проведения экспертизы проводит Агентство.

3. Требования к экспертам, порядок проведения их аттестации, форма сертификата, дающего право осуществлять экспертную деятельность, утверждаются постановлением Правительства Грузии.

4. Агентство аннулирует сертификат привлеченного эксперта на право проведения экспертизы по одному из следующих оснований:

4.1) невыполнение экспертом требований данного Закона относительно проведения экспертизы;

4.2) проведение экспертом экспертизы не по основному целевому назначению;

4.3) привлекаемый эксперт перед началом проведения им экспертизы не проинформировал Агентство о том, что он является автором объекта экспертизы или непосредственно заинтересованным лицом;

4.4) фальсификация экспертом заключений по результатам экспертизы;

4.5) необъективное проведение экспертом экспертизы или подготовка необоснованных или сознательно недостоверных заключений;

4.6) нарушение экспертом авторского права и прав на объекты промышленной собственности относительно объектов экспертизы, результатов экспертизы, нарушение условий конфиденциальности относительно информации, полученной экспертом в процессе экспертной работы, разглашение коммерческой тайны.

5. Лица, преднамеренно принуждающие или создающие для экспертов обстоятельства, предопределяющие незаконное или необъективное проведение экспертизы или подготовку необоснованных или сознательно недостоверных заключений, а также дискредитирующие или преследующие экспертов за

подготовленные ими заключения, несут ответственность в соответствии с законодательством Грузии.

Глава XVIII. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 102. Основания ответственности в сфере обращения лекарственных средств

1. Ответственность субъектов, осуществляющих деятельность, связанную согласно данному Закону с обращением лекарственных средств, классифицируется по следующим основаниям:

1.1) за качество, безопасность и эффективность зарегистрированного и размещенного на рынке Грузии лекарственного средства ответственность несет владелец торговой лицензии;

1.2) за качество, безопасность и эффективность размещенного на рынке Грузии лекарственного средства, на которое Агентством выдана параллельная торговая лицензия, ответственность несет владелец параллельной торговой лицензии;

1.3) за производство и контроль качества зарегистрированного и размещенного на рынке Грузии лекарственного средства в соответствии с требованиями регистрационного досье ответственность несет производитель лекарственного средства;

1.4) за достоверность данных, представленных в заявке и регистрационном досье, которые подаются в Агентство для государственной регистрации, перерегистрации, внесения изменений в регистрационное досье в течение действия торговой лицензии на лекарственное средство, ответственность несет владелец торговой лицензии;

1.5) за достоверность данных, представленных в заявке и прилагаемых к ней документов, которые подаются в Агентство для получения разрешения на виды деятельности, предусмотренные данным Законом, ответственность несет соискатель разрешения;

1.6) за соблюдение разрешительных условий, предусмотренных данным Законом, ответственность несет владелец разрешения на соответствующий вид деятельности;

1.7) за соблюдение порядка проведения клинических испытаний лекарственных средств ответственность несут спонсор, представитель спонсора, исследователь/ответственный исследователь;

1.8) за размещение на рынке Грузии незарегистрированного лекарственного средства, на которое Агентством не выдана торговая лицензия, ответственность несет лицо, разместившее такое лекарственное средство;

1.9) за размещение на рынке Грузии лекарственного средства, на которое Агентством не выдана параллельная торговая лицензия, ответственность несет лицо, разместившее такое лекарственное средство;

1.10) за достоверность данных, представленных в заявке и прилагаемых к ней материалах, которые подаются в Агентство для получения параллельной торговой лицензии, ответственность несет владелец параллельной торговой лицензии;

1.11) за соблюдение требований к рекламе лекарственного средства, предусмотренных данным Законом, ответственность несут заказчики рекламы (рекламодатели) и лица, осуществляющие размещение и распространение рекламы (распространители рекламы);

1.12) за соблюдение порядка реализации (отпуска) лекарственных средств, реализацию некачественных, с истекшим сроком годности лекарственных средств ответственность несут лица, осуществляющие такую реализацию;

1.13) за выполнение обязательств, указанных в торговой лицензии лекарственного средства, ответственность несет владелец торговой лицензии;

1.14) за соблюдение соответствия маркировки лекарственного средства (в том числе параллельно импортируемого лекарственного средства) утвержденному Агентством тексту маркировки ответственность несут владелец торговой лицензии и/или лица, осуществляющие маркировку (перемаркировку) лекарственного средства (производитель, импортер или дистрибутор лекарственного средства);

1.15) за соблюдение установленных данным Законом требований к ввозу лекарственных средств на территорию Грузии, ответственность несет импортер;

1.16) за обращение фальсифицированных и некачественных лекарственных средств на рынке Грузии (импорт, разработка, производство, реализация, экспорт, хранение) ответственность несут субъекты, осуществляющие деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

1.17) за нарушение ограничений, связанных с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных статьей 34 данного Закона, ответственность несет владелец разрешения на осуществление соответствующего вида деятельности;

1.18) за невыполнение законных требований Агентства при осуществлении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств или создание препятствий для осуществления Агентством своей деятельности, ответственность несут субъекты, осуществляющие деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, которые не выполняют требования Агентства при осуществлении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств или создают препятствия для осуществления Агентством своей деятельности;

1.19) за продажу несовершеннолетним лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, ответственность несут лица, осуществляющие такую реализацию.

2. Ответственность субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, определяется данным Законом и в соответствии с законодательством Грузии.

3. Протокол об административных правонарушениях, предусмотренных данным Законом, составляет должностное лицо Агентства, а дело рассматривается в суде.

Статья 103. Незаконная деятельность в сфере обращения лекарственных средств

1. Деятельность без разрешения на соответствующий вид деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренный данным Законом,

—
влечет наложение штрафа в размере 5 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

2. То же деяние, совершенное повторно, —
влечет наложение штрафа в размере 10 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 104. Незаконная деятельность в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Деятельность без разрешения на соответствующий вид деятельности в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, предусмотренный данным Законом, а также экспорт или импорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, без соответствующего разрешения, предусмотренного Законом Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», —

влечет наложение штрафа в размере 8 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

2. То же деяние, совершенное повторно, —
влечет наложение штрафа в размере 16 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 105. Нарушение разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств

Нарушение разрешительных условий осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данным Законом,

—
влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари.

Статья 106. Нарушение разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

Нарушение разрешительных условий осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, предусмотренных данным Законом, –
влечет наложение штрафа в размере 4 000 лари.

Статья 107. Нарушение ограничений, связанных с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств

Нарушение владельцем разрешения ограничений, связанных с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данным Законом, –
влечет наложение штрафа в размере 10 000 лари.

Статья 108. Нарушение порядка проведения клинических испытаний

1. Нарушение порядка проведения клинических испытаний лекарственных средств (без согласования с Агентством, без получения результатов оценки Этическим комитетом этических и/или морально-правовых аспектов материалов клинического испытания лекарственного средства, и/или проведение клинического испытания без получения информированного согласия субъекта клинического испытания) –
влечет наложение штрафа в размере 8 000 лари.

2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 16 000 лари.

Статья 109. Размещение на рынке Грузии незарегистрированного лекарственного средства

1. Размещение на рынке Грузии незарегистрированного лекарственного средства, на которое Агентством не выдана торговая лицензия, –
влечет наложение штрафа в размере 6 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 12 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 110. Размещение на рынке Грузии лекарственного средства, на которое Агентством не выдана параллельная торговая лицензия

1. Размещение на рынке Грузии лекарственного средства, на которое Агентством не выдана параллельная торговая лицензия, –
влечет наложение штрафа в размере 6 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.
2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 12 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 111. Нарушение требований к рекламе лекарственного средства

1. Нарушение требований к рекламе лекарственного средства, предусмотренных данным Законом, как в отношении заказчика рекламы (рекламодателя), так и в отношении лица, осуществляющего размещение и распространение рекламы (распространителя рекламы), –
влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари.
2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 4 000 лари.

Статья 112. Нарушение порядка реализации (отпуска) лекарственных средств

1. Нарушение порядка реализации (отпуска) лекарственных средств –
влечет наложение штрафа в размере 1 000 лари.
2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари.

Статья 113. Нарушение порядка реализации (отпуска) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

1. Нарушение порядка реализации (отпуска) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, –
влечет наложение штрафа в размере 6 000 лари.
2. То же деяние, совершенное повторно, –
влечет наложение штрафа в размере 12 000 лари.

Статья 114. Реализация некачественного, с истекшим сроком годности лекарственного средства

Реализация некачественного, с истекшим сроком годности лекарственного средства –

влечет наложение штрафа в размере 6 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 115. Невыполнение обязательств в пострегистрационном периоде

Невыполнение владельцем торговой лицензии на лекарственное средство обязательств, указанных в торговой лицензии, –

влечет наложение штрафа в размере 5 000 лари.

Статья 116. Несоблюдение соответствия маркировки лекарственного средства (в том числе параллельно импортируемого лекарственного средства) утвержденному Агентством тексту маркировки

1. Несоблюдение владельцем торговой лицензии и/или лицами, осуществляющими маркировку (перемаркировку) лекарственного средства (производитель, импортер или дистрибутор лекарственного средства) соответствия маркировки лекарственного средства (в том числе параллельно импортируемого лекарственного средства) утвержденному Агентством тексту маркировки, –

влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

2. То же деяние, совершенное повторно, –

влечет наложение штрафа в размере 4 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 117. Нарушения требований к ввозу лекарственных средств на территорию Грузии

1. Нарушения установленных данным Законом требований к ввозу лекарственных средств на территорию Грузии, –

влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

2. То же деяние, совершенное повторно, –

влечет наложение штрафа в размере 4 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 118. Обращение некачественных лекарственных средств

Обращение некачественных лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на рынке Грузии (импорт, разработка, производство, реализация, экспорт, хранение) –

влечет наложение штрафа в размере 10 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 119. Обращение фальсифицированных лекарственных средств

Обращение фальсифицированных лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на рынке Грузии (импорт, разработка, производство, реализация, экспорт, хранение) –

влечет наложение штрафа в размере 20 000 лари с конфискацией предмета правонарушения.

Статья 120. Невыполнение законных требований Агентства

Невыполнение законных требований Агентства при осуществлении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств или создание препятствий для осуществления Агентством своей деятельности, –

влечет наложение штрафа в размере 2 000 лари.

Статья 121. Продажа несовершеннолетним лекарственных средств, подлежащих специальному контролю

Продажа несовершеннолетним лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, –

влечет наложение штрафа в размере 500 лари.

Глава XIX. УТИЛИЗАЦИЯ И УНИЧТОЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 122. Утилизация и уничтожение лекарственных средств

1. Лекарственные средства подлежат утилизации или уничтожению, если они относятся к одной из следующих категорий:

- 1.1) фальсифицированные лекарственные средства;
- 1.2) некачественные лекарственные средства, действующие вещества, нерасфасованные лекарственные средства, включая те, у которых истек срок годности;
- 1.3) лекарственные средства, в отношении которых Агентством принято решение о необходимости изъятия их из обращения и утилизации или уничтожения.

2. Утилизация или уничтожение лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями законодательства и правилами, утвержденными постановлением Правительства Грузии.

3. Утилизация или уничтожение лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется согласно Закону Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи».

Глава XX. МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Статья 123. Международное сотрудничество

1. Грузия принимает участие в международном сотрудничестве в сфере обращения лекарственных средств путем:

1.1) участия государства и государственных органов в работе соответствующих международных организаций;

1.2) обмена информацией с соответствующими международными организациями и национальными регуляторными органами других стран;

1.3) гармонизацией требований национального законодательства с европейскими и международными требованиями в сфере обращения лекарственных средств.

Глава XXI. ПЕРЕХОДНЫЕ И ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 124. Переходные положения

1. Правительству Грузии в течение шести месяцев со дня принятия данного Закона:

1.1) представить на рассмотрение Парламенту Грузии предложения по приведению законов Грузии в соответствие с данным Законом;

1.2) обеспечить пересмотр своих нормативно-правовых актов, противоречащих данному Закону;

1.3) обеспечить пересмотр министерствами и другими органами государственной власти их нормативно-правовых актов, противоречащих данному Закону.

2. Правительству Грузии ко дню вступления в силу данного Закона привести свои нормативно-правовые акты и обеспечить приведение министерствами и другими органами государственной власти их нормативно-правовых актов в соответствие с данным Законом.

3. Установить, что:

3.1) торговые лицензии, выданные в соответствии с Законом Грузии «О

лекарствах и фармацевтической деятельности» на продукцию, которая в соответствии с данным Законом не является лекарственным средством, аннулируются Агентством в одностороннем порядке со дня вступления в силу данного Закона;

3.2) до приведения законодательства в соответствие с данным Законом законы и другие нормативно-правовые акты Грузии применяются в части, не противоречащей данному Закону.

4. Установить, что фармацевтические продукты, информация о которых согласно части 4 статьи 11.8 Закона Грузии «О лекарствах и фармацевтической деятельности» была внесена в ведомственный реестр фармацевтических продуктов, как фармацевтические продукты в другой упаковке и с другой маркировкой, со дня вступления в силу данного Закона считаются такими, что не соответствуют требованиям данного Закона и подлежат исключению Агентством из указанного реестра в одностороннем порядке.

5. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать, а Правительству Грузии утвердить до 01 июня 2016 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

5.1) разрешительные условия на осуществление деятельности по производству (в том числе импорту), оптовой реализации (дистрибуции) и розничной реализации лекарственных средств, включающие в том числе:

5.1.1) порядок проведения экспертной оценки документов, подаваемых соискателем для получения разрешения на осуществление вида деятельности, предусмотренного данным Законом, а также проверки (инспекции) соискателя на соответствие требованиям разрешительных условий по месту осуществления соискателем соответствующего вида деятельности;

5.1.2) порядок получения разрешений на осуществление видов деятельности лицами, указанными в частях 1, 2 статьи 126 данного Закона;

5.1.3) требования к заявке и прилагаемому к ней комплекту документов, которые подаются для получения разрешения на осуществление соответствующего вида деятельности;

5.1.4) требования к материально-технической базе и персоналу соискателя разрешения;

5.1.5) требования к форме и содержанию приложений к разрешению на осуществление соответствующего вида деятельности;

5.1.6) группы лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств) и действующих веществ, в зависимости от условий их хранения, транспортировки и других факторов;

5.1.7) порядок осуществления временных мероприятий в отношении выдачи разрешений в сфере обращения лекарственных средств;

5.2) порядок проведения проверок (инспекций) с целью контроля над соблюдением владельцами разрешений разрешительных условий, включающий порядок и форму составления актов о проверке (инспекции);

5.3) порядок отбора образцов продукции (лекарственных средств (в том

числе нерасфасованных лекарственных средств), действующих веществ, промежуточной продукции);

5.4) разрешительные условия на осуществление деятельности по обращению (производству, оптовой реализации (дистрибуции) и розничной реализации) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, включающие в том числе:

5.4.1) порядок проведения экспертной оценки документов, подаваемых соискателем для получения разрешения на осуществление деятельности по обращению (производству, оптовой реализации (дистрибуции) и розничной реализации) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, а также проверки (инспекции) соискателя на соответствие требованиям разрешительных условий по месту осуществления соискателем соответствующего вида деятельности;

5.4.2) требования к заявке и прилагаемому к ней комплекту документов, которые подаются для получения разрешения на осуществление соответствующего вида деятельности;

5.4.3) требования к материально-технической базе и персоналу соискателя разрешения;

5.5) порядок государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств, включающий в том числе:

5.5.1) формы заявок о государственной регистрации лекарственных средств, предусмотренных статьями 13, 14, 15, 16, 17 данного Закона, структура регистрационных досье, а также требования к ним;

5.5.2) требования к заявке о государственной перерегистрации лекарственных средств и регистрационному досье;

5.5.3) порядок проведения экспертизы регистрационных досье на лекарственные средства, представленные с целью государственной регистрации (перерегистрации);

5.5.4) порядок внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства в течение действия торговой лицензии, требования к заявке о внесении изменений в регистрационное досье и регистрационному досье;

5.5.5) типы и объем доклинических исследований и/или клинических испытаний лекарственного средства, не подпадающего под определение генерического лекарственного средства, или лекарственного средства, биоэквивалентность которого не может быть доказана путем исследований биодоступности, или в случае изменения действующего вещества, терапевтических показаний, дозы, лекарственной формы или пути введения по сравнению с референтным лекарственным средством;

5.5.6) типы и объем доклинических исследований и/или клинических испытаний подобных биологических лекарственных средств (биосимиляров);

5.5.7) порядок экспертизы новых данных о применении лекарственного средства и изменения принадлежности лекарственного средства к той или иной категории отпуска;

5.6) порядок аттестации уполномоченных/ответственных лиц и внесения

данных о них в реестр уполномоченных/ответственных лиц; порядок исключения уполномоченных/ответственных лиц из реестра;

5.7) порядок сертификации серий лекарственных средств уполномоченными лицами;

5.8) правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP);

5.9) правила надлежащих клинических испытаний (GCP);

5.10) правила надлежащего производства (GMP) лекарственных средств, включающие правила надлежащего производства действующих веществ (GMP API);

5.11) перечень стран, для которых, в случае если производственные участки находятся в этих странах, не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) и не проводится государственный лабораторный контроль качества серий лекарственных средств по показателям, предусмотренным спецификацией, при их ввозе;

5.12) правила надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств, включающие правила надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API);

5.13) требования к проведению в Грузии исследований биоэквивалентности лекарственных средств, типам и объему таких исследований, а также порядку выбора референтного лекарственного средства.

6. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать, а Правительству Грузии утвердить до 01 января 2017 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

6.1) порядок проведения доклинических исследований лекарственных средств;

6.2) порядок проведения клинических испытаний лекарственных средств, включающий в том числе:

6.2.1) требования к заявке о проведении клинического испытания, материалам клинического испытания, маркировке исследуемого лекарственного средства, а также порядок их экспертизы и оценки;

6.2.2) порядок информирования о дополнениях и изменениях материалов клинического испытания, их экспертизы, оценки и утверждения, требования к материалам клинического испытания лекарственных средств;

6.2.3) порядок информирования о произошедших во время проведения клинического испытания случаях, связанных с его проведением или разработкой исследуемого лекарственного средства, которые могут повлиять на безопасность субъектов клинического испытания, а также о предпринятых срочных мерах по устранению этих случаев;

6.2.4) порядок информирования о побочных явлениях и серьезных побочных реакциях при проведении клинических испытаний лекарственных средств;

6.2.5) порядок временной или полной остановки проведения клинических испытаний лекарственных средств;

6.2.6) положение об Этическом комитете;

6.3) требования к привлекаемым экспертам, предусмотренным данным Законом, порядок их аттестации, а также форма сертификата, дающего право осуществлять экспертную деятельность в сфере обращения лекарственных средств;

6.4) правила изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки;

6.5) порядок ввоза лекарственных средств на территорию Грузии.

7. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать, а Правительству Грузии утвердить до 01 июня 2017 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

7.1) порядок проведения параллельного импорта лекарственных средств, включающий в том числе:

7.1.1) порядок получения параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, требования к заявке на ее получение и материалам, а также порядок их экспертизы;

7.1.2) порядок продления срока действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, требования к заявке и материалам и порядок их экспертизы;

7.1.3) порядок принятия решения о приостановке, изменении или аннулировании действия параллельной торговой лицензии на лекарственное средство;

7.1.4) порядок внесения изменений в материалы, касающиеся параллельной торговой лицензии на лекарственное средство, форму заявки о внесении изменений, а также требования к заявке и материалам и порядок их экспертизы;

7.1.5) требования к краткой характеристике параллельно импортируемого лекарственного средства;

7.1.6) требования к вторичной и первичной упаковке параллельно импортируемого лекарственного средства;

7.1.7) требования к аннотации-вкладышу, сопровождающему параллельно импортируемое лекарственное средство;

7.1.8) форму информирования владельца торговой лицензии на лекарственное средство о его параллельном импорте;

7.2) порядок проведения проверок (инспекций) соответствия проведения доклинических исследований лекарственных средств требованиям правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP);

7.3) порядок проведения проверок (инспекций) соответствия проведения клинических испытаний лекарственных средств требованиям правил надлежащих клинических испытаний (GCP);

7.4) порядок аттестации лабораторий контроля качества лекарственных средств;

7.5) порядок подтверждения соответствия производства лекарственных средств правилам надлежащего производства (GMP) лекарственных средств, включающий порядок контроля за соблюдением производителями лекарственных средств правил надлежащего производства (GMP) лекарственных средств;

7.6) порядок подтверждения соответствия оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств правилам надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств, включающий порядок контроля за соблюдением субъектами, осуществляющими оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, правил надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств;

7.7) порядок проведения государственного контроля качества лекарственных средств, включающий в том числе:

7.7.1) порядок государственного контроля качества иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы;

7.7.2) порядок признания результатов контроля качества иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, проведенного официальной лабораторией по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory) Европейского Союза.

8. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать, а Правительству Грузии утвердить до 01 октября 2017 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

8.1) требования к рекламе лекарственных средств, порядок ее согласования, оценки заявки и сопровождающих ее данных и материалов, включающие в том числе:

8.1.1) порядок утверждения изменений в решение о согласовании рекламы лекарственного средства;

8.1.2) порядок контроля за рекламой лекарственных средств;

8.2) порядок приостановки или запрета производства, импорта, реализации, отпуска населению и применения лекарственных средств, изъятия из обращения лекарственных средств, а также порядок возобновления обращения лекарственных средств, включающий порядок приостановки, изменения или аннулирования действия разрешений на осуществление деятельности по производству, импорту, оптовой реализации (дистрибуции) и розничной реализации лекарственных средств;

8.3) порядок приостановки, изменения, аннулирования и возобновления действия торговой лицензии на лекарственное средство;

8.4) правила утилизации и уничтожения лекарственных средств.

9. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать, а Правительству Грузии утвердить до 01 января 2018 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

9.1) порядок осуществления фармаконадзора, оценки информации, получаемой по результатам фармаконадзора над лекарственными средствами, включающий в том числе:

9.1.1) порядок принятия решений по результатам данных фармаконадзора и публикации таких решений;

9.1.2) порядок предоставления владельцами торговых лицензий описания системы управления рисками для лекарственного средства;

9.1.3) требования к квалифицированному лицу владельца торговой лицензии на лекарственное средство, ответственному за осуществление фармаконадзора в Грузии;

9.2) порядок проведения неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств, экспертизы материалов неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности и отчетов по их результатам, требования к протоколам и материалам неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств, включающий порядок экспертизы и утверждения изменений и дополнений к материалам неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности лекарственных средств;

9.3) правила и критерии определения терапевтических показаний, считающихся такими, которые имеют значительные клинические преимущества по сравнению с существующими методами лечения;

9.4) перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств;

9.5) правила надлежащего фармаконадзора (GVP), включающие в том числе:

9.5.1) требования к системе фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, системе управления рисками, плану управления рисками и другим составляющим правил надлежащего фармаконадзора (GVP);

9.5.2) структура и требования к содержанию периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств, порядок их экспертной оценки;

9.5.3) порядок проведения проверок системы фармаконадзора владельцев торговых лицензий на лекарственные средства.

10. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать и утвердить до 01 июня 2017 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

10.1) порядок публикации информации о плановых проверках (инспекциях) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств;

10.2) структуру аннотации-вкладыша, сопровождающего лекарственное средство;

10.3) перечень вспомогательных веществ, которые обязательно должны быть указаны на упаковке с лекарственным средством, а также информация о

влиянии этих веществ в зависимости от пути введения и содержания вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в краткой характеристике и аннотации-вкладыше лекарственного средства;

10.4) порядок ввоза незарегистрированных лекарственных средств;

10.5) случаи, когда возможно нанесение на упаковку с лекарственным средством информации с помощью стикера.

11. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать и утвердить до 01 сентября 2017 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

11.1) перечень действующих и вспомогательных веществ, растительных субстанций, из которых разрешается изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки;

11.2) перечень лекарственных средств, изготавливаемых по прописям, а также сами прописи на лекарственные средства;

11.3) порядок информирования импортерами лекарственных средств о результатах контроля качества лекарственных средств, ввозимых в Грузию; порядок информирования владельцами разрешений на производство лекарственных средств о результатах контроля качества лекарственных средств, которые производятся в Грузии, а также действующих веществ и нерасфасованных лекарственных средств, которые ввозятся на территорию Грузии или производятся в Грузии;

11.4) требования к форме, содержанию и порядку ведения публичного оценочного отчета лекарственного средства;

11.5) порядок и форма ведения ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств Грузии;

11.6) требования к форме сертификата фармацевтического продукта (СРР) и порядок его выдачи.

12. Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии разработать и утвердить до 01 января 2018 года такие нормативно-правовые акты, вытекающие из данного Закона:

12.1) порядок ведения электронной базы данных о побочных реакциях лекарственных средств.

Статья 125. Переходное регулирование регистрации (перерегистрации) лекарственных средств

1. Торговые лицензии, удостоверяющие регистрацию лекарственных средств на территории Грузии, выданные до вступления в силу данного Закона, действуют до окончания срока своего действия, за исключением случаев, предусмотренных данной статьей Закона.

2. После окончания срока действия торговой лицензии на лекарственное средство, указанное в части 1 данной статьи Закона, оно может применяться на

территории Грузии при условии его регистрации согласно данному Закону.

3. На лекарственные средства с неограниченным сроком действия торговых лицензий, с целью создания условий для перехода на новые торговые лицензии Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии в трехмесячный срок со дня принятия данного Закона утвердить соответствующий план-график мероприятий по переходу на новые торговые лицензии на лекарственные средства.

4. Если владельцы торговых лицензий, указанных в части 3 данной статьи, не выполняют утвержденный Министерством труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии план-график мероприятий по переходу на новые торговые лицензии на лекарственные средства, орган, выдающий торговые лицензии, имеет право аннулировать имеющиеся у таких владельцев торговые лицензии.

5. При государственной регистрации лекарственных средств, производство которых осуществляется владельцами разрешений на фармацевтическое производство, указанными в части 1 статьи 126 данного Закона, копия разрешения на производство лекарственных средств не подается в составе регистрационного досье на лекарственное средство, при условии подачи этими лицами в Агентство заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств в порядке и в сроки, установленные в статье 127 данного Закона.

Статья 126. Переходное регулирование выдачи разрешений в сфере обращения лекарственных средств

1. Владельцы разрешений на авторизованную аптеку и/или фармацевтическое производство, получившие соответствующие разрешения до вступления в силу данного Закона, должны получить новые разрешения согласно требованиям данного Закона и соответствующих разрешительных условий.

2. Юридические и/или физические лица, осуществляющие оптовую и/или розничную реализацию фармацевтических продуктов до вступления в силу данного Закона на основании уведомления о своей деятельности Агентства, должны получить разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств согласно требованиям данного Закона и соответствующих разрешительных условий.

3. Со дня вступления данного Закона в силу соискатели разрешений, желающие получить разрешения на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств впервые, получают соответствующие разрешения в порядке, установленном главами VII – X данного Закона.

Статья 127. Временные мероприятия в отношении выдачи разрешений в сфере обращения лекарственных средств, подлежащие осуществлению в связи с введением в действие данного Закона

1. С целью создания условий для перехода лицами, указанными в частях 1-2 статьи 126 данного Закона, на новые виды разрешений и разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств, установить следующие временные мероприятия, подлежащие осуществлению в связи с введением в действие данного Закона:

а) владельцы разрешений на авторизованную аптеку, получившие его до вступления в силу данного Закона, а также лица, указанные в части 2 статьи 126 данного Закона, должны подать в Агентство до 1 апреля 2018 года соответствующие заявки на получение разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств согласно требованиям данного Закона и разрешительных условий на оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств;

б) владельцы разрешений на фармацевтическое производство, получившие его до вступления в силу данного Закона, должны подать в Агентство до 1 апреля 2018 года соответствующие заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств согласно требованиям данного Закона и разрешительных условий на производство лекарственных средств.

2. На основании заявок, поданных согласно части 1 данной статьи Закона, Агентство в течение месяца составляет план-график мероприятий по их рассмотрению и принятию соответствующего решения в течение 2018-2019 года.

3. Рассмотрение Агентством заявок, поданных согласно части 1 данной статьи Закона, и принятие решений по ним осуществляется в порядке, установленном данным Законом и соответствующими разрешительными условиями.

Сроки рассмотрения Агентством заявок, поданных согласно части 1 данной статьи Закона, должны соответствовать плану-графику мероприятий, составленному Агентством согласно части 2 данной статьи Закона и действуют как временная норма, обеспечивающая переход лиц, указанных частях 1-2 статьи 126 данного Закона, на новые виды разрешений и разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств.

4. Лица, указанные в части 1 данной статьи Закона и подавшие в Агентство заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств согласно требованиям данного Закона и

разрешительных условий на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств до 1 апреля 2018 года имеют право продолжать осуществлять свою деятельность до принятия Агентством соответствующего решения согласно утвержденного им плана графика-мероприятий.

Основанием для продолжения осуществления указанными лицами деятельности в сфере обращения лекарственных средств являются заявки, поданные в Агентство в сроки, предусмотренные частью 1 данной статьи Закона, что является временной нормой, действующей в соответствии с частью 7 данной статьи Закона, и обеспечивающей переход лиц, указанных в частях 1-2 статьи 126 данного Закона, на новые виды разрешений и разрешительных условий в сфере обращения лекарственных средств.

5. Лица, указанные в частях 1-2 статьи 126 данного Закона, освобождаются от уплаты разрешительного сбора в период перехода на новые виды разрешений и разрешительные условия в сфере обращения лекарственных средств.

6. Агентство, выдающее разрешения в сфере обращения лекарственных средств, обязано бесплатно обеспечить выдачу нового разрешительного свидетельства лицам, указанным в частях 1-2 статьи 126 данного Закона, при условии, что такие лица соответствуют разрешительным условиям.

7. Временные мероприятия и нормы, предусмотренные данной статьей, действуют до 1 января 2020 года в отношении владельцев разрешений на фармацевтическое производство и авторизованную аптеку, получивших их до вступления в силу данного Закона, и лиц, указанных в части 2 статьи 126 данного Закона, при условии, что такие лица в срок до 1 апреля 2018 года подали заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств, предусмотренных данным Законом.

8. Лица, указанные в частях 1-2 статьи 126 данного Закона, считаются такими, что не требуют условий перехода на новые виды разрешений и на них не распространяются временные мероприятия, предусмотренные данной статьей, если они не подали соответствующие заявки на получения разрешений в сфере обращения лекарственных средств в сроки, установленные в части 1 данной статьи.

Такие лица имеют право осуществлять деятельность в сфере обращения лекарственных средств только после получения соответствующего разрешения в порядке, предусмотренном главами VII – X данного Закона.

9. Порядок осуществления временных мероприятий в отношении выдачи разрешений в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренных данной статьей Закона устанавливается в соответствующих разрешительных

условиях.

Статья 128. Заключительные положения

1. Данный Закон ввести в действие с 01 января 2018 года, за исключением:

1.1. частей 2, 4 статьи 7 данного Закона о проведении доклинических исследований лекарственных средств согласно правилам надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) и проверки соответствия проведения доклинических исследований лекарственных средств правилам надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP), вступающих в силу с 1 июня 2018 года. Установить, что до 1 июня 2018 года указанные в этом подпункте нормы носят добровольный характер;

1.2. пункта 5.11) части 5 статьи 13 данного Закона о необходимости предоставления при регистрации лекарственного средства письменного подтверждения производителя лекарственного средства об осуществлении им контроля соответствия производства действующих веществ правилам надлежащего производства (GMP API), вступающего в силу с 1 января 2019 года. Установить, что до 1 января 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.3. пунктов 5.12), 5.13), 5.18) части 5 статьи 13 данного Закона о необходимости предоставления при регистрации лекарственного средства документов, касающихся системы фармаконадзора, вступающих в силу с 1 июля 2019 года. Установить, что до 1 июля 2019 года указанные в этом подпункте нормы носят добровольный характер;

1.4. частей 34, 35 статьи 13 данного Закона, предусматривающей ведение публичных оценочных отчетов на лекарственные средства, которая вступает в силу с 1 июля 2018 года;

1.5. пункта 1.1) части 1 статьи 21 данного Закона, предусматривающего возможность введения обязательства к владельцу торговой лицензии включить лекарственное средство в систему управления рисками с целью принятия мер по обеспечению безопасности его применения, и пункта 3.2) части 3 статьи 21 данного Закона, предусматривающего возможность введения обязательства к владельцу торговой лицензии предоставить копию мастер-файла системы фармаконадзора, вступающих в силу с 1 июля 2019 года;

1.6. части 2 статьи 22 данного Закона, предусматривающего необходимость изложения аннотации-вкладыша на грузинском языке, вступающего в силу с 01 января 2019 года в отношении лекарственных средств, зарегистрированных в Грузии до вступления в силу данного Закона. Установить, что до 1 января 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.7. частей 7, 8 статьи 23 данного Закона о нанесении на упаковку с лекарственным средством шрифтом Брайля информации, предусмотренной данным Законом, вступающей в силу с 1 августа 2019 года. Установить, что до 1 августа 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.8. части 9 статьи 23 данного Закона о нанесении на упаковку с лекарственным средством индивидуального идентификатора, позволяющего отследить обращение лекарственного средства, вступающей в силу с 1 января 2019 года. Установить, что до 1 января 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.9. части 2 статьи 27 данного Закона, предусматривающей маркировку лекарственных средств на грузинском языке, вступающей в силу с 1 января 2019 года в отношении лекарственных средств, зарегистрированных в Грузии до вступления в силу данного Закона. Установить, что до 1 января 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.10. пункта 9.3) части 9 статьи 32, пункта 14.11) части 14 статьи 33 и статьи 34 данного Закона, касающихся ограничений, связанных с получением разрешений на осуществление деятельности в сфере обращения лекарственных средств, вступающих в силу с 01 января 2021 года;

1.11. пункта 9.4) части 9 статьи 32, пункта 14.12) части 14 статьи 33, частей 3, 4 и 9 статьи 47 данного Закона, касающихся розничной реализации лекарственных средств, вступающих в силу с 01 января 2023 года;

1.12. подпунктов 1.6.2), б) пункта 1.6) части 1 статьи 37 данного Закона, в части предусматривающей использование в производстве лекарственных средств только действующих веществ, которые произведены в соответствии с правилами надлежащего производства для действующих веществ (GMP API), а также необходимость контроля владельцем разрешения на производство лекарственных средств за соблюдением производителями действующих веществ правил надлежащего производства (GMP API), вступающих в силу с 1 января 2019 года. Установить, что до 1 января 2019 года указанные в этом подпункте нормы носят добровольный характер;

1.13. частей 1, 3 статьи 38 данного Закона в части производства и импорта действующих веществ в соответствии с правилами надлежащего производства для действующих веществ (GMP API), вступающих в силу с 1 января 2019 года. Установить, что до 1 января 2019 года указанные в этом подпункте нормы носят добровольный характер;

1.14. пункта 9.2) части 9 статьи 64 данного Закона, предусматривающего внесение в электронную базу данных кратких характеристик планов управления рисками для лекарственных средств, который вступает в силу с 1 июля 2019 года;

1.15. части 10 статьи 64 данного Закона, предусматривающей проведение регулярных проверок системы фармаконадзора владельцев торговых лицензий на лекарственные средства, которая вступает в силу с 1 июля 2019 года. Установить, что до 1 июля 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.16. части 12 статьи 64 данного Закона, предусматривающей проведение регулярных аудитов системы фармаконадзора, которая вступает в силу с 1 июля 2019 года. Установить, что до 1 июля 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.17. части 13 статьи 64 данного Закона, предусматривающей

возможность введения обязательства к владельцу торговой лицензии по предоставлению системы управления рисками для лекарственного средства, которая вступает в силу с 1 июля 2019 года;

1.18. части 1 и пунктов 3.2), 3.3) и 3.5) части 3 статьи 65 данного Закона о правилах надлежащего фармаконадзора (GVP) за лекарственными средствами, вступающих в силу с 1 июля 2019 года;

1.19. статьи 66 данного Закона о документировании подозреваемых побочных реакций лекарственных средств, вступающей в силу с 1 июля 2018 года;

1.20. пункта 1.1) части 1 статьи 68 данного Закона, предусматривающего отслеживание в отношении зарегистрированных лекарственных средств результатов мер по минимизации рисков, принятых владельцами торговых лицензий и содержащихся в планах управления рисками, а также отслеживание за соблюдением владельцами торговых лицензий обязательств, указанных в торговых лицензиях, который вступает в силу с 1 июля 2019 года;

1.21. пункта 1.2) части 1 статьи 68 данного Закона, предусматривающего оценку обновлений систем управления рисками в отношении зарегистрированных лекарственных средств, который вступает в силу с 1 июля 2019 года;

1.22. пунктов 1.6), 1.8) части 1 статьи 72, предусматривающих проведение плановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, в рамках подтверждения соответствия и систематического контроля над соблюдением правил GLP которые вступают в силу с 1 июня 2018 года. Установить, что до 1 июня 2018 года указанные в этом подпункте нормы носят добровольный характер;

1.23. пункта 1.9) части 1 статьи 72, предусматривающего проведение плановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, в рамках контроля над соблюдением правил GVP, который вступает в силу с 1 июля 2019 года. Установить, что до 1 июля 2019 года указанная в этом подпункте норма носит добровольный характер;

1.24. пункта 3.6) части 3 статьи 74 о правах лиц, осуществляющих проверку (инспекцию) системы фармаконадзора субъектов, осуществляющих деятельность, связанную с обращением лекарственных средств, который вступает в силу с 1 июля 2019 года;

1.25. статьи 89 данного Закона о фармаконадзоре за параллельно импортируемыми лекарственными средствами, вступающей в силу с 1 июля 2020 года.

2. С введением в действие данного Закона признать утратившими силу: Закон Грузии «О лекарствах и фармацевтической деятельности»;

Постановление Правительства Грузии от 22 октября 2009 г. № 188 «Об определении списка государственных органов, регулирующих фармацевтические продукты других стран или межгосударственные

фармацевтические продукты».

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства
Грузии
от _____ 2015 года № _____

ПОЛОЖЕНИЕ
Комиссии по регистрации лекарственных средств

I. Общие положения

1. Комиссия по регистрации лекарственных средств (далее – Комиссия) является консультативно-совещательным органом, созданным при Агентстве с целью:

рассмотрения вопросов, связанных с регистрацией, перерегистрацией лекарственных средств в Грузии, а также внесением изменений в регистрационные досье на лекарственные средства в течение действия торговой лицензии, а именно значительных изменений типа II, изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство, и временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочных ограничений);

предоставления Агентству рекомендаций о регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесении изменений в регистрационные досье на лекарственные средства или отказе в таковом;

рассмотрения вопросов и предоставления Агентству рекомендаций, связанных с приостановкой или аннулированием действия торговой лицензии на лекарственное средство.

2. Комиссия в своей деятельности руководствуется Законом Грузии «О лекарственных средствах», Порядком государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядком экспертизы лекарственных средств, утвержденным данным постановлением Правительства Грузии, данным Положением, стандартными операционными процедурами и другими документами, касающимися деятельности Комиссии.

3. Комиссия при выполнении своих обязанностей взаимодействует со структурными подразделениями Агентства, а также в пределах компетенции с другими органами в сфере обращения лекарственных средств.

II. Права и обязанности Комиссии

1. Основными обязанностями Комиссии являются:

рассмотрение заключений экспертов об эффективности, безопасности и качестве лекарственных средств, составленных по результатам проведения экспертизы лекарственных средств, представленных с целью государственной регистрации в Грузии, и предоставление Агентству рекомендаций о регистрации лекарственных средств в Грузии;

рассмотрение заключений экспертов о подтверждении качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, составленных по результатам проведения специализированной экспертизы регистрационных

досье на лекарственные средства при их перерегистрации, и предоставление Агентству рекомендаций о перерегистрации лекарственных средств в Грузии;

рассмотрение заключений экспертов о внесении изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, составленных по результатам проведения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, и предоставление Агентству рекомендаций о внесении изменений в регистрационные досье на лекарственные средства в течение срока действия торговой лицензии (за исключением изменений типа IA и типа IB);

предоставление Агентству рекомендаций об отказе в регистрации лекарственных средств в Грузии на основании заключений экспертов, проводивших экспертизу;

предоставление Агентству рекомендаций об отказе в перерегистрации лекарственных средств в Грузии на основании заключений экспертов, проводивших экспертизу;

предоставление Агентству рекомендаций об отказе во внесении изменений в регистрационные досье на лекарственные средства в течение срока действия торговой лицензии на основании заключений экспертов, проводивших экспертизу;

рассмотрение результатов экспертизы материалов, представленных заявителем/владельцем торговой лицензии для обжалования результатов экспертиз при государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства или внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, и предоставление соответствующих рекомендаций Агентству;

предоставление Агентству рекомендаций об изменении категории отпуска лекарственных средств;

предоставление Агентству рекомендаций о приостановке и/или аннулировании действия торговой лицензии на лекарственное средство на основании данных о качестве, безопасности и эффективности лекарственного средства;

предоставление Агентству рекомендаций о приостановке и/или аннулировании действия торговой лицензии на основании заявки владельца торговой лицензии;

рассмотрение других вопросов, связанных с качеством, безопасностью и эффективностью лекарственных средств, и предоставление соответствующих рекомендаций Агентству.

2. Для выполнения возложенных на нее обязанностей Комиссия имеет право:

получать от структурных подразделений Агентства ведомости и заключения, необходимые для принятия Комиссией решений;

приглашать и заслушивать на своих заседаниях всех членов Комиссии, сотрудников Агентства, экспертов, заявителей/владельцев торговых лицензий по вопросам, относящимся к компетенции Комиссии, для принятия решений.

III. Состав и порядок работы Комиссии

1. Комиссия должна включать достаточное количество лиц, которые имеют необходимый опыт и обладают соответствующей квалификацией для оценки соблюдения проведения процедур государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств в Грузии и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных средств. Количественный состав членов Комиссии не регламентируется.

2. В состав Комиссии входят ее председатель, заместитель председателя, докладчик(и), секретарь и члены Комиссии.

Членами Комиссии могут быть сотрудники Агентства, эксперты, привлекаемые Агентством, а также специалисты в сфере обращения лекарственных средств в Грузии других государственных органов (по их согласию).

3. Комиссия создается и ликвидируется приказом (индивидуальным административно-правовым актом) Агентства. Персональный состав Комиссии утверждается приказом (индивидуальным административно-правовым актом) Агентства.

Изменение и ротация членов Комиссии проводится не чаще одного раза в год. В случае выхода или исключения из состава Комиссии в течение года одного или нескольких ее членов проводится внеочередное утверждение ее состава.

4. Возглавляет Комиссию председатель, который назначается приказом (индивидуальным административно-правовым актом) Агентства.

Председатель Комиссии:

открывает, ведет и закрывает заседание Комиссии;

оглашает повестку дня заседания Комиссии, объявляет докладчика по каждому вопросу повестки дня и предоставляет ему слово;

уведомляет об окончании рассмотрения Комиссией вопроса, ставит его на голосование и объявляет результат голосования;

организовывает работу Комиссии, распределяет обязанности между ее членами;

принимает меры к поддержанию порядка на заседании;

осуществляет другие действия для обеспечения работы Комиссии.

В случае отсутствия председателя Комиссии его обязанности выполняет его заместитель.

5. Заместитель председателя и секретарь Комиссии избираются на первом заседании Комиссии из числа ее членов открытым голосованием простого большинства голосов.

6. Секретарь Комиссии:

формирует повестку дня заседаний Комиссии по мере поступления вопросов и материалов, которые относятся к компетенции Комиссии и требуют рассмотрения Комиссией;

своевременно уведомляет членов Комиссии о времени и месте проведения заседаний;

обеспечивает членов Комиссии материалами, необходимыми для рассмотрения членами Комиссии вопросов повестки дня;

формирует списки лиц, допущенных к участию в заседаниях Комиссии, согласовывает их с председателем Комиссии, и уведомляет этих лиц о заседании Комиссии;

обеспечивает оформление протоколов заседаний Комиссии;

осуществляет по поручению председателя Комиссии другие обязанности, касающиеся обеспечения работы Комиссии и утверждения принятых Комиссией решений.

В случае отсутствия председателя Комиссии его обязанности выполняет другой член Комиссии, назначенный для этих целей председателем Комиссии.

7. Формой работы Комиссии являются заседания, которые проводятся не реже двух раз в месяц.

Заседания Комиссии не могут организовываться и проводиться без согласия председателя Комиссии, а в случае отсутствия председателя Комиссии – заместителя председателя Комиссии, и являются правомочными при участии кворума, составляющего две третьих членов Комиссии.

Для решения срочных вопросов председатель Комиссии имеет право созвать ее внеочередное заседание, о чем члены Комиссии должны быть уведомлены секретарем Комиссии не позже, чем за 3 часа до начала заседания.

8. Заседания Комиссии проводятся согласно повестке дня. Повестка дня заседания Комиссии утверждается председателем Комиссии не позже чем за 3 дня до дня заседания Комиссии.

Члены Комиссии должны быть ознакомлены секретарем Комиссии с повесткой дня заседания не позже, чем за 2 дня до начала заседания.

Изменения или дополнения перечня вопросов, регламентированных повесткой дня работы Комиссии, осуществляются членами Комиссии путем открытого голосования на основании предложения любого члена Комиссии или председателя Комиссии.

9. Процедура рассмотрения вопроса на заседании Комиссии включает:

доклад докладчика по экспертным вопросам, указанным в части 1 раздела II данного Положения;

вопросы докладчику и ответы на них;

доклад содокладчика о соблюдении требований, предусмотренных Порядком государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные

средства, а также порядком экспертизы лекарственных средств, утвержденным данным постановлением Правительства Грузии;

вопросы содокладчику и ответы на них;

объявление председателем Комиссии о прекращении обсуждения, уточнение и объявление Председателем окончательного решения Комиссии, постановка окончательного решения Комиссии на голосование.

10. Рассмотрение каждого вопроса на заседании Комиссии должно заканчиваться принятием соответствующего решения.

Решение Комиссии принимаются открытым голосованием простым большинством голосов ее членов, присутствующих на заседании. При равном количестве голосов голос председателя является решающим.

Решение Комиссии оформляется протоколом, который подписывают председатель и секретарь Комиссии.

11. Комиссия осуществляет постоянный контроль за выполнением своих решений, обобщает материалы и рассматривает их на своих заседаниях.

Контроль за выполнением решений Комиссии возлагается на заместителя председателя Комиссии.

12. Все члены Комиссии ежегодно должны подавать:

декларацию об отсутствии конфликта интересов и заинтересованности по форме, утвержденной приказом Агентства;

декларацию о соблюдении конфиденциальности информации, которая становится им известной при работе Комиссии.

13. Члены Комиссии и лица, приглашенные к участию в ее заседании, обязаны:

обеспечивать защиту конфиденциальной информации, которая стала им известна в связи с участием в работе Комиссии, от разглашения и недобросовестного использования;

не допускать ознакомления с такой информацией третьих лиц, снятия копий с информационных материалов на бумажных, электронных носителях без письменного согласия владельца такой информации или в других случаях, предусмотренных законодательством Грузии.

14. Председатель Комиссии от лица Комиссии вносит предложения относительно изменений и дополнений в Положение, стандартные операционные процедуры и другие документы, касающиеся деятельности Комиссии, вносит предложения по составу Комиссии и обеспечивает своевременную ротацию ее членов.

15. Организационное сопровождение работы Комиссии возлагается на соответствующее структурное подразделение Агентства.

УТВЕРЖДЕНО

постановлением Правительства Грузии
от _____ 2015 года № _____

ПОРЯДОК

**государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и
внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные
средства, а также порядок экспертизы лекарственных средств**

Раздел I. Общие положения

Статья 1. Предмет и цель Порядка

1. Данный Порядок разработан в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах» и устанавливает механизм проведения государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств в

Грузии, внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядок экспертизы лекарственных средств.

Статья 2. Разъяснение терминов

Термины, используемые в данном Порядке, имеют следующее значение:

Агентство – компетентная служба, входящая в сферу управления Министерства труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии и осуществляющая в соответствии с данным Порядком государственную регистрацию, перерегистрацию лекарственных средств в Грузии и внесение изменений в регистрационные досье на лекарственные средства;

антропософическое лекарственное средство (*anthroposophic medicinal product*) – лекарственное средство, разработанное в соответствии с принципами антропософического понимания человека, животного, вещества и природы, предназначенное для применения согласно этим принципам и действующие вещества которого получены в соответствии с методами изготовления гомеопатических лекарственных средств, или в соответствии с антропософическими методами изготовления, описанными в фармакопеях, используемых в Грузии для гомеопатических лекарственных средств, или в соответствии со специфическими антропософическими методами изготовления.

Основными принципами антропософического понимания человека являются оценка человека с позиций тела, души и духа и рассмотрение заболевания человека не как нарушения, обусловленного внешними факторами, а как проявление внутренней дисгармонии человека, лечение которой проводят только с помощью природных (изготовленных из минералов или металлов, а также продуктов растительного или животного происхождения) лекарственных средств;

биологическое действующее вещество (*biological active substance*) – полученное или извлеченное из биологического источника вещество, характеристики и качество которого определяются необходимой комбинацией физико-химических и биологических методов контроля (анализа), описанием технологического процесса и контроля этого процесса;

биофармацевтическая система классификации (БСК) (*biopharmaceutics classification system (BCS)*) – научная система классификации действующих веществ на основании их растворимости в водных растворах и степени полной абсорбции или степени кишечной проницаемости;

газ (*gas*) – вещество или смесь веществ, которое является полностью газообразным при давлении 1.013 бара и температуре 20°C или давление пара которого превышает 3 бара при температуре 50°C;

гибридное лекарственное средство (*hybrid medicinal product*) – лекарственное средство, которое не подпадает под определение генерического лекарственного средства; или биоэквивалентность которого референтному лекарственному средству не может быть доказана путем исследований биодоступности (например, для новых лекарственных средств с супрабиодоступностью); или действующее вещество, терапевтические показания, доза, лекарственная форма или путь введения которого изменены по сравнению с референтным лекарственным средством;

государственная перерегистрация лекарственного средства – процедура, которая проводится согласно требованиям законодательства Грузии и данного Порядка с целью продления срока, в течение которого лекарственное средство разрешается к размещению на рынке Грузии для применения потребителями;

заключение о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство – документ, содержащий обобщенный результат экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, составленный и подписанный экспертом(ами), проводившим(и) экспертизу, с рекомендациями о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство в течение срока действия торговой лицензии или отказе в таковом;

заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства – документ, содержащий обобщенный результат экспертизы лекарственного средства, составленный и подписанный экспертом(ами), проводившим(и) экспертизу, с рекомендациями о государственной регистрации в Грузии лекарственного средства или отказе в таковой;

заключение о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства – документ, содержащий обобщенный результат экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство, составленный и подписанный экспертом(ами), проводившим(и) экспертизу, с рекомендациями о государственной перерегистрации лекарственного средства в Грузии или отказе в таковой;

исследование биоэквивалентности (*bioequivalence study*) – исследование, которое определяет эквивалентность между лекарственным средством, являющимся предметом заявки о проведении соответствующей регистрационной процедуры, и референтным лекарственным средством при использовании исследований *in vivo* и/или *in vitro*;

исследование эквивалентности *in vitro* (*in vitro equivalence test*) – комплексные исследования, основанные на сравнении профилей растворимости лекарственного средства, являющегося предметом заявки о проведении соответствующей регистрационной процедуры, и референтного лекарственного средства в трех средах со значениями pH 1,2, pH 4,5 и pH 6,8;

исходное сырье (*raw material*) – исходные материалы, реагенты и растворители, используемые для производства промежуточных продуктов или действующих веществ.

К исходному сырью также относятся вещества, используемые для производства или извлечения действующего(их) вещества(в), но из которых это действующее вещество напрямую не получают, а именно: реагенты, питательные среды, эмбриональная телячья сыворотка, добавки и буферные растворы, применяемые в хроматографии и другие;

исходные материалы (*starting materials*) – материалы, из которых производятся или экстрагируются действующие вещества;

исходные материалы для биологических лекарственных средств (*starting materials for biological medicinal products*) – вещества биологического происхождения, например, микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человеческого или животного происхождения, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нереккомбинантные клеточные субстраты, включая первичные клетки);

комбинированная вакцина (*combined vaccine*) – вакцина, содержащая, как минимум, два разных антигена, предназначенных для профилактики одного или нескольких инфекционных заболеваний. Число антигенов, содержащихся в вакцине, отвечает числу действующих веществ;

комбинированное лекарственное средство прогрессивной терапии (*combined advanced therapy medicinal product*) – лекарственное средство прогрессивной терапии, отвечающее таким критериям:

содержит одно или более медицинских изделий или одно или более активных имплантируемых медицинских изделий, являющихся неотъемлемой частью лекарственного средства, и

его клеточная или тканевая часть содержит жизнеспособные клетки или ткани, или

его клеточная или тканевая часть, содержащая нежизнеспособные клетки или ткани, отвечает за функцию тела человека, считающейся первичной для данного медицинского изделия;

критерий приемлемости (*acceptance criteria, limit*) – числовые границы (пределы), диапазоны (интервалы) или другие единицы измерения, приемлемые для принятия результатов процедур контроля (анализа);

мастер-файл на вакцинный антиген (ВАМФ) (*vaccine antigen master file (VAMF)*) – отдельная часть регистрационного досье на вакцину, которая содержит всю значимую информацию о биологическом, фармацевтическом и химическом характере каждого из действующих веществ (антигенов) лекарственного средства. ВАМФ может быть общим документом для одной и более моновалентных и/или комбинированных вакцин одного и того же заявителя/владельца торговой лицензии;

мастер-файл на плазму (ПМФ) (*plasma master file (PMF)*) – документ, который не является частью регистрационного досье на лекарственное средство и содержит всю подробную информацию о характеристиках цельной плазмы человека, используемой в качестве исходного материала и/или сырья для производства субфракций/промежуточных фракций, компонентов вспомогательных и действующих веществ, являющихся частью лекарственного средства или медицинского изделия, содержащего производные человеческой крови или человеческой плазмы;

материалы (*materials*) – исходное сырье, вспомогательные средства (вещества), промежуточные продукты, действующие вещества, материалы для упаковки и маркировки;

медицинский газ (*medicinal gas*) – газ или смесь газов, используемый для медицинского применения, который согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» подпадает под определение лекарственного средства;

Министерство – Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии;

моновалентная вакцина (*monovalent vaccine*) – вакцина, содержащая один антиген, предназначенный для профилактики одного инфекционного заболевания;

новое действующее вещество лекарственного средства (*new active substance of the medicinal product*) – химическое, биологическое или радиофармацевтическое действующее вещество, включающее:

химическое, биологическое или радиофармацевтическое вещество, которое ранее не являлось действующим веществом лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе и/или Грузии;

химическое вещество, являющееся изомером, смесью изомеров, комплексом или производным (дериватом), или солью химического вещества лекарственного средства, ранее зарегистрированного в Европейском Союзе

и/или Грузии, и значительно отличающееся по характеристикам эффективности и безопасности от химического вещества ранее зарегистрированного лекарственного средства;

биологическое вещество, молекулярная структура, природа (происхождение) источника получения или производственный процесс получения которого отличается от биологического вещества лекарственного средства, ранее зарегистрированного в Европейском Союзе и/или Грузии;

радиофармацевтическое вещество, являющееся радионуклидом или лигандом, которое ранее не являлось действующим веществом лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе и/или Грузии, или новый механизм соединения молекулы и радионуклида, которое ранее не являлось действующим веществом лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе и/или Грузии;

нормативный документ по контролю качества лекарственного средства – документ, который содержит данные модуля 3 регистрационного досье на лекарственное средство, касающиеся качественного и количественного состава лекарственного средства, спецификации на лекарственное средство, описания выполнения процедур контроля качества лекарственного средства по показателям спецификации, упаковки лекарственного средства, условий его хранения и срока годности;

опубликованная научная литература (*published scientific literature*) – литература, текст которой общедоступен и опубликован в научном источнике, в частности в специализированном научном издании;

пропись – информация о составе и применении лекарственного средства;

процедура биовейвер на основании БСК (*BCS-based biowaiver*) – процедура проведения исследований эквивалентности *in vitro* на основании БСК для подтверждения эквивалентности лекарственного средства, являющегося предметом заявки о проведении соответствующей регистрационной процедуры, референтному лекарственному средству системного действия в твердой дозированной форме для орального применения с немедленным высвобождением, без проведения исследований *in vivo*;

регистрационная процедура – процедура государственной регистрации лекарственного средства, государственной перерегистрации лекарственного средства, внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство, которые проводятся Агентством согласно данному Порядку;

регистрационный номер – кодовая отметка, которая присваивается лекарственному средству при государственной регистрации и сохраняется за

ним неизменной в течение всего периода размещения лекарственного средства на рынке Грузии;

соотношение растительная субстанция/растительный препарат (*drug extract ratio (DER)*) – соотношение между количеством растительной субстанции, используемой в производстве растительного препарата, и количеством полученного растительного препарата. Фактический диапазон чисел, указанный перед двоеточием, является относительной величиной растительной субстанции; число, указанное после двоеточия является относительной величиной полученного растительного препарата;

эксперт, привлекаемый Агентством – физическое лицо, аттестованное Агентством на право проведения экспертизы в сфере обращения лекарственных средств в установленном законодательством Грузии порядке;

эксперт (независимый) заявителя/владельца торговой лицензии – физическое лицо, имеющее соответствующий уровень квалификации и специальные знания, которое привлекалось заявителем/владельцем торговой лицензии для проведения независимой оценки регистрационного досье на лекарственное средство, и отвечающее за достоверность и полноту проведенного анализа, обоснованность рекомендаций согласно заданию заявителя/владельца торговой лицензии на проведение экспертизы. Независимым экспертом не может быть автор, исследователь лекарственного средства, лицо, связанное с Агентством и/или Министерством.

Другие термины, используемые в данном Порядке, имеют значение, приведенное в Законе Грузии «О лекарственных средствах» и других нормативно-правовых актах Грузии.

Раздел II. Государственная регистрация лекарственного средства и его экспертиза при государственной регистрации

Статья 3. Порядок государственной регистрации лекарственного средства и его экспертизы

1. Государственная регистрация лекарственного средства и его экспертиза включает в себя следующие этапы:

а) подача заявки о государственной регистрации лекарственного средства – согласно статье 4 данного Порядка;

б) экспертиза заявки о государственной регистрации лекарственного средства с целью квалификации типа заявки – согласно статье 4 данного Порядка;

в) экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство с целью составления заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства – согласно статьям 5, 6 данного Порядка;

г) проведение контроля качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье на лекарственное средство, – в порядке, установленном законодательством Грузии;

д) проверка (инспекция) производства лекарственного средства на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье, – в случаях, предусмотренных частью 4 статьи 6 данного Порядка, и в порядке, установленном законодательством Грузии;

е) проверка (инспекция) производства лекарственного средства на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) и в порядке, установленном законодательством Грузии;

ж) принятие Агентством решения о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой – согласно статье 7 данного Порядка;

з) выдача торговой лицензии на лекарственное средство – согласно статье 77 данного Порядка.

2. Экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство состоит из:

предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство с целью проверки комплектности регистрационного досье согласно типу заявки о государственной регистрации и требованиям данного Порядка, порядок проведения которой установлен в статье 5 данного Порядка;

специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство с целью составления заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, порядок проведения которой установлен в статье 6 данного Порядка.

Статья 4. Подача заявки о государственной регистрации лекарственного средства и ее экспертиза

1. Для проведения государственной регистрации лекарственного средства заявитель подает в Агентство заявку, тип которой предварительно квалифицирован согласно части 2 данной статьи Порядка.

Заявка о государственной регистрации лекарственного средства подается по форме, приведенной в приложении 1 к данному Порядку.

В случае государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства или антропософического лекарственного средства, которое производится в соответствии с методами изготовления гомеопатических лекарственных средств, заявка подается по форме, приведенной в приложении 2 к данному Порядку.

В случае государственной регистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, заявка подается по форме, приведенной в приложении 3 к данному Порядку.

К заявке о государственной регистрации лекарственного средства прилагается заключение Агентства о результатах квалификации типа заявки и копия квитанции об уплате регистрационного сбора в порядке и размерах, установленных Законом Грузии «О регистрационном сборе».

Сбор и обработка персональных данных, содержащихся в заявке о государственной регистрации лекарственного средства, осуществляются согласно требованиям Закона Грузии «О защите персональных данных».

2. подаче заявки о государственной регистрации лекарственного средства в Агентство предшествует этап экспертизы заявки с целью квалификации ее типа и определения принадлежности лекарственного средства к лекарственным средствам, запрещенным к применению в Грузии.

Для проведения экспертизы заявки о государственной регистрации лекарственного средства с целью квалификации ее типа и определения принадлежности лекарственного средства к лекарственным средствам, запрещенным к применению в Грузии, заявитель подает ее проект в Агентство, к которому прилагает:

- проект краткой характеристики лекарственного средства;

- обоснование выбранного заявителем типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства;

- информация о силе действия, лекарственной форме, размере упаковки лекарственного средства;

- данные о референтном лекарственном средстве, которое использовалось в соответствующих сравнительных исследованиях, – в случае регистрации генерического лекарственного средства, гибридного лекарственного средства, подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра);

- информация о присвоении лекарственному средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) – в случае регистрации орфанного лекарственного средства (препарата-сироты);

- обоснование категории отпуска лекарственного средства (составленное заявителем в произвольной форме);

- обоснование торгового названия лекарственного средства (составленное заявителем в произвольной форме);

- данные о возможных рисках для окружающей среды, связанных с высвобождением генетически модифицированных организмов (далее – ГМО) или лекарственных средств, содержащих ГМО.

По результатам экспертизы проекта заявки и прилагаемых к нему данных и материалов Агентство в срок, не превышающий 20 рабочих дней, квалифицирует тип заявки о государственной регистрации лекарственного средства и направляет соответствующее заключение заявителю.

3. С момента получения заявки о государственной регистрации лекарственного средства, тип которой квалифицирован согласно части 2 данной статьи Порядка, Агентство в срок, не превышающий 20 рабочих дней, заключает с заявителем договор о проведении экспертизы регистрационного

досье на лекарственное средство. В договоре должны быть установлены, в частности, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство и обязательство ее оплаты заявителем в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения договора.

4. Регистрационное досье на лекарственное средство должно быть подано заявителем в Агентство после оплаты стоимости экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство, но в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении соответствующей экспертизы.

5. Если заявитель в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство, не оплачивает ее проведение и/или не подает в Агентство регистрационное досье на лекарственное средство, Агентство уведомляет заявителя о невозможности проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство по этим основаниям.

В этом случае заявка о государственной регистрации лекарственного средства остается без рассмотрения и регистрационный сбор заявителю не возвращается.

6. Если заявка о государственной регистрации лекарственного средства остается без рассмотрения по основаниям, указанным в абзаце первом части 5 данной статьи Порядка, заявитель может повторно подать новую заявку в Агентство в порядке, установленном данной статьей Порядка.

При этом этап экспертизы заявки о государственной регистрации лекарственного средства с целью квалификации ее типа и определения принадлежности лекарственного средства к лекарственным средствам, запрещенным к применению в Грузии, предусмотренный частью 2 данной статьи Порядка, заявитель повторно не проходит при условии, что заявка и прилагающиеся к ней документы соответствуют поданным ранее.

Вновь поданная заявка о государственной регистрации лекарственного средства остается без рассмотрения, если она не соответствует поданной ранее заявке, тип которой квалифицирован Агентством согласно части 2 данной статьи Порядка.

Статья 5. Порядок проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство

1. Предварительная экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство проводится экспертами Агентства с целью проверки комплектности регистрационного досье согласно типу заявки о государственной регистрации и требованиям данного Порядка.

2. Если по результатам предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство установлено, что оно не соответствует типу заявки о государственной регистрации и/или подано не в полном объеме, Агентство уведомляет об этом заявителя и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Заявитель должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 20 рабочих дней или письмо (однократно) с обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации. Срок, необходимый для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, должен составлять не более 45 рабочих дней.

Обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, не может быть проведение исследований/испытаний лекарственного средства, результаты которых должны быть представлены в регистрационном досье на лекарственное средство.

Срок, необходимый для подготовки и представления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство.

3. Если заявитель не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные заявителем данные и/или информация не обеспечивают соответствия регистрационного досье типу заявки о государственной регистрации и/или установленным данным Порядком требованиям, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной регистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует заявителя.

Решение Агентства об отказе в государственной регистрации лекарственного средства может быть обжаловано заявителем в установленном законодательством Грузии порядке.

4. В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной регистрации лекарственного средства регистрационный сбор, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство и регистрационное досье на лекарственное средство заявителю не возвращаются.

5. Если по результатам предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство установлено его соответствие типу заявки о государственной регистрации и требованиям данного Порядка, регистрационное досье подлежит специализированной экспертизе, о чем Агентство уведомляет заявителя.

Статья 6. Порядок проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство

1. Специализированная экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство проводится с целью составления заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, а также предоставления экспертами, проводившими такую экспертизу, рекомендаций Агентству о регистрации лекарственного средства или отказе в таковой.

Специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство проводят эксперты Агентства и/или эксперты, привлекаемые Агентством.

2. Во время проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство проводится:

а) проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP), за исключением случаев, предусмотренных частью 3 данной статьи Порядка;

б) проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство, в случаях, предусмотренных частью 4 данной статьи Порядка;

в) государственный контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье.

3. Проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) проводится согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» и в порядке, установленном законодательством Грузии.

Проверка (инспекция) производства лекарственного средства может не проводиться по одному из следующих оснований:

производственный участок, осуществляющий выпуск серии лекарственного средства, находится в стране, которая включена в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, и компетентным органом любой страны, включенной в такой перечень, подтверждено соответствие производственного участка требованиям правил надлежащего производства (GMP). При этом лекарственное средство должно быть зарегистрировано в одной из стран, включенных в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии;

соответствие производственного участка требованиям правил надлежащего производства (GMP), принятым в Грузии, подтверждено Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

4. Проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье, проводится, если экспертом при проведении специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство определена необходимость проведения проверки того, что производитель лекарственного средства может производить лекарственное средство и/или проводить контроль его качества согласно данным и документам, указанным в регистрационном досье.

Проверка (инспекция) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство, проводится в порядке, установленном законодательством Грузии.

5. Государственный контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, представленных в регистрационном досье на лекарственное средство, проводится в порядке, установленном статьей 78 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

6. Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней с момента начала специализированной экспертизы, определяет необходимость проведения проверки (инспекции) производства лекарственного средства, поданного для государственной регистрации, на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) и на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство, а также определяет форму проведения государственного контроля качества лекарственного средства, о чем письменно уведомляет заявителя.

Результаты проверки (инспекции) производства лекарственного средства и государственного контроля качества лекарственного средства должны быть представлены заявителем экспертам, проводившим специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство, не позже, чем за 15 рабочих дней до дня окончания такой экспертизы.

Если заявитель в сроки, указанные в абзаце втором данной части данной статьи Порядка, не подает результаты проверки (инспекции) производства лекарственного средства и государственного контроля качества лекарственного средства, а также если представленные заявителем результаты являются отрицательными, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной регистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует заявителя.

Решение Агентства об отказе в государственной регистрации лекарственного средства может быть обжаловано заявителем в установленном законодательством Грузии порядке.

7. Во время проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство каждый эксперт, проводивший такую экспертизу, может двукратно запросить у заявителя необходимые данные и/или информацию, касающиеся эффективности, безопасности и качества лекарственного средства, со ссылкой на номера разделов, статей, частей, пунктов данного Порядка. При этом формирование экспертом новых запросов по материалам, которые уже были у него на рассмотрении, не допускается, кроме случаев, когда в ответ на запрос эксперта данные и/или информация представлены заявителем в Агентство не в полном объеме.

Запрос экспертов о предоставлении данных и/или информации не может включать в себя предоставление результатов проверки (инспекции) производства лекарственного средства и государственного контроля качества лекарственного средства, которые предусмотрены абзацем 3 части 2 статьи 5 данного Порядка и проводятся в рамках экспертизы лекарственного средства.

Срок, необходимый заявителю для подготовки и представления данных и/или информации по запросу экспертов, не входит в срок проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство.

Если заявитель в течение 90 рабочих дней после каждого из запросов эксперта о необходимости предоставления данных и/или информации не подает их в Агентство, или подает их в неполном объеме, или не обосновывает (однократно по каждому из запросов эксперта) продление срока подачи таких данных и/или информации, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной регистрации лекарственного средства.

Обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, не может быть проведение исследований/испытаний лекарственного средства, результаты которых должны быть представлены в регистрационном досье на лекарственное средство.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует заявителя.

Решение Агентства об отказе в государственной регистрации лекарственного средства может быть обжаловано заявителем в установленном законодательством Грузии порядке.

8. В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной регистрации лекарственного средства регистрационный сбор, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство и регистрационное досье на лекарственное средство заявителю не возвращаются.

9. По результатам специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство, контроля качества лекарственного средства и

проверки (инспекции) производства лекарственного средства на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP) и/или содержанию регистрационного досье на лекарственное средство, эксперты, проводившие такую экспертизу, составляют заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, в котором рекомендуют лекарственное средство к государственной регистрации.

Форма заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства утверждается приказом Агентства.

К заключению об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства прилагаются:

рекомендованный к утверждению проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку;

рекомендованный к утверждению проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра;

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку;

нормативный документ по контролю качества лекарственного средства, основанный на спецификации и методах контроля качества лекарственного средства, содержащихся в регистрационном досье, по форме, приведенной в приложении 6 к данному Порядку;

результаты государственного контроля качества лекарственного средства, проведенного в аттестованной Агентством лабораторией.

Заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства подписывается экспертами, проводившими специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство.

10. Если по результатам специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство установлено одно или несколько оснований, предусмотренных частью 38 статьи 13 Закона Грузии «О лекарственных средствах», эксперт(ы), проводивший(ие) специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство, в своем заключении об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства рекомендует(ют) Агентству отказать в государственной регистрации такого лекарственного средства.

11. Агентство в течение 5 рабочих дней с момента завершения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство информирует об этом заявителя. Датой завершения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство является дата подписания экспертами, проводившими такую экспертизу, заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, указанного в части 9 данной статьи Порядка.

12. В случаях, изложенных в части 1 статьи 60 данного Порядка, лекарственное средство может быть рекомендовано к государственной регистрации при условии соблюдения заявителем всех обязательств, предусмотренных частью 2 статьи 60 данного Порядка.

Статья 7. Порядок и сроки принятия решения о государственной регистрации лекарственного средства

1. Заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства рассматривается комиссией по регистрации лекарственных средств, созданной при Агентстве (далее – Комиссия) в срок, не превышающий 15 рабочих дней после завершения специализированной экспертизы.

По результатам рассмотрения заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства Комиссия в срок, не превышающий 3 рабочих дня, представляет Агентству свои рекомендации о регистрации лекарственного средства или отказе в таковой.

Комиссия осуществляет свою деятельность на основании положения, утвержденного данным Постановлением.

2. Агентство на основании заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства и с учетом рекомендаций Комиссии принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой.

Решением Агентства о государственной регистрации лекарственного средства утверждается краткая характеристика лекарственного средства, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки, а также лекарственному средству присваивается регистрационный номер, который вносится в ведомственный реестр зарегистрированных лекарственных средств Грузии.

3. Решение о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой принимается Агентством в месячный срок с момента завершения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство.

Статья 8. Порядок государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре

1. Государственная регистрация лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, включает в себя следующие этапы:

а) подача заявки о государственной регистрации лекарственного средства – согласно части 2 данной статьи Порядка;

б) оценка заявки о государственной регистрации лекарственного средства с целью проверки соответствия требованиям приложения 1 к данному Порядку – согласно части 4 данной статьи Порядка;

в) оценка комплектности регистрационного досье на лекарственное средство на соответствие требованиям данного Порядка – согласно части 8 данной статьи Порядка;

г) оценка текстов краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша и текста маркировки упаковки на предмет их соответствия требованиям, установленным данным Порядком, регистрационному досье на лекарственное средство и оценочному отчету, составленному по результатам экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство Комитетом по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства (далее – ЕМА), на основании которого было принято решение о регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре (далее – оценочный отчет Комитета по лекарственным средствам для человека ЕМА), – согласно части 9 данной статьи Порядка;

д) принятие Агентством решения о государственной регистрации лекарственного средства или отказе в таковой – согласно статье 7 данного Порядка;

е) выдача торговой лицензии на лекарственное средство – согласно статье 77 данного Порядка.

2. Для проведения государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, заявитель подает в Агентство заявку о государственной регистрации лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 1 к данному Порядку, и копию квитанции об уплате регистрационного сбора в порядке и размерах, установленных Законом Грузии «О регистрационном сборе».

Сбор и обработка персональных данных, содержащихся в заявке о государственной регистрации лекарственного средства, осуществляются согласно требованиям Закона Грузии «О защите персональных данных».

3. С момента получения заявки о государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, Агентство в срок, не превышающий 20 рабочих дней, заключает с заявителем договор о проведении оценки регистрационного досье на лекарственное средство. В договоре должны быть установлены, в частности, стоимость оценки регистрационного досье на лекарственное средство и обязательство ее оплаты заявителем в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения договора.

4. С момента получения заявки о государственной регистрации лекарственного средства Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней, проводит оценку заявки с целью проверки соответствия приложению 1 к

данному Порядку.

Если по результатам оценки заявки установлено ее соответствие требованиям приложения 1 к данному Порядку, регистрационное досье на лекарственное средство подлежит проверке его комплектности согласно части 8 данной статьи Порядка, о чем Агентство уведомляет заявителя.

Если по результатам оценки заявки установлено ее несоответствие требованиям приложения 1 к данному Порядку, Агентство уведомляет об этом заявителя и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Заявитель должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 15 рабочих дней. Срок, необходимый для подготовки и представления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения оценки заявки о государственной регистрации лекарственного средства.

Если заявитель не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные заявителем в Агентство данные и/или информация не обеспечивают соответствия заявки о государственной регистрации лекарственного средства требованиям приложения 1 к данному Порядку, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной регистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует заявителя.

Решение Агентства об отказе в государственной регистрации лекарственного средства может быть обжаловано заявителем в установленном законодательством Грузии порядке.

В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной регистрации лекарственного средства регистрационный сбор заявителю не возвращается.

5. Регистрационное досье на лекарственное средство вместе с оценочным отчетом Комитета по лекарственным средствам для человека ЕМА на данное лекарственное средство, должны быть поданы заявителем в Агентство после оплаты стоимости оценки регистрационного досье на лекарственное средство, но в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении соответствующей оценки.

6. Если заявитель в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении оценки регистрационного досье на лекарственное средство, не оплачивает ее проведение и/или не подает регистрационное досье на лекарственное средство вместе с оценочным отчетом Комитета по лекарственным средствам для человека ЕМА на данное

лекарственное средство, Агентство уведомляет заявителя о невозможности проведения соответствующей оценки по этим основаниям.

В этом случае заявка о государственной регистрации лекарственного средства остается без рассмотрения и регистрационный сбор заявителю не возвращается.

7. Если Агентство по основанию, указанному в абзаце пятом части 4 данной статьи Порядка, принимает решение об отказе в государственной регистрации лекарственного средства, или если заявка о государственной регистрации лекарственного средства остается без рассмотрения по основанию, указанному в абзаце первом части 6 данной статьи Порядка, заявитель может повторно подать новую заявку в Агентство в порядке, установленном частью 2 данной статьи Порядка.

8. Проверка комплектности регистрационного досье на лекарственное средство на соответствие требованиям данного Порядка проводится экспертами Агентства в порядке, установленном в статье 5 данного Порядка.

Если по результатам проверки комплектности регистрационного досье на лекарственное средство установлено его соответствие требованиям данного Порядка, оно подлежит оценке в соответствии с частью 9 данной статьи Порядка, о чем Агентство уведомляет заявителя.

9. Оценка текстов краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша и текста маркировки упаковки проводится с целью проверки их соответствия требованиям, установленным данным Порядком, регистрационному досье на лекарственное средство и оценочному отчету Комитета по лекарственным средствам для человека ЕМА на данное лекарственное средство (далее – оценка материалов на лекарственное средство).

Оценку материалов на лекарственное средство проводят эксперты Агентства и/или эксперты, привлекаемые Агентством.

Контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля его качества, заявленных в регистрационном досье на лекарственное средство, проверка (инспекция) производства лекарственного средства на соответствие информации, содержащейся в регистрационном досье на лекарственное средство, а также проверка (инспекция) производства лекарственного средства на соответствие требованиям правил надлежащего производства (GMP), при государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, не проводятся.

10. По результатам оценки материалов на лекарственное средство эксперты, проводившие такую оценку, составляют заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, в котором рекомендуют лекарственное средство к государственной регистрации.

К заключению об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства прилагается:

рекомендованный к утверждению проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку;

рекомендованный к утверждению проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра;

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку;

нормативный документ по контролю качества лекарственного средства, основанный на спецификации и методах контроля качества лекарственного средства, содержащихся в регистрационном досье, по форме, приведенной в приложении 6 к данному Порядку.

Заключение об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства подписывается экспертами, проводившими оценку материалов на лекарственное средство.

11. Если по результатам оценки материалов на лекарственное средство установлено одно или несколько оснований, предусмотренных частью 8 статьи 17 Закона Грузии «О лекарственных средствах», эксперт(ы), проводивший(е) такую оценку, в своем заключении об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства рекомендует(ют) Агентству отказать в государственной регистрации такого лекарственного средства.

12. Агентство в течение 5 рабочих дней с момента завершения оценки материалов на лекарственное средство информирует об этом заявителя. Датой завершения оценки материалов на лекарственное средство является дата подписания экспертами, проводившими такую оценку, заключения об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства, указанного в части 10 данной статьи Порядка.

13. Агентство принимает решение о государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, или отказе в таковой в порядке и в сроки, установленные статьей 7 данного Порядка.

В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной регистрации лекарственного средства регистрационный сбор, стоимость оценки материалов на лекарственное средство и материалы на лекарственное средство заявителю не возвращаются

14. Выдача торговой лицензии на лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре, проводится в порядке, установленном в статье 77 данного Порядка.

Раздел III. Государственная перерегистрация лекарственного средства и экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации

Статья 9. Этапы государственной перерегистрации лекарственного средства и экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации

1. Государственная перерегистрация лекарственного средства и экспертиза регистрационного досье, представленного с целью государственной перерегистрации лекарственного средства, включает в себя следующие этапы:

а) подача заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства – согласно статье 10 данного Порядка;

б) экспертиза заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства на предмет соответствия данным ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств Грузии и требованиям приложения 7 к данному Порядку, – согласно статье 10 данного Порядка;

в) экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации – согласно статьям 11, 12 данного Порядка;

г) принятие Агентством решения о государственной перерегистрации лекарственного средства или отказе в таковой – согласно статье 13 данного Порядка;

д) выдача торговой лицензии на лекарственное средство – согласно статье 77 данного Порядка.

2. Экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации состоит из:

предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации с целью проверки комплектности регистрационного досье согласно требованиям раздела X данного Порядка, порядок проведения которой установлен в статье 11 данного Порядка;

специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации с целью подтверждения качества, безопасности и эффективности лекарственного средства и оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства, порядок проведения которой установлен в статье 12 данного Порядка.

Статья 10. подача заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства и ее экспертиза

1. Для проведения государственной перерегистрации лекарственного средства владелец торговой лицензии подает в Агентство заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 7 к данному Порядку.

К заявке о государственной перерегистрации лекарственного средства прилагается копия квитанции об уплате регистрационного сбора в порядке и размерах, установленных Законом Грузии «О регистрационном сборе».

Заявка о государственной перерегистрации лекарственного средства должна подаваться владельцем торговой лицензии не позднее, чем за 9 месяцев до истечения срока действия торговой лицензии. Если владелец торговой лицензии подает заявку после указанного срока, лекарственное средство подлежит государственной регистрации согласно разделу II данного Порядка.

Сбор и обработка персональных данных, содержащихся в заявке о государственной перерегистрации лекарственного средства, осуществляются согласно требованиям Закона Грузии «О защите персональных данных».

2. С момента получения заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней, заключает с владельцем торговой лицензии договор о проведении экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации. В договоре должны быть установлены, в частности, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации и обязательство ее оплаты владельцем торговой лицензии в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения договора.

3. С момента получения заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней, проводит экспертизу заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства на предмет соответствия данным ведомственного реестра зарегистрированных лекарственных средств Грузии и требованиям приложения 7 к данному Порядку.

Если по результатам экспертизы заявки установлено ее соответствие требованиям приложения 7 к данному Порядку, регистрационное досье на лекарственное средство подлежит предварительной экспертизе, о чем Агентство уведомляет владельца торговой лицензии.

Если по результатам экспертизы заявки установлено ее несоответствие требованиям приложения 7 к данному Порядку, Агентство уведомляет об этом владельца торговой лицензии и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Владелец торговой лицензии должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 15 рабочих дней. Срок, необходимый для подготовки и представления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения экспертизы заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства.

Если владелец торговой лицензии не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные владельцем торговой лицензии в Агентство данные и/или информация не обеспечивают соответствия заявки о государственной перерегистрации

лекарственного средства требованиям приложения 7 к данному Порядку, заявка о государственной перерегистрации лекарственного средства остается без рассмотрения, о чем Агентство в течение 5 рабочих дней уведомляет владельца торговой лицензии. Регистрационный сбор владельцу торговой лицензии не возвращается.

4. Регистрационное досье на лекарственное средство при его перерегистрации должно быть подано владельцем торговой лицензии в Агентство после оплаты стоимости экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации, но в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении соответствующей экспертизы.

5. Если владелец торговой лицензии в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации, не оплачивает ее проведение и/или не подает регистрационное досье на лекарственное средство, Агентство уведомляет владельца торговой лицензии о невозможности проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство по этим основаниям.

В этом случае заявка о государственной перерегистрации лекарственного средства остается без рассмотрения и регистрационный сбор заявителю не возвращается.

6. Если заявка о государственной перерегистрации лекарственного средства остается без рассмотрения по основаниям, указанным в абзаце пятом части 3 данной статьи Порядка или абзаце первом части 5 данной статьи Порядка, владелец торговой лицензии может повторно подать новую заявку в Агентство в порядке, установленном данной статьей Порядка, при условии, что до истечения срока действия торговой лицензии на лекарственное средство остается не менее 9 месяцев.

Если до истечения срока действия торговой лицензии на лекарственное средство остается менее 9 месяцев, лекарственное средство подлежит государственной регистрации согласно разделу II данного Порядка.

Статья 11. Порядок проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации

1. Предварительная экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации проводится экспертами Агентства с целью проверки комплектности регистрационного досье согласно требованиям раздела X данного Порядка.

2. Если по результатам предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации установлено, что оно подано не в полном объеме, Агентство уведомляет об этом владельца торговой лицензии и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию, с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Владелец торговой лицензии должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 20 рабочих дней или письмо (однократно) с обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации. Срок, необходимый для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, должен составлять не более 45 рабочих дней.

Срок, необходимый для подготовки и представления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации.

3. Если владелец торговой лицензии не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные владельцем торговой лицензии данные и/или информация не обеспечивают соответствия регистрационного досье требованиям, установленным разделом X данного Порядка, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует владельца торговой лицензии.

Решение Агентства об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в установленном законодательством Грузии порядке.

4. В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства регистрационный сбор, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации и регистрационное досье на лекарственное средство при его перерегистрации владельцу торговой лицензии не возвращаются.

5. Если по результатам предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации установлено его соответствие требованиям раздела X данного Порядка, регистрационное досье подлежит специализированной экспертизе, о чем Агентство уведомляет владельца торговой лицензии.

Статья 12. Порядок проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации

1. Специализированная экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации проводится с целью подтверждения качества, безопасности, эффективности лекарственного средства, оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства, а также предоставления экспертами, проводившими такую экспертизу, рекомендаций Агентству о перерегистрации лекарственного средства или отказе в таковой.

2. Специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации проводят эксперты Агентства или эксперты, привлекаемые Агентством.

3. Во время проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации каждый эксперт, проводивший такую экспертизу, может двукратно запросить у владельца торговой лицензии необходимые данные и/или информацию, касающиеся качества, безопасности, эффективности лекарственного средства и оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства, со ссылкой на номера разделов, статей, частей, пунктов данного Порядка. При этом формирование экспертом новых запросов по материалам, которые уже были у него на рассмотрении, не допускается, кроме случаев, когда в ответ на запрос эксперта данные и/или информация представлены владельцем торговой лицензии в Агентство не в полном объеме.

Срок, необходимый владельцу торговой лицензии для подготовки и представления данных и/или информации по запросу экспертов, не входит в срок проведения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации.

Если владелец торговой лицензии в течение 60 рабочих дней после каждого из запросов эксперта о необходимости предоставления данных и/или информации не подает их, или подает их в неполном объеме, или не обосновывает (однократно по каждому из запросов эксперта) продление срока подачи таких данных и/или информации, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует владельца торговой лицензии.

Решение Агентства об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в установленном законодательством Грузии порядке.

4. В случае принятия Агентством решения об отказе в государственной перерегистрации лекарственного средства регистрационный сбор, стоимость экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его

перерегистрации и регистрационное досье на лекарственное средство при его перерегистрации владельцу торговой лицензии не возвращаются.

5. Если при проведении специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации у Агентства возникают замечания, касающиеся безопасности применения лекарственного средства (включая приведение краткой характеристики, аннотации-вкладыша и маркировки упаковки генерического лекарственного средства в соответствии с информацией на референтное лекарственное средство), которые приводят к необходимости подачи владельцем торговой лицензии заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, представленное с целью государственной перерегистрации, допускается внесение таких изменений одновременно с проведением государственной перерегистрации.

В таком случае владелец торговой лицензии обязан подать заявку и материалы для внесения изменений, предусмотренные абзацем первым данной части данной статьи Порядка, в порядке, установленном статьей 21 данного Порядка.

Все другие изменения, не касающиеся безопасности лекарственного средства, не могут вноситься одновременно при его перерегистрации.

6. По результатам специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации эксперты, проводившие такую экспертизу, составляют заключение о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства, в котором рекомендуют лекарственное средство к государственной перерегистрации.

Форма заключения о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства утверждается приказом Агентства.

К заключению о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства прилагаются:

рекомендованный к утверждению проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку;

рекомендованный к утверждению проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра;

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку.

Заключение о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства подписывается экспертами, проводившими специализированную экспертизу регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации.

7. Если по результатам специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации

установлено одно или несколько оснований, предусмотренных частью 15 статьи 13 Закона Грузии «О лекарственных средствах», эксперт(ы), проводивший(ие) такую экспертизу, в своем заключении о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства рекомендует(ют) Агентству отказать в государственной перерегистрации такого лекарственного средства.

8. Агентство в течение 5 рабочих дней с момента завершения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации информирует об этом владельца торговой лицензии. Датой завершения специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации является дата подписания экспертами, проводившими такую экспертизу, заключения о подтверждении эффективности, безопасности и качества лекарственного средства, указанного в части 6 данной статьи Порядка.

Статья 13. Порядок и сроки принятия решения о государственной перерегистрации лекарственного средства

Агентство принимает решение о государственной перерегистрации лекарственного средства в порядке и в сроки, установленные статьей 7 данного Порядка.

Решением Агентства о государственной перерегистрации лекарственного средства утверждается краткая характеристика лекарственного средства, аннотация-вкладыш и текст маркировки упаковки.

Раздел IV. Внесение изменений в регистрационное досье на лекарственное средство в течение срока действия торговой лицензии

Статья 14. Классификация изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

Изменения в регистрационное досье на лекарственное средство классифицируют на:

незначительные изменения типа IA – изменения, которые оказывают минимальное влияние или не оказывают влияния на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства;

значительные изменения типа II – изменения, которые не приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство, но которые могут оказывать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства;

изменения, которые приводят к расширению торговой лицензии – изменения, указанные в статье 17 данного Порядка;

незначительные изменения типа IB – изменения, которые не являются изменениями типа IA, типа II и изменениями, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство;

временные срочные изменения, связанные с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения).

Статья 15. Незначительные изменения типа IA

1. Незначительными изменениями типа IA являются:

а) изменения исключительно административного характера, касающиеся наименования и контактных данных:

владельца торговой лицензии;

производителя или поставщика любого исходного материала, реагента, промежуточного продукта, действующего вещества, которые используются в производственном процессе, или готового лекарственного средства;

б) изменения, касающиеся удаления (исключения) любого производственного участка, включая производственный участок действующего вещества, промежуточного продукта или готового лекарственного средства, участка по упаковке, производителя, отвечающего за выпуск серии лекарственного средства, участка проведения контроля качества серии лекарственного средства;

в) изменения, связанные с незначительными изменениями в физико-химических аналитических процедурах (методиках), при условии, что измененная процедура (методика) как минимум эквивалентна действующей, проведена валидация измененной процедуры (методики), результаты которой демонстрируют как минимум эквивалентность действующей процедуре (методике);

г) изменения, связанные с изменениями в спецификации действующего или вспомогательного вещества с целью приведения в соответствие к обновленной монографии Европейской Фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, и эти изменения касаются исключительно приведения в соответствие к таким фармакопеям;

д) изменения, касающиеся изменений в упаковочном материале лекарственного средства, который не контактирует с готовым лекарственным средством и не влияет на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного средства;

е) изменения, касающиеся сужения критериев приемлемости спецификаций, при условии, что изменения не являются следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации, и не являются результатом непредвиденных случаев, возникающих в производственном процессе.

2. Изменения, относящиеся к незначительным изменениям типа IA, приведены в приложении 8 к данному Порядку.

3. Изменение, отсутствующее в приложении 8 к данному Порядку, и не относящееся к изменениям типа IB, типа II, изменениям, требующим расширения торговой лицензии на лекарственное средство, может быть классифицировано владельцем торговой лицензии как незначительное изменение типа IA.

Если владелец торговой лицензии не может самостоятельно определить такое изменение как изменение типа IA, он имеет право обратиться с соответствующим запросом в Агентство.

Агентство в срок, не превышающий 45 рабочих дней, должен рассмотреть запрос владельца торговой лицензии и представить заключение о типе изменения.

Статья 16. Значительные изменения типа II

1. Значительными изменениями типа II являются:

а) введение нового терапевтического показания к применению лекарственного средства или изменение существующего терапевтического показания;

б) изменения в краткой характеристике лекарственного средства, связанные с новыми данными по качеству, результатами доклинических исследований, клинических испытаний, данными фармаконадзора;

в) изменения вне диапазонов действующих спецификаций, границ или критериев приемлемости;

г) значительные изменения в производственном процессе, составе, спецификациях или профиле примесей действующего вещества или готового лекарственного средства, которые могут оказывать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства;

д) изменения в производственном процессе или производственном участке действующего вещества биологического лекарственного средства;

е) изменения, связанные с введением нового проектного пространства или расширением действующего проектного пространства, который был разработан согласно соответствующим европейским и международным научным руководствам, указанным в части 3 статьи 26 данного Порядка;

ж) изменения в действующем веществе сезонной предпандемичной или пандемичной вакцины против гриппа человека;

з) другие изменения, которые не относятся к изменениям, указанным в подпунктах а)-ж) данной части данной статьи Порядка, не приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство, но могут оказывать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства.

2. Изменения, относящиеся к значительным изменениям типа II, приведены в приложении 8 к данному Порядку.

3. Если владелец торговой лицензии не может самостоятельно отнести свои изменения к изменениям, указанным в подпункте 3) части 1 данной статьи Порядка, он имеет право обратиться с соответствующим запросом в Агентство.

Агентство в срок, не превышающий 45 рабочих дней, должен рассмотреть запрос владельца торговой лицензии и представить заключение о типе изменения.

Статья 17. Изменения, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство

Расширение торговой лицензии на лекарственное средство происходит в случаях:

а) изменения действующего(их) вещества(в):

замена химического действующего вещества другой солью/эфиром, комплексом/производным с тем же терапевтическим (активным) компонентом, при условии, что характеристики эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

замена другим изомером, другой смесью изомеров, замена смеси изолированным изомером (например, рацемата одним энантиомером), при условии, что характеристики эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

замена биологического действующего вещества другим действующим веществом, молекулярная структура которого незначительно отличается от молекулярной структуры заменяемого биологического действующего вещества, при условии, что характеристики эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства. Данное изменение не касается изменений действующего вещества сезонной предпандемичной или пандемичной вакцины против гриппа человека;

модификация вектора, который используется для производства антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника, при условии, что характеристики эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

новый лиганд или механизм соединения для радиофармацевтических лекарственных средств, при условии, что характеристики эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

изменения в экстрагентах или соотношении растительная субстанция/растительный препарат при условии, что характеристики

эффективности и безопасности измененного лекарственного средства значительно не отличаются от характеристик эффективности и безопасности зарегистрированного лекарственного средства;

б) изменения силы действия, лекарственной формы или пути введения лекарственного средства:

изменение биодоступности;

изменение фармакокинетики, например изменение скорости высвобождения;

изменение или введение новой силы действия/активности лекарственного средства;

изменение или введение новой лекарственной формы;

изменение или добавление нового пути введения лекарственного средства (для парентеральных форм должно быть разделение внутриартериального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и других путей введения лекарственного средства).

Статья 18. Незначительные изменения типа IB

1. К незначительным изменениям типа IB относятся изменения, которые не являются изменениями типа IA, изменениями типа II и изменениями, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Изменения, относящиеся к незначительным изменениям типа IB, приведены в приложении 8 к данному Порядку.

2. Если для изменения типа IA не выполняется одно или несколько из условий, перечисленных в приложении 8 к данному Порядку, такое изменение может быть классифицировано владельцем торговой лицензии как изменение типа IB при условии, что:

изменение не относится к значительным изменениям типа II согласно приложению 8 к данному Порядку или по результатам квалификации типа изменения, проведенной Агентством согласно части 6 статьи 21 данного Порядка;

владельцем торговой лицензии установлено, что изменение не может оказывать существенного влияния на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства;

Если при проведении экспертизы заявки о внесении изменений типа IB Агентством установлено, что изменение может оказывать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства, владельцем торговой лицензии должна быть подана новая заявка о внесении изменений типа II в порядке, установленном в статье 21 данного Порядка.

3. Изменение, отсутствующее в приложении 8 к данному Порядку, и не относящееся к изменениям, требующим расширения торговой лицензии на

лекарственное средство, может быть классифицировано владельцем торговой лицензии как незначительное изменение типа ИБ.

Если владелец торговой лицензии не может самостоятельно определить такое изменение как изменение типа ИБ, он имеет право обратиться с соответствующим запросом в Агентство.

Агентство в срок, не превышающий 45 рабочих дней, должен рассмотреть запрос владельца торговой лицензии и представить заключение о типе изменения.

Статья 19. Временные срочные изменения, связанные с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения)

1. Временные срочные изменения, связанные с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения), вводятся по инициативе владельца торговой лицензии на лекарственное средство или Агентства в случае выявления риска для здоровья человека вследствие применения зарегистрированного лекарственного средства.

2. Если срочное ограничение вводится по инициативе владельца торговой лицензии на лекарственное средство, он должен любым способом в срок, не превышающий 48 часов, проинформировать Агентство о причине, характере и дате введения в действие такого ограничения.

Если в течение 24 часов с момента получения Агентством информации, касающейся срочного ограничения, у Агентства не возникают замечания, владелец торговой лицензии:

вводит в действие срочное ограничение в сроки, согласованные с Агентством;

в срок, не превышающий 15 календарных дней с момента информирования Агентства о срочном ограничении, подает заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство в порядке, установленном статьей 21 данного Порядка.

3. Если срочное ограничение вводится по инициативе Агентства, оно уведомляет владельца торговой лицензии на лекарственное средство о принятом решении по введению срочного ограничения применения лекарственного средства, любым способом и в срок, не превышающий 48 часов с момента принятия такого решения.

Решение Агентства о срочном ограничении должно быть принято на основании информации о выявленных рисках для здоровья человека вследствие применения зарегистрированного в Грузии лекарственного средства.

Владелец торговой лицензии обязан:

ввести в действие срочное ограничение по решению Агентства в сроки, согласованные с Агентством;

в срок, не превышающий 15 календарных дней с момента получения решения Агентства, подать заявку о внесении изменений в регистрационное

досье на лекарственное средство порядке, установленном статьей 21 данного Порядка.

Решение Агентства может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в Министерстве или в суде.

Статья 20. Порядок внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. Внесение изменений в регистрационное досье на лекарственное средство включает в себя следующие этапы:

а) подача заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство – согласно статье 21 данного Порядка;

б) экспертиза заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство – согласно статье 21 данного Порядка;

в) экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство – согласно статьям 23, 24 данного Порядка;

г) принятие Агентством решения о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство или отказе в таковом – согласно статье 25 данного Порядка;

д) выдача торговой лицензии или изменений в торговую лицензию на лекарственное средство – согласно статье 77 данного Порядка.

2. Экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство состоит из:

предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство с целью проверки соответствия материалов заявленным изменениям и проверки комплектности представленных материалов согласно требованиям раздела XI данного Порядка и приложения 8 к данному Порядку, порядок проведения которой установлен в статье 23 данного Порядка;

специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство с целью оценки влияния заявленного изменения на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, порядок проведения которой установлен в статье 24 данного Порядка.

Статья 21. подача заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и ее экспертиза

1. Для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство владелец торговой лицензии подает в Агентство:

для изменений типа IA, IB или II – заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по форме, приведенной в приложении 9 к данному Порядку;

для изменений, касающихся расширения торговой лицензии, – заявку по форме, приведенной в приложении 1 к данному Порядку;

для изменений, касающихся расширения торговой лицензии на гомеопатическое лекарственное средство, – заявку по форме, приведенной в приложении 2 к данному Порядку.

К заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство прилагается копия квитанции об уплате регистрационного сбора в порядке и размерах, установленных Законом Грузии «О регистрационном сборе», если заявленные изменения приводят к:

изменению или введению новой силы действия/активности лекарственного средства;

изменению или введению новой лекарственной формы лекарственного средства;

изменению или добавлению нового пути введения лекарственного средства;

изменению или введению новой упаковки лекарственного средства, включая тип и размер упаковки лекарственного средства.

Сбор и обработка персональных данных, содержащихся в заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, осуществляются согласно требованиям Закона Грузии «О защите персональных данных».

2. Заявка о внесении изменения типа IА в регистрационное досье на лекарственное средство подается в Агентство не позже, чем через 12 месяцев после введения (имплементации) владельцем торговой лицензии такого изменения.

Это не касается изменения типа IА с немедленным уведомлением (IА_{HY}), для которого владелец торговой лицензии должен подать заявку немедленно после его введения (имплементации) с указанием в заявке даты введения (имплементации) такого изменения.

3. Для изменений типа IБ и типа II владелец торговой лицензии обязан подать в Агентство заявку о внесении изменений перед их введением (имплементацией).

4. Если изменение в регистрационное досье на лекарственное средство приводит к пересмотру краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша или текста маркировки упаковки, то изменения в краткой характеристике, аннотации-вкладыша или тексте маркировки упаковки лекарственного средства являются частью заявленных изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

5. Если изменение отсутствует в приложении 8 к данному Порядку, то в соответствующем пункте заявки о внесении изменений оно указывается как «другие изменения» типа IА, IБ или II.

6. По желанию владельца торговой лицензии подаче заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство может предшествовать этап квалификации типа изменения Агентством в случаях и в сроки, предусмотренных статьями 15, 16 и 18 данного Порядка.

7. С момента получения заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней, заключает с владельцем торговой лицензии договор о проведении экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство. В договоре должны быть установлены, в частности, стоимость экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и обязательство ее оплаты владельцем торговой лицензии в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения договора.

8. С момента получения заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней, проводит экспертизу заявки на предмет ее соответствия требованиям данного раздела Порядка и приложения 9 к данному Порядку.

Если по результатам экспертизы заявки установлено ее соответствие требованиям данного раздела Порядка и приложения 9 к данному Порядку, материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство подлежат предварительной экспертизе, о чем Агентство уведомляет владельца торговой лицензии.

Если по результатам экспертизы заявки установлено ее несоответствие требованиям данного раздела Порядка и приложения 9 к данному Порядку, Агентство уведомляет об этом владельца торговой лицензии и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Владелец торговой лицензии должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 15 рабочих дней. Срок, необходимый для подготовки и представления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения экспертизы заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Если владелец торговой лицензии не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные владельцем торговой лицензии в Агентство данные и/или информация не обеспечивают соответствия заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство требованиям данного раздела Порядка и приложения 9 к данному Порядку, заявка о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство остается без рассмотрения, о чем Агентство в течение 5 рабочих дней уведомляет владельца торговой лицензии. Регистрационный сбор владельцу торговой лицензии не

возвращается (если регистрационный сбор уплачивался владельцем торговой лицензии).

9. Материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство должны быть поданы владельцем торговой лицензии в Агентство после оплаты стоимости экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, но в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении соответствующей экспертизы.

10. Если владелец торговой лицензии в срок, не превышающий 45 рабочих дней с момента заключения с Агентством договора о проведении экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, не оплачивает ее проведение и/или не подает материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, Агентство уведомляет владельца торговой лицензии о невозможности проведения экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по этим основаниям.

В этом случае заявка о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство остается без рассмотрения и регистрационный сбор владельцу торговой лицензии не возвращается (если регистрационный сбор уплачивался владельцем торговой лицензии).

11. Если заявка о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство остается без рассмотрения по основаниям, указанным в абзаце пятом части 8 данной статьи Порядка или абзаце первом части 10 данной статьи Порядка, владелец торговой лицензии может повторно подать новую заявку в Агентство в порядке, установленном данной статьей Порядка.

12. Если владельцем торговой лицензии подано в Агентство заявку о перерегистрации лекарственного средства, подача заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство возможна после перерегистрации лекарственного средства в Грузии, кроме случаев, предусмотренных частью 5 статьи 12 данного Порядка, или если такое изменение касается временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения).

Статья 22. Группировка изменений в одной заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. Владелец торговой лицензии может сгруппировать несколько изменений типа IA в одной заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство в таких случаях:

если изменения типа IA подаются одновременно и касаются одной и той же торговой лицензии на лекарственное средство;

если одно и то же изменение типа IA касается разных торговых лицензий на лекарственное средство одного и того же владельца торговой лицензии.

2. Владелец торговой лицензии может сгруппировать несколько изменений (изменения типа IA, типа IB, типа II, изменения, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство) в одной заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, если:

одно из изменений является изменением, которое приводит к расширению торговой лицензии;

одно из изменений является изменением типа II и это изменение приводит к другим последовательным изменениям типа IA, IB или II. При этом заявка должна содержать описание соответствий между такими последовательными изменениями;

одно из изменений является изменением типа IB и это изменение приводит к другим последовательным изменениям типа IA или IB. При этом заявка должна содержать описание соответствий между такими последовательными изменениями;

все изменения являются исключительно изменениями краткой характеристики, аннотации-вкладыша и маркировки упаковки лекарственного средства административного характера;

все изменения являются изменениями в мастер-файл на действующее вещество, мастер-файл на вакцинный антиген или мастер-файл на плазму;

все изменения относятся к комплексу мероприятий, направленных на улучшение производственного процесса и качества лекарственного средства или его действующего вещества;

все изменения являются изменениями, касающимися качества пандемичной вакцины против гриппа человека;

все изменения являются изменениями к системе фармаконадзора, касающиеся квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии, места хранения мастер-файла системы фармаконадзора;

все изменения являются следствием временного срочного изменения, связанного с безопасностью лекарственного средства (срочного ограничения);

все изменения являются следствием оценки периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства (PSUR);

все изменения являются следствием проведенного пострегистрационного исследования безопасности лекарственного средства;

все изменения являются следствием выполнения владельцем торговой лицензии обязательства, введенного при регистрации лекарственного средства и в пострегистрационном периоде.

Статья 23. Порядок проведения предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. Предварительная экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство проводится экспертами Агентства с целью проверки соответствия материалов заявленным изменениям и требованиям раздела XI данного Порядка и приложения 8 к данному Порядку.

2. Если по результатам предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство установлено, что они не соответствуют заявленным изменениям и/или представлены не в полном объеме, Агентство уведомляет об этом владельца торговой лицензии и однократно запрашивает у него необходимые данные и/или информацию, с указанием ссылок на разделы, статьи, части, пункты данного Порядка.

Владелец торговой лицензии должен представить данные и/или информацию согласно запросу Агентства в срок до 20 рабочих дней или письмо (однократно) с обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации. Срок, необходимый для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, должен составлять не более 45 рабочих дней.

Обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, не может быть проведение исследований/испытаний лекарственного средства, результаты которых должны быть представлены в материалах по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Срок, необходимый для подготовки и предоставления данных и/или информации по запросу Агентства, не входит в срок проведения предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

3. Если владелец торговой лицензии не подает в Агентство данные и/или информацию или подает их в неполном объеме, а также, если представленные владельцем торговой лицензии данные и/или информация не обеспечивают соответствия материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство заявленным изменениям и/или требованиям раздела XI данного Порядка и приложения 8 к данному Порядку, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует владельца торговой лицензии.

Решение Агентства об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в установленном законодательством Грузии порядке.

4. В случае принятия Агентством решения об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство,

регистрационный сбор (если применимо), стоимость экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство владельцу торговой лицензии не возвращаются.

5. Если по результатам предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство установлено их соответствие заявленным изменениям и требованиям раздела XI данного Порядка и приложения 8 к данному Порядку, материалы подлежат специализированной экспертизе, о чем Агентство уведомляет владельца торговой лицензии.

Статья 24. Порядок проведения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. Специализированная экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство проводится с целью оценки влияния заявленного изменения на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, а также предоставления экспертами, проводившими такую экспертизу, рекомендаций Агентству по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство или отказе в таковом.

2. Специализированную экспертизу материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство проводят эксперты Агентства или эксперты, привлекаемые Агентством.

3. Во время проведения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство проводится государственный контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, представленных в материалах по внесению изменений, в случаях, если заявленные изменения приводят к:

изменению или введению новой силы действия/активности лекарственного средства;

изменению или введению новой лекарственной формы лекарственного средства;

изменению или добавлению нового пути введения лекарственного средства.

Государственный контроль качества лекарственного средства с целью подтверждения воспроизводимости методов контроля качества проводится в порядке, установленном статьей 78 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

4. Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней с момента начала специализированной экспертизы, определяет необходимость и форму проведения государственного контроля качества лекарственного средства, о чем письменно уведомляет владельца торговой лицензии.

Результаты государственного контроля качества лекарственного средства должны быть представлены экспертам, проводившим специализированную экспертизу материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, не позже, чем за 15 рабочих дней до дня окончания такой экспертизы.

Если владелец торговой лицензии в сроки, указанные в абзаце втором данной части данной статьи Порядка, не подает в Агентство результаты государственного контроля качества лекарственного средства, а также если представленные владельцем торговой лицензии результаты являются отрицательными, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-правовой акт) об отказе в государственной регистрации лекарственного средства.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует владельца торговой лицензии.

Решение Агентства об отказе в государственной регистрации лекарственного средства может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в установленном законодательством Грузии порядке.

5. Во время проведения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство каждый эксперт, проводивший такую экспертизу, может однократно запросить у владельца торговой лицензии необходимые данные и/или информацию, касающиеся влияния заявленного изменения на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, со ссылкой на номера разделов, статей, частей, пунктов данного Порядка.

Запрос экспертов о предоставлении данных и/или информации не может включать в себя предоставление результатов государственного контроля качества лекарственного средства, который проводится в рамках специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Срок, необходимый владельцу торговой лицензии для подготовки и представления данных и/или информации по запросу экспертов, не входит в срок проведения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Если владелец торговой лицензии в течение 60 рабочих дней после каждого из запросов эксперта о необходимости предоставления данных и/или информации не подает их, или подает их в неполном объеме, или не обосновывает (однократно по каждому из запросов эксперта) продление срока подачи таких данных и/или информации, Агентство в срок, не превышающий 15 рабочих дней, принимает решение (индивидуальный административно-

правовой акт) об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Обоснованием продления сроков, необходимых для предоставления запрашиваемых данных и/или информации, не может быть проведение исследований/испытаний лекарственного средства, результаты которых должны быть представлены в материалах по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

О принятом решении Агентство в срок до 10 рабочих дней информирует владельца торговой лицензии.

Решение Агентства об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство может быть обжаловано владельцем торговой лицензии в установленном законодательством Грузии порядке.

6. В случае принятия Агентством решения об отказе во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство регистрационный сбор, стоимость экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство владельцу торговой лицензии не возвращаются.

7. Если при проведении специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство у Агентства возникают замечания, которые приводят к необходимости подачи владельцем торговой лицензии дополнительной заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, допускается внесение таких изменений одновременно с уже заявленными изменениями.

В таком случае владелец торговой лицензии обязан подать заявку и материалы по внесению изменений, предусмотренных абзацем первым данной части данной статьи Порядка, в порядке, установленном статьей 21 данного Порядка.

8. По результатам специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство эксперты, проводившие такую экспертизу, составляют заключение о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, в котором рекомендуют внести изменение(я) в регистрационное досье на лекарственное средство. В заключении должно быть указано, когда заявленное(ые) изменение(я) вступает(ют) в силу.

Форма заключения о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство утверждается приказом Агентства.

К заключению о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство прилагаются:

рекомендованный к утверждению проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку (если она подлежит изменению);

рекомендованный к утверждению проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра (если она подлежит изменению);

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку (если он подлежит изменению);

изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку, или нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 6 к данному Порядку, основанные на спецификации и методах контроля качества лекарственного средства, содержащихся в материалах по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство (если они подлежат изменению);

результаты государственного контроля качества лекарственного средства, проведенного в аттестованной Агентством лаборатории (если он проводился).

Заключение о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство подписывается экспертами, проводившими специализированную экспертизу материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

9. Если по результатам специализированной экспертизы установлено, что заявленные изменения могут оказать отрицательное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, эксперт(ы), проводивший(ие) такую экспертизу, в своем заключении рекомендует(ют) Агентству отказать во внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

10. Агентство в течение 5 рабочих дней с момента завершения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство информирует об этом владельца торговой лицензии. Датой завершения специализированной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство является дата подписания экспертами, проводившими такую экспертизу, заключения о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, указанного в части 8 данной статьи Порядка.

Статья 25. Порядок и сроки принятия решения о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. Агентство принимает решение о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство в порядке и в сроки, установленные статьей 7 данного Порядка, с учетом таких особенностей:

решением Агентства о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство утверждается краткая характеристика лекарственного средства (при необходимости), аннотация-вкладыш (при необходимости) и текст маркировки упаковки (при необходимости);

заключения о внесении изменений типа IА и типа IБ в регистрационные досье на лекарственные средства не рассматриваются Комиссией. Решение о внесении таких изменений в регистрационные досье на лекарственные средства принимается Агентством только на основании заключения экспертов, проводивших специализированную экспертизу материалов по внесению изменений в регистрационные досье на лекарственные средства.

2. Срок вступления в силу изменений (период имплементации) не должен превышать 6 месяцев с момента принятия Агентством решения об их внесении, если владельцем торговой лицензии не обоснован другой срок. Это не касается временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения).

Раздел V. Требования к регистрационному досье, сопровождающему заявку о государственной регистрации лекарственного средства

Статья 26. Общие требования к составлению и подаче регистрационного досье на лекарственное средство

1. Регистрационное досье на лекарственное средство предоставляется заявителем в виде пяти модулей:

модуль 1 «Административная информация»;

модуль 2 «Резюме общего технического документа», содержащий резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным;

модуль 3 «Качество», содержащий химическую, фармацевтическую и биологическую информацию, касающуюся лекарственного средства;

модуль 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»;

модуль 5 «Отчеты о клинических испытаниях».

Указанные модули должны быть представлены в строгом соответствии с формой, содержанием и системой нумерации, предусмотренными приложением 11 к данному Порядку.

Объем регистрационного досье на лекарственное средство зависит от типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства и происхождения лекарственного средства.

2. Предоставление регистрационного досье в виде пяти модулей применимо ко всем типам заявок о государственной регистрации лекарственных средств и на все лекарственные средства, за исключением случаев, предусмотренных статьями 40, 41, 47, 50 данного Порядка.

3. При составлении регистрационного досье на лекарственное средство заявители должны учитывать научные руководства по вопросам качества, безопасности и эффективности лекарственных средств для человека, одобренные Комитетом по лекарственным средствам для человека ЕМА и опубликованные ЕМА, другие руководства Европейского Союза в сфере обращения лекарственных средств, опубликованные Европейской Комиссией, а также руководства по вопросам качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, опубликованные Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (далее – ICH).

4. Информация регистрационного досье на лекарственное средство, касающаяся качества (модуль 3), должна приводиться с применением всех монографий Европейской Фармакопеи или других фармакопей, используемых в Грузии (включая общие монографии и общие тексты).

5. В регистрационное досье на лекарственное средство должна быть включена вся информация, имеющая отношение к оценке лекарственного средства, независимо от того, является она положительной или отрицательной для лекарственного средства.

6. Регистрационное досье на антропософическое лекарственное средство, которое производится в соответствии с методами изготовления гомеопатических лекарственных средств, должно соответствовать требованиям, установленным данным Порядком к гомеопатическим лекарственным средствам.

7. Регистрационное досье на лекарственное средство подается в Агентство в 3 экземплярах. Модуль 1 регистрационного досье подается на бумажном носителе, а модули 2-5 регистрационного досье – в электронном виде.

Регистрационное досье на лекарственное средство подается на грузинском, или английском, или русском языке, за исключением модуля 1, а по требованию Агентства – модуля 2 регистрационного досье, которые предоставляются заявителем в переводе на грузинский язык.

Перевод регистрационного досье должен быть авторизованным, заверенным подписью лица, осуществившего перевод, с указанием имени и фамилии, а также заверен печатью заявителя.

8. Для государственной регистрации лекарственных средств, на которые выдан патент, заявитель подает копию патента, а также документ, который подтверждает действие патента в Грузии.

Статья 27. Требования к материалам и данным модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство «Административная информация»

1. Содержание регистрационного досье (раздел 1.1 модуля 1)

Заявитель должен представить полное содержание модулей 1-5 регистрационного досье, сопровождающего заявку о государственной регистрации лекарственного средства.

2. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства (раздел 1.2 модуля 1)

В заявке о государственной регистрации лекарственного средства заявитель должен представить подробную информацию о лекарственном средстве, являющемся предметом заявки, владельце торговой лицензии и производителе(ях), информацию о статусе лекарственного средства как орфанного лекарственного средства (препарата-сироты), о проведенных научных консультациях, а также другую информацию, содержащуюся в приложении 1 к данному Порядку.

В заявке о государственной регистрации лекарственного средства указываются такие данные:

название лекарственного средства;

название действующего(их) вещества(в);

лекарственная форма;

путь введения лекарственного средства;

сила действия (дозировка) лекарственного средства;

форма выпуска и упаковка лекарственного средства;

тип заявки о государственной регистрации лекарственного средства;

наименование и адрес заявителя, а также наименование и адрес производителей и производственных участков, задействованных на различных стадиях производства (включая производителя готового лекарственного средства и производителя(ей) действующего(их) вещества(в)), а также, при необходимости, наименование и адрес импортера регистрируемого лекарственного средства.

В заявке о государственной регистрации лекарственного средства заявитель должен указать, какие образцы (образец первичной упаковки, образец вторичной упаковки, образец аннотации-вкладыша на лекарственное средство) предоставляются.

К заявке о государственной регистрации лекарственного средства должны прилагаться такие административные данные и документы:

заверенная заявителем копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в

электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем;

сведения о регистрации лекарственного средства в других странах;

другие документы и данные, предусмотренные приложением 1 к данному Порядку.

К заявке о государственной регистрации лекарственного средства должна прилагаться декларация заявителя по форме, приведенной в приложении 12 к данному Порядку, о том, что права третьей стороны, защищенные патентом или переданные за лицензией, не нарушаются в связи с государственной регистрацией лекарственного средства.

3. Краткая характеристика лекарственного средства, маркировка упаковки и аннотация-вкладыш (раздел 1.3 модуля 1)

3.1. Краткая характеристика лекарственного средства (раздел 1.3.1 модуля 1)

Заявитель должен подать краткую характеристику лекарственного средства, отвечающую требованиям части 14 статьи 13 Закона Грузии «О лекарственных средствах», и по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку.

3.2. Маркировка упаковки и аннотация-вкладыш (раздел 1.3.1 модуля 1)

Заявитель должен подать предлагаемый текст маркировки первичной и вторичной (при наличии) упаковки лекарственного средства, отвечающий требованиям главы V Закона Грузии «О лекарственных средствах», и по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку.

Заявитель должен подать аннотацию-вкладыш, сопровождающую лекарственное средство, отвечающую требованиям главы V Закона Грузии «О лекарственных средствах» и требованиям, утвержденным приказом Министра.

3.3. Макеты упаковки лекарственного средства (раздел 1.3.2 модуля 1)

Заявитель должен представить макеты (цветные) первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Если на упаковку с лекарственным средством будет наноситься стикер, заявитель должен представить макет стикера, а также макеты (цветные) первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток, на которые будет нанесен стикер.

3.4. Образцы упаковки лекарственного средства (раздел 1.3.3 модуля 1)

Заявитель должен представить образцы первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Если на упаковку с лекарственным средством будет наноситься стикер, заявитель должен представить образец стикера, а также образцы первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток, на которые будет нанесен стикер.

3.5. Краткие характеристики лекарственного средства, утвержденные ранее в других странах (раздел 1.3.4 модуля 1)

Заявитель должен приложить копии всех кратких характеристик лекарственного средства, утвержденных компетентными органами других стран, а также перечень стран, в которых заявка на получение торговой лицензии находится на рассмотрении в компетентных органах.

3.6. Информация, касающаяся маркировки упаковки шрифтом Брайля (раздел 1.3.5 модуля 1)

Заявитель в данном разделе регистрационного досье на лекарственное средство должен представить информацию о маркировке упаковки лекарственного средства шрифтом Брайля согласно требованиям главы V Закона Грузии «О лекарственных средствах».

Также шрифтом Брайля должен быть приведен текст, который будет наноситься на упаковку с лекарственным средством.

4. Информация об экспертах (раздел 1.4 модуля 1)

Регистрационное досье на лекарственное средство должно содержать подробные отчеты экспертов (независимых) (в том числе с замечаниями – при их наличии) по результатам рассмотрения и оценки документов и данных, составляющих регистрационное досье, в частности модулей 3, 4 и 5 (химическая, фармацевтическая и биологическая документация, доклиническая документация и клиническая документация).

Подробные отчеты (независимых) экспертов должны отображать критические моменты, связанные с качеством лекарственного средства, доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, и содержать все необходимые данные, имеющие отношение к оценке, проводимой экспертами.

Подробные отчеты должны быть составлены и подписаны экспертами соответствующей квалификации. Информация о квалификации экспертов, в частности информация об их образовании, специализации и профессиональном опыте, а также о профессиональных отношениях с заявителем должна быть представлена в кратком резюме эксперта (*curriculum vitae*).

Подтверждением подписания подробных отчетов (независимых) экспертов считается:

предоставление в модуле 1 регистрационного досье на лекарственное средство подписанной (независимыми) экспертами декларации о проведении оценки документов и данных модулей 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство и резюме (независимых) экспертов (*curriculum vitae*);

предоставление в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство общего резюме по качеству, обзора доклинических данных и обзора клинических данных.

5. Отдельные требования к различным типам заявок о государственной регистрации лекарственного средства (раздел 1.5 модуля 1)

Отдельные требования к различным типам заявок о государственной регистрации лекарственного средства представлены в разделе VI данного Порядка.

6. Оценка риска для окружающей среды (раздел 1.6 модуля 1)

6.1. Регистрационное досье на лекарственное средство должно содержать обзор оценки риска, который включает анализ возможных рисков для окружающей среды, связанных с применением (использованием), хранением и/или утилизацией лекарственного средства, а также предложения в отношении отображения соответствующей информации в тексте маркировки упаковки лекарственного средства.

6.2. Если лекарственное средство не содержит ГМО, в модуле 1 регистрационного досье на лекарственное средство должна быть представлена информация о любом потенциальном риске для окружающей среды, связанном с применением (использованием), хранением и/или утилизацией лекарственного средства.

6.3. Если лекарственное средство содержит или состоит из ГМО, в регистрационном досье на лекарственное средство должна быть представлена информация об оценке рисков для здоровья человека и окружающей среды, связанных с высвобождением ГМО или лекарственных средств, содержащих ГМО.

Информация об оценке рисков предоставляется в виде приложения к модулю 1 регистрационного досье на лекарственное средство и должна включать в себя:

- а) вступление;
- б) копию письменного согласия или согласий на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду с целью исследования и разработки, выданного компетентным органом страны, в которой осуществляется высвобождение ГМО (если применимо);
- в) техническое досье по высвобождению ГМО, содержащее следующее:
 - информацию, касающуюся ГМО: характеристики донора, реципиента или (где применимо) родительского организма; характеристики вектора; характеристики модифицированного организма;
 - информацию, касающуюся условий высвобождения и места высвобождения ГМО;
 - информацию, касающуюся взаимодействия между ГМО и окружающей средой;
 - информацию по мониторингу, контролю, работе с отходами, плане аварийного реагирования;
- г) методы выявления и идентификации, а также уникальный код ГМО, и любую дополнительную информацию о ГМО или лекарственном средстве, имеющие значение для оценки риска для окружающей среды;
- д) отчет об оценке риска для окружающей среды, подготовленный на основании технического досье по высвобождению ГМО;
- е) заключение, подготовленное на основании технического досье по высвобождению ГМО и отчета об оценке риска для окружающей среды, предлагающее соответствующую стратегию управления рисками для окружающей среды. Стратегия управления рисками должна содержать, как в

отношении ГМО, так и в отношении лекарственного средства, план мониторинга в пострегистрационном периоде и идентификацию какой-либо специальной информации, которую необходимо указать в краткой характеристике лекарственного средства, тексте маркировки его упаковки и аннотации-вкладыше;

ж) соответствующие меры по информированию населения о рисках для окружающей среды.

6.4. Информация об оценке рисков должна быть подписана лицом, проводившим такую оценку, с указанием даты, данных об образовании, стажировке и профессиональном опыте лица, проводившего оценку, а также профессиональных отношениях с заявителем.

6.5. При составлении информация об оценке рисков заявителем должны учитываться научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка.

7. Информация, касающаяся фармаконадзора (раздел 1.8 модуля 1)

7.1. Описание системы фармаконадзора (раздел 1.8.1 модуля 1)

Заявителем должно быть представлено детальное описание его системы фармаконадзора согласно требованиям правил надлежащего фармаконадзора (GVP), утвержденных постановлением Правительства Грузии (далее – правила GVP в Грузии).

Описание системы фармаконадзора должно включать подтверждение, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор за лекарственными средствами в Грузии, а также о наличии у него ресурсов для осуществления фармаконадзора за лекарственными средствами в Грузии в соответствии с требованиями главы XIII Закона Грузии «О лекарственных средствах».

7.2. Система управления рисками (раздел 1.8.2 модуля 1)

Заявителем должно быть представлено детальное описание системы управления рисками в виде плана управления рисками, структура и требования к которому устанавливаются правилами GVP в Грузии (если применимо для лекарственного средства).

План управления рисками подается в таких случаях:

а) при государственной регистрации лекарственного средства в составе регистрационного досье, кроме гомеопатических лекарственных средств, традиционных растительных лекарственных средств, лекарственных средств, изготовленных по утвержденной прописи, которые согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации;

б) при внесении значительных изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, таких как:

введение новой лекарственной формы лекарственного средства;

введение нового пути введения лекарственного средства;

введение нового производственного процесса для лекарственного средства, получаемого с применением биотехнологий;

применение лекарственного средства в педиатрии;
другое значительное изменение терапевтического показания к применению лекарственного средства.

При внесении значительных изменений в регистрационное досье на лекарственное средство план управления рисками может не предоставляться, если это было согласовано с Агентством;

в) по запросу Агентства при наличии риска, влияющего на соотношение риск/польза лекарственного средства;

г) в других случаях, предусмотренных правилами GVP в Грузии.

8. Информация о клинических испытаниях лекарственного средства (раздел 1.9 модуля 1)

При государственной регистрации лекарственного средства, внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, для которого проводились клинические испытания, заявителем/владельцем торговой лицензии в разделе 1.9 модуля 1 регистрационного досье должны быть представлены:

декларация заявителя/владельца торговой лицензии о том, что клинические испытания лекарственного средства (включая исследования по биодоступности и биоэквивалентности) проводились в соответствии с правилами надлежащих клинических испытаний (GCP) и согласно международным этическим принципам по обеспечению защиты прав, безопасности и благополучия субъектов клинического испытания;

список всех проведенных клинических испытаний лекарственного средства с указанием номера протокола клинического испытания.

Статья 28. Требования к материалам и данным модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство «Резюме общего технического документа»

1. В модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство должно содержаться резюме химической, фармацевтической и биологической документации, данных доклинических исследований и клинических испытаний, приведенных в модулях 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство, а также отчеты/обзоры, указанные в части 4 статьи 27 данного Порядка.

В резюме химической, фармацевтической и биологической документации, данных доклинических исследований и клинических испытаний должны быть описаны определения и анализ критических вопросов.

В отчетах должны быть перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в модуле 3 (химическая, фармацевтическая и биологическая документация), модуле 4 (доклиническая документация) и модуле 5 (клиническая документация) регистрационного досье на лекарственное средство.

Информация, содержащаяся в модуле 2, должна быть представлена

заявителем в соответствии с формой, содержанием и системой нумерации, изложенными в приложении 11 к данному Порядку.

2. Общее содержание (раздел 2.1 модуля 2)

В модуле 2 должно быть представлено содержание документации, приведенной в модулях 2 – 5 регистрационного досье на лекарственное средство.

3. Введение (раздел 2.2 модуля 2)

Заявителем должна быть представлена общая информация о лекарственном средстве, а именно фармакологическая группа, механизм действия и предлагаемое терапевтическое (медицинское) применение лекарственного средства.

4. Общее резюме по качеству (раздел 2.3 модуля 2)

Общее резюме по качеству должно содержать обзор химической, фармацевтической и биологической информации о лекарственном средстве, представленной в модуле 3 регистрационного досье. Общее резюме по качеству не должно содержать информации о данных и их обосновании, которые не включены в модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство.

В общем резюме по качеству заявителем должны быть указаны основные критические параметры лекарственного средства и вопросы, связанные с качеством лекарственного средства. Если заявителем не учтены научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества лекарственного средства, он должен представить в общем резюме по качеству обоснование не применения таких руководств.

В общем резюме по качеству должны быть описаны ключевые вопросы, которые объединяют информацию из разделов модуля 3 и информацию из других модулей (например, данные, касающиеся квалификации примесей посредством токсикологических исследований, содержащиеся в модуле 4 регистрационного досье на лекарственное средство), включая перекрестные ссылки на ту или иную страницу другого модуля регистрационного досье на лекарственное средство.

Как правило, объем общего резюме по качеству не должен превышать 40 страниц текста (за исключение таблиц и графиков). Для лекарственных средств, полученных с применением биотехнологий, а также лекарственных средств, полученных путем применения других более сложных технологий, общее резюме по качеству может быть более объемным, но, как правило, должно составлять не более 80 страниц текста (за исключение таблиц и графиков).

5. Обзор доклинических данных (раздел 2.4 модуля 2)

Обзор доклинических данных должен содержать:

обобщенную и критическую оценку доклинического исследования лекарственного средства на животных/исследований *in vitro*, а также обсуждение и обоснование стратегии исследования и отклонений от

соответствующих руководств, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении проведения доклинических исследований лекарственных средств;

оценку примесей и продуктов распада в действующем веществе и лекарственном средстве наряду с их потенциальными фармакологическими и токсикологическими эффектами, за исключением биологических лекарственных средств. Должно быть представлено описание значения каких-либо различий в хиральности, химической форме и профиле примесей между веществом, используемым в доклинических исследованиях, и лекарственным средством, которое будет применяться после его регистрации;

для биологических лекарственных средств – оценку сравнимости вещества, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях, и лекарственного средства, которое будет применяться после его регистрации;

оценку безопасности любого нового вспомогательного вещества;

определение свойств лекарственного средства, продемонстрированных в доклинических исследованиях, а также описание значения полученных результатов по безопасности лекарственного средства для планируемого применения лекарственного средства человеком.

Обзор доклинических данных должен быть представлен заявителем в такой последовательности:

обзор стратегии доклинического исследования;

фармакология;

фармакокинетика;

токсикология;

обобщенный обзор и заключения;

список литературных источников.

Объем обзора доклинических данных, как правило, должен составлять около 30 страниц текста.

6. Обзор клинических данных (раздел 2.5 модуля 2)

Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, включенных в резюме клинических данных (раздел 2.7 модуля 2) и модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство.

В обзоре клинических данных заявителем должны быть представлены:

а) подход к клинической разработке лекарственного средства, включая дизайн клинического испытания, решения, принимаемые в отношении испытаний, а также ход их проведения;

б) краткий обзор результатов клинических испытаний, включая важные ограничения, а также оценку пользы и рисков, основанную на результатах клинических испытаний; обоснование предложенного дозирования и показания к применению лекарственного средства, исходя из результатов клинических испытаний, характеризующих эффективность и безопасность лекарственного средства;

в) оценка того, как краткая характеристика лекарственного средства и другие подходы оптимизируют пользу от применения лекарственного средства

и управляют рисками, которые могут возникнуть вследствие применения лекарственного средства;

г) объяснения вопросов по эффективности и безопасности, возникающих в процессе клинической разработки лекарственного средства, а также вопросы, которые не нашли объяснения.

Обзор клинических данных должен содержать такие разделы:

обоснование разработки лекарственного средства;

обзор биофармацевтических исследований;

обзор клинической фармакологии;

обзор эффективности лекарственного средства;

обзор безопасности лекарственного средства;

заклучения о пользе и рисках лекарственного средства;

список литературных источников.

Объем обзора клинических данных зависит от типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства и, как правило, должен составлять около 30 страниц текста. Обзор клинических данных может содержать перекрестные ссылки на информацию, представленную в резюме клинических данных (раздел 2.7 модуля 2) и модуле 5 регистрационного досье на лекарственное средство.

7. Резюме доклинических данных (раздел 2.6 модуля 2)

Резюме доклинических данных должно включать результаты фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проводимых на животных/исследований *in vitro*, представленные как в текстовом формате, так и в виде таблиц согласно следующей последовательности:

введение;

резюме фармакологических данных в текстовом формате;

резюме фармакологических данных в виде таблиц;

резюме фармакокинетических данных в текстовом формате;

резюме фармакокинетических данных в виде таблиц;

резюме токсикологических данных в текстовом формате;

резюме токсикологических данных в виде таблиц.

При проведении нескольких исследований одного типа, данные об этих исследованиях приводятся в текстовых форматах резюме фармакокинетических данных и резюме токсикологических данных в определенной последовательности в зависимости от видов использованных животных, пути введения и длительности исследования (сначала менее длительное исследование).

Последовательность исследований в зависимости от видов животных следующая:

мышь;

крысы;

хомяки;

другие грызуны;

кролики;
собаки;
низшие приматы;
другие млекопитающие (не грызуны);
не млекопитающие.

Последовательность исследований в зависимости от пути введения следующая:

предназначенный человеку путь введения;
оральный;
внутривенный;
внутримышечный;
внутрибрюшинный;
подкожный;
ингаляционный;
местное применение;
другой путь введения.

Объем резюме доклинических данных зависит от типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства и, как правило, резюме в текстовом формате не должно превышать 100-150 страниц.

8. Резюме клинических данных (раздел 2.7 модуля 2)

Резюме клинических данных лекарственного средства, включенных в модуль 5 регистрационного досье, должно быть подробным, содержать реальные данные результатов всех биофармацевтических исследований, клинико-фармакологических исследований, исследований клинической эффективности и безопасности, а также краткий обзор (синопсис) индивидуальных исследований.

Резюме клинических данных должно быть изложено в таком порядке:

резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов;

резюме клинико-фармакологических исследований;

резюме по клинической эффективности;

резюме по клинической безопасности;

синопсисы индивидуальных исследований.

Объем резюме клинических данных зависит от типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства и, как правило, должен составлять 50-400 страниц текста (за исключением прилагаемых таблиц).

Статья 29. Основные принципы и требования к материалам и данным модуля 3 регистрационного досье на лекарственное средство «Качество»

1. Модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство должен быть представлен заявителем согласно форме, содержанию и системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку.

2. Основные принципы и требования к содержанию модуля 3 регистрационного досье на лекарственное средство

2.1. Химические, фармацевтические и биологические данные, которые предоставляются, должны включать для действующего(их) вещества(в) и готового лекарственного средства всю необходимую информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, процедурах контроля качества и требованиях к контролю качества, стабильности, а также описание состава, лекарственной формы и упаковки готового лекарственного средства.

2.2. Модуль 3 должен содержать два основных блока информации, касающейся:

данных о действующем(их) веществе(ах);

данных о готовом лекарственном средстве.

2.3. Модуль 3 дополнительно должен содержать детальную информацию об исходных материалах и сырье, используемых в производстве действующего(их) вещества(в), а также о вспомогательных веществах, входящих в состав готового лекарственного средства.

2.4. Все процедуры и методы, использованные при производстве и контроле качества действующего вещества и готового лекарственного средства, должны быть описаны достаточно точно и подробно, чтобы их можно было воспроизвести при проведении контроля качества.

Все процедуры контроля качества должны быть валидированы и соответствовать современному научному уровню. Должны быть представлены результаты исследований по валидации. Если используются процедуры контроля качества, включенные в Европейскую Фармакопею или другую фармакопею, используемую в Грузии, описание процедуры следует заменить на соответствующую подробную ссылку на монографию(и) и общую(ие) статью(и) фармакопеи.

2.5. Ко всем веществам, препаратам и лекарственным формам, указанным в Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, должны быть применимы монографии такой фармакопеи.

Если вещество, указанное в Европейской Фармакопее или в другой фармакопее, используемой в Грузии, получают способом, при котором могут остаться примеси, неконтролируемые по монографии фармакопеи, эти примеси должны быть указаны вместе с их предельно допустимыми нормами содержания, а также должна быть описана процедура их определения.

В случаях, когда содержащейся в монографии Европейской Фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, спецификации может быть недостаточно для обеспечения качества вещества, Агентство может запросить у заявителя более подробные спецификации¹.

¹ Агентство информирует органы, ответственные за данную Фармакопею, что спецификация фармакопеи недостаточна для обеспечения качества вещества. Заявитель должен представить органам, ответственным за указанную фармакопею, подробные данные о предполагаемом неполном объеме данных и дополнительные спецификации.

Если аналитические процедуры включены в Европейскую Фармакопею или другую фармакопею, используемую в Грузии, то нет необходимости приводить их полное описание, достаточно в каждом разделе, где планировалось изложение процедуры, сделать соответствующую подробную ссылку на монографию(и) и общую(е) статью(и) фармакопеи.

2.6. Если исходные материалы и сырье, действующие или вспомогательные вещества не описаны в Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, то может быть приемлемой ссылка на монографию фармакопеи другой страны. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии используемой фармакопеи, данные валидации аналитических процедур, описанных в монографии, а также, при необходимости, – перевод на грузинский, или английский, или русский язык.

2.7. Если действующее вещество и/или сырье и исходные материалы или вспомогательное(ые) вещество(а) описаны в монографии Европейской Фармакопеи, заявитель может представить в соответствующем разделе модуля 3 регистрационного досье на лекарственное средство сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи, выданный Европейским директором по качеству лекарственных средств (European Directorate for the Quality of Medicines) (далее – EDQM). Эти сертификаты соответствия монографии Европейской Фармакопеи могут заменить существенные данные в соответствующих разделах, описанных в модуле 3 регистрационного досье на лекарственное средство. Производитель вещества (действующего вещества и/или сырья и исходного материалы или вспомогательного вещества) должен заверить в письменном виде заявителя, что производственный процесс не изменялся со времени выдачи сертификата соответствия монографии Европейской Фармакопеи.

2.8. Для действующего вещества производитель действующего вещества или заявитель могут подготовить материалы по подробному описанию производственного процесса, контролю качества в процессе производства и валидации процесса в виде отдельного документа – мастер-файла на действующее вещество (Active Substance Master File), который может быть подан производителем действующего вещества непосредственно в Агентство.

К действующим веществам, для которых может быть подготовлен и подан непосредственно в Агентство мастер-файл на действующее вещество (Active Substance Master File), не относятся биологические действующие вещества.

В случае подачи производителем действующего вещества мастер-файла на действующее вещество (Active Substance Master File) непосредственно в Агентство, производитель действующего вещества должен предоставить заявителю все данные о действующем веществе, необходимые заявителю, чтобы он мог отвечать за качество, безопасность и эффективность готового лекарственного средства. Производитель действующего вещества должен дать заявителю письменное подтверждение, что он гарантирует однородность изготавливаемой им продукции от серии к серии, а также то, что он не будет вносить изменения в производственный процесс или спецификации, не

проинформировав при этом заявителя. В случае внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, касающихся производственного процесса или спецификаций действующего вещества, документы и подробная информация, прилагающиеся к заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, должны подаваться в Агентство. Если документы и данные касаются открытой части мастер-файла на действующее вещество (Active Substance Master File), они также предоставляются заявителю.

2.9. Заявителем должна быть представлена информация об особых мерах по предупреждению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных (материалы, полученные от жвачных животных). На каждой стадии производственного процесса заявитель должен продемонстрировать соответствие использованных материалов *Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии*, принятому Европейской Комиссией. Соответствие требованиям указанного руководства может быть подтверждено заявителем путем предоставления сертификата соответствия конкретной монографии Европейской Фармакопеи, выданного EDQM (что предпочтительнее), или научных данных, подтверждающих это соответствие.

2.10. Заявитель должен представить информацию по оценке риска потенциальной контаминации инородными (посторонними) агентами (независимо от того, имеют они вирусное происхождение или нет) согласно требованиям, изложенным в руководствах, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка, а также в соответствующей общей монографии и общей статье Европейской Фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии.

2.11. Заявителем должны быть описаны специальные приборы и оборудование, которые могут использоваться на любой стадии производственного процесса и при контроле качества лекарственного средства.

2.12. Если применимо и необходимо, должны быть представлены данные в отношении маркировки медицинских изделий знаком соответствия Грузии и/или знаком «СЕ».

3. Модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать следующие разделы:

3.1. Действующее вещество (раздел 3.2.S модуля 3)

3.1.1. Общая информация (раздел 3.2.S.1 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должны быть представлены:

а) информация о номенклатуре действующего вещества, включая международное непатентованное название (далее – МНН), рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ), при наличии – фармакопейное название, указанное в Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, и химическое(ие) название(я);

б) структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса. Для лекарственных средств, полученных с помощью биотехнологий, – схематическая последовательность аминокислот (если возможно) и относительная молекулярная масса;

в) данные о физико-химических и других важных свойствах действующего вещества, а также сведения о биологической активности для биологических лекарственных средств.

3.1.2. Производство (раздел 3.2.S.2 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должны быть представлены:

а) наименование, адрес и обязанности каждого производителя (включая производителя по контракту) и производственного участка, участвующих в производстве и контроле качества действующего вещества;

б) описание производственного процесса действующего вещества и контроля в процессе производства;

в) данные о всех материалах, используемых в производстве действующего(их) вещества(в), с указанием стадии производства, на которой используется каждый материал. При этом должна быть представлена информация по качеству и контролю этих материалов и информация, демонстрирующая, что все материалы соответствуют требованиям (стандартам) к их запланированному использованию;

г) перечень исходного сырья, а также описание его (их) качества и методов контроля качества;

д) дополнительно для биологических лекарственных средств:

описание и документальное подтверждение происхождения и истории исходных материалов;

демонстрация заявителем, что особые меры по предупреждению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии предприняты и действующее вещество соответствует, в частности, *Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии*, принятому Европейской Комиссией;

в случае использования банков клеток – доказательства того, что характеристики клеток не изменились при том количестве пассажей, которые используются для производства, а также в последующем периоде;

данные, подтверждающие исследование посевных материалов, банков клеток, пулов сывороток или плазмы и других веществ биологического происхождения, а также по возможности – исходных веществ, из которых они получены, на наличие инородных (посторонних) агентов;

данные валидации процесса обработки, которые подтверждают обеспечение последующего удаления и/или инактивации потенциально патогенных инородных (посторонних) агентов, в случае если при использовании соответствующих материалов нельзя избежать присутствия таких потенциально патогенных агентов;

данные, подтверждающие, что производство вакцин основывается на системе посевных культур и созданных банках клеток (в случаях, где это возможно). Для бактериальных и вирусных вакцин следует представить данные о демонстрации на посевной культуре характеристик возбудителя инфекции. Кроме того, для живых вакцин должны быть представлены данные по демонстрации на посевной культуре стабильности показателей аттенуации; если такого доказательства недостаточно, показатели аттенуации должны быть продемонстрированы также на стадии производства;

описание и документальное подтверждение происхождения, критериев и процедур сбора, транспортировки и хранения исходных материалов, в соответствии с требованиями статьи 43 данного Порядка – для лекарственных средств, полученных из человеческой крови или человеческой плазмы;

описание производственных помещений и оборудования;

е) информация о процедурах контроля и критериях приемлемости на каждой критической стадии производства, о качестве и контроле промежуточной продукции, а также данные валидации процесса и/или оценочных исследований;

ж) данные валидации процесса обработки, которые подтверждают обеспечение последующего удаления и/или инактивации потенциально патогенных инородных (посторонних) агентов, если при использовании соответствующих материалов нельзя избежать присутствия таких потенциально патогенных агентов (такие данные приводятся в разделе, касающемся оценки вирусной безопасности);

з) описание и обоснование значительных изменений, внесенных в производственный процесс во время разработки, и/или изменений, касающихся производственного участка действующего вещества.

3.1.3. Описание характеристик действующего вещества (раздел 3.2.S.3 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должны быть представлены данные, описывающие структуру и другие характеристики действующего(их) вещества(в), подтверждение структуры действующего(их) вещества(в), основанное на физико-химических и/или иммунохимических и/или биологических методах, а также информация о примесях.

3.1.4. Контроль действующего вещества (раздел 3.2.S.4 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должны быть представлены:

а) подробная информация о спецификациях, используемых в рутинном контроле действующего(их) вещества(в), обоснование выбора этих спецификаций, о методах контроля качества (анализа) и их валидации;

б) результаты контроля качества (анализа) отдельных серий, произведенных на этапе разработки.

3.1.5. Стандартные образцы или материалы (раздел 3.2.S.5 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должно быть представлено подробное описание стандартных

образцов и материалов, позволяющее их идентифицировать, а в случае необходимости – о применяемых химических и биологических стандартных материалах, описанных в Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии.

3.1.6. Система упаковка/укупорка для действующего вещества (раздел 3.2.S.6 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должно быть представлено описание контейнера и укупорки для действующего(их) вещества(в), а также их спецификации.

3.1.7. Стабильность действующего вещества (раздел 3.2.S.7 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство заявителем должны быть представлены:

- а) обобщенная информация о типах проведенных исследований стабильности, использованных протоколах, а также полученных результатах;
- б) подробные результаты исследований стабильности, включая информацию об аналитических процедурах, использованных для сбора данных, и валидации этих процедур;
- в) протокол исследования стабильности в пострегистрационном периоде и обязательства в отношении стабильности.

3.2. Лекарственное средство (раздел 3.2.P модуля 3)

3.2.1. Описание и состав лекарственного средства (раздел 3.2.P.1 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должно быть представлено описание готового лекарственного средства и информация о его составе. Информация должна включать описание лекарственной формы, состава готового лекарственного средства, количественного содержания каждого компонента лекарственного средства в единице дозы и функций таких компонентов:

действующего(их) вещества(в);

вспомогательного(ых) вещества(в) независимо от его(их) происхождения или количества, включая красители, консерванты, адъюванты, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и другие вещества;

составляющих оболочек лекарственных средств (твердые капсулы, мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и другие), которые попадают в организм человека при оральном применении или каким-либо другим путем.

Данные этого раздела регистрационного досье на лекарственное средство должны быть дополнены какими-либо существенными сведениями, касающимися типа контейнера и, при необходимости – способа его укупорки, вместе с подробной информацией о медицинских изделиях, при помощи которых будет использоваться или вводиться лекарственное средство и которые поставляются вместе с лекарственным средством.

При описании компонентов лекарственного средства следует

использовать общепринятую терминологию, что означает следующее:

для веществ, которые приводятся в Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, указывается основное название, приведенное в заглавии соответствующей монографии, со ссылкой на конкретную фармакопею;

в отношении других веществ указывается МНН, рекомендованное ВОЗ, а при отсутствии такого – точное научное название; для веществ, не имеющих МНН или точного научного названия, приводят данные о том, каким образом и из чего они получены, сопровождая при необходимости эту информацию соответствующими подробными данными;

для красителей приводят соответствующий присвоенный им код «Е».

В предоставляемой информации о количественном содержании действующего(их) вещества(в) в готовом лекарственном средстве для каждого действующего(их) вещества(в) в зависимости от лекарственной формы лекарственного средства указывается его масса или количество единиц биологической активности в расчете или на единицу дозы, или на единицу массы, или на единицу объема.

Если действующее вещество представлено в виде соединения или производного, его количественное выражение указывается путем приведения общей массы, а при необходимости – массы действующей (активной) части или частей молекулы.

Количественный состав действующего вещества, являющего солью или гидратом, должен указываться в пересчете на массу действующей (активной) части или частей молекулы.

Для веществ, которые не могут быть определены молекулярно, должны быть указаны единицы биологической активности. Если ВОЗ для данного вещества определены международные единицы биологической активности, активность такого вещества должна быть выражена в таких единицах. Если для вещества международные единицы не установлены, его биологическая активность должна быть выражена таким образом, чтобы была предоставлена однозначная информация об активности такого вещества, используя, где применимо, единицы, указанные в Европейской Фармакопее, или другой фармакопее, используемой в Грузии.

3.2.2. Фармацевтическая разработка (раздел 3.2.P.2 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должны быть представлены:

а) информация об исследованиях по разработке, которые проводились для доказательства того, что лекарственная форма, состав, производственный процесс, система упаковка/упаковка, микробиологические параметры и информация по применению лекарственного средства соответствуют планируемому использованию лекарственного средства, указанному в регистрационном досье на лекарственное средство, и которые отличаются от рутинных испытаний по контролю качества лекарственного средства на соответствие требованиям спецификаций.

Должны быть идентифицированы и описаны критические параметры

состава лекарственного средства и характеристики производственного процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серии, действие и качество лекарственного средства. При необходимости дополнительные подтверждающие данные должны быть привязаны к соответствующим разделам модуля 4 и модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство;

б) обоснование совместимости действующего вещества со вспомогательными веществами, а также данные об основных физико-химических свойствах действующего вещества, которые могут повлиять на действие готового лекарственного средства. В случае комбинированных лекарственных средств должны быть представлены данные совместимости действующих веществ друг с другом;

в) обоснование выбора вспомогательных веществ, особенно в отношении их функций и концентраций;

г) описание разработки готового лекарственного средства, принимая во внимание предлагаемый путь введения и способ применения лекарственного средства;

д) обоснование наличия любых излишков в составе лекарственного средства;

е) описание любых физико-химических и биологических свойств и параметров, имеющих отношение к действию готового лекарственного средства;

ж) информация о выборе и оптимизации производственного процесса, а также о различиях между производственным процессом, используемым для производства серий лекарственного средства, задействованных в фазах базовых клинических испытаний, и процессом, используемым для производства предлагаемого готового лекарственного средства;

з) обоснование пригодности системы упаковка/укупорка, используемой для хранения, транспортировки и применения готового лекарственного средства. При необходимости следует представить данные изучения потенциального взаимодействия между лекарственным средством и материалом упаковки;

и) описание микробиологических параметров как стерильной, так и нестерильной лекарственной формы лекарственного средства, в соответствии с Европейской Фармакопеей или другой фармакопеей, используемой в Грузии;

к) обоснование совместимости готового лекарственного средства с растворителем(ями) или медицинским изделием, предназначенным для введения лекарственного средства, адресованное для подтверждения необходимой дополнительной информации, содержащейся в маркировке лекарственного средства.

3.2.3. Производство лекарственного средства (раздел 3.2.Р.3 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должно быть представлено:

а) описание способа производства лекарственного средства, позволяющее сделать краткий обзор характера выполняемых операций, и включающее как

минимум:

описание различных стадий производственного процесса, включая контроль в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости, позволяющее оценить влияние используемых производственных процессов на возникновение каких-либо нежелательных изменений в компонентах лекарственной формы;

в случае непрерывного производственного процесса – подробное описание мер предосторожности, необходимых для обеспечения однородности готового лекарственного средства;

экспериментальные исследования по валидации производственного процесса, если используется нестандартный метод производства, или если метод производства является критическим для лекарственного средства;

для стерильных лекарственных средств – подробное описание процессов стерилизации и/или асептических процедур;

подробную производственную рецептуру (состав на серию);

б) наименование, адрес и обязанности каждого производителя (включая производителя по контракту) и производственного участка, участвующих в производстве и контроле качества лекарственного средства;

в) описание процедур контроля качества лекарственного средства, которые могут проводиться на промежуточных стадиях производственного процесса с целью гарантии постоянства технологического процесса.

Описание процедур контроля качества, которые важны для проверки соответствия лекарственного средства рецептуре, предоставляется в случаях, когда заявитель предлагает аналитический метод контроля (анализа) готового лекарственного средства, не включающий количественный анализ всех действующих веществ (или всех вспомогательных компонентов, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и действующие вещества).

Описание процедур контроля качества (анализа) также предоставляется в случаях, когда контроль качества (анализ) готового лекарственного средства зависит от контроля качества (анализа) в процессе производства, особенно если лекарственное средство существенно зависит от метода его изготовления;

г) описание, документация и результаты исследований по валидации для критических стадий производства и критических методов контроля (анализа), используемых в производственном процессе.

3.2.4. Контроль вспомогательных веществ (раздел 3.2.Р.4 модуля 3)

Этот раздел регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать:

а) перечень всех материалов, необходимых для производства вспомогательных веществ, с указанием того, на какой стадии производственного процесса используется каждый материал. Следует представить информацию о качестве и контроле этих материалов, а также информацию, демонстрирующую, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Красители, входящие в состав лекарственного средства, должны соответствовать требованиям, утвержденным приказом Министра, который

должен соответствовать Директиве 78/25/ЕЕС Совета Европейских Сообществ от 12 декабря 1977 года о сближении правовых норм государств-членов о красителях, которые могут добавляться в лекарственные средства, Директиве 94/36/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 30 июня 1994 года о красителях, используемых в пищевых продуктах, и Директиве 95/45/ЕС Европейской Комиссии от 26 июля 1995 года об специальных критериях чистоты к красителям, используемым в пищевых продуктах, и пересматриваться Министерством в случае внесения изменений в эти директивы.

б) спецификации на каждое вспомогательное вещество и их обоснование. Аналитические процедуры, используемые для контроля качества (анализа) вспомогательного вещества, должны быть описаны и должным образом отвалидированы;

в) в отношении вспомогательных веществ человеческого или животного происхождения – информация об инородных (посторонних) агентах (например, источники происхождения, спецификации; описание процедур контроля качества (анализа); данные по вирусной безопасности).

В отношении особых мер по предупреждению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии должно быть продемонстрировано соответствие вспомогательного вещества *Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии*, принятому Европейской Комиссией, путем предоставления сертификата соответствия конкретной монографии Европейской Фармакопеи по трансмиссивным губчатым энцефалопатиям (что предпочтительнее) или научных данных, обосновывающих это соответствие;

г) в отношении новых вспомогательных веществ (использующихся впервые в лекарственном средстве или применяющихся при новом пути введения) – подробное описание производства, характеристик и контроля качества (анализа). Заявителем должны быть приведены перекрестные ссылки на информацию, представленную в модуле 4 (доклиническая документация) и модуле 5 (клиническая документация) регистрационного досье, подтверждающую безопасность таких веществ.

Заявителем должна быть представлена документация, содержащая подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена в соответствии с требованиями, изложенными к разделам модуля 3 регистрационного досье на лекарственное средство относительно действующего вещества.

Информация о новом вспомогательном веществе может быть представлена в виде отдельного документа, как указано в пункте 2.8 части 2 данной статьи Порядка для мастер-файла на действующее вещество (Active Substance Master File). Если заявитель лекарственного средства и производитель нового вспомогательного вещества не являются одним и тем же лицом, данный отдельный документ должен быть предоставлен производителем заявителю для подачи в Агентство.

Дополнительная информация, касающаяся исследований токсичности нового вспомогательного вещества, должна быть приведена в модуле 4 регистрационного досье, а результаты клинических испытаний лекарственного средства, содержащего такое вспомогательное вещество, должны быть описаны в модуле 5 регистрационного досье на лекарственное средство.

3.2.5. Контроль лекарственного средства (раздел 3.2.P.5 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должна быть представлена подробная информация о:

- спецификациях готового лекарственного средства (при выпуске и в течение срока годности лекарственного средства), обоснование выбора спецификаций;

- аналитических процедурах, используемых для контроля качества (анализа) готового лекарственного средства;

- валидации аналитических процедур, используемых для контроля качества (анализа) готового лекарственного средства.

Должно быть представлено описание серий готового лекарственного средства и результаты контроля качества (анализа) серий готового лекарственного средства.

Должно быть представлено описание примесей, если эти данные не были указаны в разделе, касающемся действующего вещества.

Должны быть представлены данные о максимально допустимом отклонении содержания действующего вещества в готовом лекарственном средстве, которое на момент производства лекарственного средства не должно превышать $\pm 5\%$, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

3.2.6. Стандартные образцы или материалы (раздел 3.2.P.6 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должны быть указаны и подробно описаны стандартные образцы и материалы, используемые при контроле качества (анализа) готового лекарственного средства, если эти данные не были указаны в разделе, касающемся действующего вещества.

3.2.7. Упаковка и укупорка лекарственного средства (раздел 3.2.P.7 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должно быть приведено описание системы упаковка/укупорка готового лекарственного средства, включая описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки, а также их спецификации. Спецификации должны включать описание и методы контроля (анализа). При необходимости, должна быть представлена информация о нефармакопейных методах контроля (анализа) упаковки и укупорки, включая их валидацию.

Для нефункциональных компонентов вторичной упаковки (например, для тех, которые не обеспечивают дополнительной защиты, и не способствуют доставке лекарственного средства) предоставляется только их краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной упаковки должна быть приведена подробная информация.

3.2.8. Стабильность лекарственного средства (раздел 3.2.Р.8 модуля 3)

В этом разделе регистрационного досье на лекарственное средство должны быть представлены:

а) информация о типах проведенных исследований, использованных протоколах исследований стабильности, а также о полученных результатах исследований;

б) подробные результаты исследований стабильности, включая информацию об аналитических процедурах, использованных для сбора данных, и о валидации этих процедур; для вакцин – информация по кумулятивной стабильности (если применимо);

в) протокол исследования стабильности в пострегистрационном периоде и обязательства в отношении стабильности.

Статья 30. Основные принципы и требования к материалам и данным модуля 4 регистрационного досье на лекарственное средство «Отчеты о доклинических исследованиях»

1. Модуль 4 регистрационного досье на лекарственное средство должен быть представлен согласно форме, содержанию и системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку.

2. Модуль 4 регистрационного досье на лекарственное средство должен формироваться заявителем с учетом следующего:

а) данные о фармакологических и токсикологических исследованиях должны содержать:

определение потенциальной токсичности лекарственного средства и любых опасных или нежелательных токсических эффектов, которые могут наблюдаться у человека при применении лекарственного средства согласно рекомендованным условиям его применения; их оценка должна быть приведена с учетом соответствующих патологических состояний организма человека;

определение фармакологических свойств лекарственного средства с учетом взаимосвязи его качественных и количественных характеристик с рекомендованными условиями применения человеком. Все результаты исследований должны быть достоверными и общеприменимыми. При планировании экспериментальных методик, а также при оценке полученных результатов должны использоваться методы математической и статистической обработки результатов (если возможно);

информацию о терапевтическом и токсикологическом потенциале лекарственного средства;

б) для биологических лекарственных средств, а именно иммунологических лекарственных средств и лекарственных средств, полученных из человеческой крови или человеческой плазмы, требования данной статьи к модулю 4 регистрационного досье должны быть адаптированы к конкретному лекарственному средству, поэтому заявитель в регистрационном досье должен представить обоснование использованной программы

исследования лекарственного средства.

При подготовке программы исследования лекарственного средства следует принять во внимание следующее:

все исследования, которые требуют повторного введения лекарственного средства, необходимо планировать с учетом возможной стимуляции образования антител и влияния антител на организм;

следует рассмотреть вопрос исследования репродуктивной функции, эмбриональной/фетальной и перинатальной токсичности, а также возможного мутагенного и канцерогенного действия. Если причиной токсичности является не действующее вещество, а другие вещества, то результаты указанных исследований могут быть заменены валидационными исследованиями, подтверждающими удаление этих веществ;

в) если вспомогательное вещество используется в фармацевтической практике впервые, необходимо представить данные проведенных токсикологических и фармакокинетических исследований этого вещества;

г) если существует вероятность значительного распада лекарственного средства в процессе его хранения, необходимо представить данные проведенных токсикологических исследований продуктов распада лекарственного средства.

3. В модуле 4 регистрационного досье на лекарственное средство должны быть представлены результаты фармакологических исследований, проведенных с применением двух разных подходов.

При применении первого подхода должны быть соответствующим образом исследованы и описаны действия лекарственного средства, связанные с его предполагаемым терапевтическим применением. По возможности, должны использоваться признанные и валидированные методики исследования как *in vivo*, так и *in vitro*. Описание новых экспериментальных методик должно быть настолько подробным, чтобы их можно было воспроизвести. Полученные результаты должны выражаться количественно с использованием, например, кривых доза/эффект, время/эффект и других. По возможности результаты необходимо сопоставлять с данными, имеющими отношение к веществу или веществам с аналогичным терапевтическим действием.

При применении второго подхода заявитель должен представить данные изучения потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов действующего вещества на физиологические функции, с применением доз в предполагаемом терапевтическом диапазоне и выше. Если экспериментальные методики не являются стандартными, они должны быть описаны настолько подробно, чтобы их можно было воспроизвести, а пригодность этих методик должна быть подтверждена исследователем. Любое подозреваемое изменение в реакции на повторное введение вещества должно быть изучено.

В отношении фармакодинамического взаимодействия лекарственного средства регистрационное досье на лекарственное средство должно содержать данные по изучению комбинаций действующих веществ. Эти данные должны базироваться либо на фармакологических предположениях, либо на показаниях к

терапевтическому применению лекарственного средства. В первом случае фармакодинамическое исследование должно продемонстрировать те взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на экспериментальной терапии, исследование должно установить, возможно ли продемонстрировать на животных ожидаемый терапевтический эффект комбинации веществ, а также значимость любых выявленных побочных эффектов (реакций).

4. Модуль 4 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать данные фармакокинетических исследований по изучению всех процессов, которые происходят с действующим веществом и его метаболитами в организме, которые охватывают изучение всасывания (абсорбции), распределения, метаболизма (биотрансформации) и выведения (экскреции) этих веществ.

Исследование процессов может выполняться как посредством физических, химических или, возможно, биологических методов, так и посредством изучения фактической фармакодинамической активности самого вещества.

Информация о распределении и выведении (экскреции) из организма веществ предоставляется во всех случаях, когда эти данные необходимы при определении дозы лекарственного средства для человека. Эта информация должна быть получена и для химиотерапевтических веществ (антибиотиков и т.п.) и для веществ, применение которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, разных диагностических средств и т.п.).

Также могут быть представлены данные исследований *in vitro*, которые проводились с преимуществом использования материалов человеческого происхождения по сравнению с материалами животного происхождения (а именно связывание с белками, метаболизм, взаимодействие между лекарственными средствами).

Должны быть представлены данные о проведенных фармакокинетических исследованиях всех фармакологически активных веществ. В случае новых комбинаций известных действующих веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями данного Порядка, фармакокинетические исследования могут не проводиться, если отсутствие необходимости их проведения обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических испытаний.

Дизайн фармакокинетических исследований должен обеспечивать сравнение данных для животных и человека и экстраполяцию на человека результатов, полученных на животных.

5. Модуль 4 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать данные таких исследований токсичности:

5.1. Токсичность при однократном введении

Этот раздел должен содержать информацию о качественном и количественном изучении токсических реакций, которые могут возникнуть в результате разового введения действующего вещества или веществ, содержащихся в лекарственном средстве, в тех пропорциях и в том физико-химическом состоянии, в котором они присутствуют в готовом лекарственном средстве.

5.2. Токсичность при повторном (многократном) введении

Этот раздел должен содержать информацию о выявлении любых физиологических и/или анатомо-патологических изменений, вызванных многократным введением исследуемого действующего вещества или комбинации действующих веществ, и определении, как эти изменения связаны с дозой.

Как правило должна быть приведена информация относительно двух проведенных исследований – одного краткосрочного длительностью 2 - 4 недели, и другого долгосрочного, длительность которого зависит от условий терапевтического (медицинского) применения лекарственного средства, – целью которых является описание потенциальных побочных реакций, на которые необходимо обратить внимание при проведении клинических испытаний лекарственного средства.

5.3. Генотоксичность

Этот раздел должен содержать информацию относительно исследования мутагенного и кластогенного потенциала с целью определения изменений, которые может вызвать исследуемое вещество в генетическом материале отдельного организма или в клетках, поскольку действие мутагена несет риск возникновения мутаций в половых клетках и наследственных нарушений, а также риск возникновения мутаций в соматических клетках, включая мутации, которые приводят к развитию злокачественных образований.

Данные исследований генотоксичности должны быть представлены для всех новых веществ.

5.4. Канцерогенность

В этом разделе должна быть приведена информация об исследованиях по выявлению канцерогенного действия лекарственного средства, которые проводятся в случаях, если:

лекарственное средство предназначено для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни пациента;

существует риск наличия канцерогенного потенциала лекарственных средств, например для лекарственных средств того же класса или подобной структуры либо на основании данных исследований токсичности при повторном (многократном) введении.

Информация об исследованиях по выявлению канцерогенного действия лекарственного средства не приводится, если исследуемые вещества относятся к определенно генотоксичным соединениям, которые являются трансвидовыми канцерогенами и представляют опасность для людей, и поэтому проводить такие исследования нет необходимости. Если такое лекарственное средство

предназначено для длительного (постоянного) введения больным, должны быть представлены данные о проведенных долгосрочных исследованиях по выявлению раннего онкогенного эффекта.

5.5. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность

В этом разделе приводятся данные исследований возможных нарушений мужской и женской репродуктивной функции, а также негативного воздействия на потомство.

Эти данные должны включать изучение воздействия на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок, исследование токсического и тератогенного воздействия на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также латентных эффектов, когда исследуемое лекарственное средство вводилось беременным самкам.

Отсутствие в регистрационном досье на лекарственное средство данных подобных исследований должно быть обосновано заявителем.

В зависимости от показаний к применению лекарственного средства требуется предоставление информации о проведенных дополнительных исследованиях (развития потомства), например при наличии обоснования введения лекарственного средства неполовозрелым животным.

Данный модуль регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать информацию об исследованиях эмбрио-фетальной токсичности, которые, как правило, проводятся на двух видах млекопитающих, один из которых – не грызуны. Исследования пери- и постнатальной токсичности должны подтверждать, что они проводились, по крайней мере, на одном виде животных. Если известно, что метаболизм лекарственного средства у определенного вида животных аналогичен метаболизму у человека, исследования желательно проводить именно на этом виде животного. Желательно также, чтобы одним из видов животных был тот вид, который использовался в исследованиях токсичности при повторном (многократном) введении.

Дизайн исследований должен соответствовать уровню современных научных знаний на момент представления заявки о государственной регистрации лекарственного средства.

5.6. Местная переносимость

Этот раздел должен содержать информацию об изучении переносимости лекарственного средства (действующих и вспомогательных веществ) в тех местах (участках) организма, которые могут контактировать с лекарственным средством вследствие его применения. Исследование должно позволить отличить любые механические воздействия введения лекарственного средства или действие лекарственного средства, обусловленное его физико-химическими свойствами, от токсикологического или фармакодинамического действия.

В данном разделе также должны быть представлены данные исследования местной переносимости, которое проводилось с использованием лекарственного средства, разработанного для применения человеком, и в

котором животным контрольной группы вводился наполнитель/растворитель, применяемый для введения лекарственного средства, и/или вспомогательные вещества. При необходимости, следует представить информацию о включении группы положительного контроля/вещества сравнения.

Дизайн исследования местной переносимости (выбор видов животных, длительность исследования, частота и путь введения, дозы) зависит от задачи исследования (изучаемой проблемы) и предложенных условий введения лекарственного средства при его применении. В случае необходимости приводится информация о проведенных исследованиях обратимости местных поражений.

Информация об исследованиях на животных может быть заменена информацией о валидированных исследованиях *in vitro*, если в целях оценки безопасности результаты исследований сопоставимы по качеству и полезности.

Для химических веществ для местного применения (например, дермальное, ректальное, вагинальное применение) заявителем должна быть приведена оценка их сенсибилизирующего потенциала с использованием, как минимум, одной тест-системы (исследование на морских свинках или исследование местных лимфатических узлов).

Статья 31. Основные принципы и требования к материалам и данным модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство «Отчеты о клинических испытаниях»

1. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен быть представлен согласно форме, содержанию и системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку.

2. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен формироваться заявителем с учетом следующего:

а) клинические данные, которые приводятся согласно требованиям данного Порядка, должны позволить сформировать достаточно обоснованное и достоверное с научной точки зрения заключение о соответствии лекарственного средства критериям, обуславливающим принятие решения о государственной регистрации лекарственного средства.

Обнародованию подлежат все результаты клинических испытаний, как благоприятные (положительные), так и неблагоприятные (отрицательные);

б) клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования, проводимые на животных в соответствии с требованиями статьи 30 данного Порядка. Исследователь должен быть ознакомлен с заключениями, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований; поэтому заявитель должен предоставить ему, как минимум, брошюру исследователя, содержащую всю важную информацию, известную на момент начала клинического испытания, включая химические, фармацевтические и биологические данные, данные токсикологических, фармакокинетических и

фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, в обоснование характера, масштаба и длительности планируемого испытания. При этом полные отчеты фармакологических и токсикологических исследований должны предоставляться по запросу исследователя. В отношении материалов человеческого или животного происхождения должны быть задействованы все имеющиеся средства для обеспечения безопасности в связи с возможной передачей инфекционных агентов до начала проведения испытания;

в) владельцы торговых лицензий на лекарственные средства должны обеспечить хранение важной документации клинического испытания (включая индивидуальные регистрационные формы) у собственников полученных результатов, за исключением медицинских карт субъектов клинического испытания. Медицинские карты субъектов клинического испытания должны храниться в условиях и в течение срока, предусмотренных законодательством тех стран, в которых они проводились.

По требованию Агентства должны быть представлены данные и документы, имеющие отношение к клиническому испытанию, включающие:

протокол, содержащий обоснование, цели, статистический дизайн и методологию испытания с условиями его проведения и организации, а также подробную информацию об исследуемом лекарственном средстве, препарате сравнения и/или плацебо;

стандартные операционные процедуры, имеющие отношение к клиническому испытанию;

все письменные заключения по протоколу и процедурам;

брошюру исследователя;

индивидуальные регистрационные формы каждого субъекта клинического испытания;

итоговый отчет;

сертификат или иной документ о прохождении аудита клинического испытания (при наличии).

Любое изменение права собственности на имеющиеся клинические данные должно быть оформлено документально;

г) данные каждого клинического испытания должны содержать достаточное количество информации, чтобы можно было составить объективное заключение о:

протоколе клинического испытания, содержащем обоснование, цели, статистический дизайн и методологию испытания с условиями его проведения и организации, и подробную информацию об исследуемом лекарственном средстве;

сертификате(ах) или ином(ых) документе(ах) о прохождении аудита клинического испытания (при наличии);

списке исследователей. Каждый исследователь должен предоставить свои данные (фамилию, адрес проживания, место работы, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении клинического испытания), указать, где проводилось испытание, и собрать

информацию по каждому отдельному субъекту клинического испытания, включая индивидуальные регистрационные формы;

итоговом отчете, подписанном исследователем, а при многоцентровом испытании – всеми исследователями или ответственным исследователем;

д) по согласованию с Агентством данные клинических испытаний, указанные в пункте г) данной части, могут предоставляться не в полном объеме.

В регистрационном досье на лекарственное средство должно быть представлено собственное заключение исследователя, основанное на экспериментальных данных, о безопасности лекарственного средства в обычных условиях его применения, его переносимости, эффективности и любой полезной информации в отношении показаний к применению и противопоказаний, доз и длительности терапии, а также особых мер предосторожности, которые необходимо соблюдать во время лечения, и клинических симптомов передозировки. В отчете о результатах многоцентрового испытания ответственным исследователем должно быть изложено мнение от лица всех центров (мест проведения клинического испытания) о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства;

е) клинические наблюдения по каждому испытанию должны быть обобщены с указанием:

количества и пола субъектов клинического испытания, которые получали лечение;

отбора и распределения по возрасту субъектов клинического испытания (пациентов) в исследуемых и контрольных группах;

количества субъектов клинического испытания (пациентов), которые досрочно выбыли из испытания, с указанием причин, по которым это произошло;

что происходило с контрольной группой, если контролируемые клинические испытания проводились при указанных выше условиях:

- не получала лечения;
- получала плацебо;
- получала другое лекарственное средство с известным действием;
- получала другой вид лечения без применения лекарственных средств (немедикаментозное лечение);

частоты наблюдаемых побочных реакций;

подробностей относительно субъектов клинического испытания (пациентов), которые могут принадлежать к группам риска, например людей преклонного возраста, детей, женщин в период беременности или менструации, субъектов клинического испытания (пациентов), физиологическое или патологическое состояние которых требует особого подхода;

параметров и критериев оценки эффективности исследуемого лекарственного средства и результатов с учетом этих параметров;

статистической оценки результатов клинического испытания, если этого требует дизайн испытания, и использованных переменных факторов;

ж) исследователем должны быть указаны свои наблюдения относительно:

возникновения у субъектов клинического испытания любых признаков привыкания, зависимости или трудностей, связанных с отменой лекарственного средства;

любых лекарственных взаимодействий, которые наблюдались при одновременном введении исследуемого лекарственного средства с другими лекарственными средствами;

критериев, которые служили основанием для исключения отдельных субъектов клинического испытания из клинического испытания;

любых случаев смерти, которые были отмечены во время проведения клинического испытания или в период последующего наблюдения;

з) данные о новой комбинации действующих веществ должны быть идентичны данным, требуемым для новых лекарственных средств, и эти данные должны содержать обоснование безопасности и эффективности комбинации;

и) в случае полного или частичного отсутствия клинических данных, заявителем должны быть представлены причины такого отсутствия. При получении непредвиденных результатов во время клинических испытаний должны быть представлены данные проведенных дополнительных доклинических токсикологических и фармакологических исследований и обзор полученных результатов;

к) если лекарственное средство предназначено для длительного применения, заявитель должен представить описание любых изменений фармакологического действия в результате многократного применения лекарственного средства, а также обоснование выбора дозирования лекарственного средства при длительном применении.

3. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчеты о биофармацевтических исследованиях – исследованиях биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, исследованиях корреляции *in vitro* и *in vivo*, а также должен содержать описание биоаналитических и аналитических методик.

При необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных средств должны быть приведены данные оценки их биодоступности.

4. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчеты об исследованиях, имеющих отношение к фармакокинетике, с использованием биоматериалов человеческого происхождения – белков, клеток, тканей и связанных с ними материалов, полученных от человека, которые используются при проведении исследований *in vitro* или *ex vivo* для оценки фармакокинетических свойств действующих веществ.

Поэтому должны быть представлены отчеты об исследованиях связывания с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействий действующего вещества, а также отчеты об исследованиях с использованием других биоматериалов человеческого происхождения.

5. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен

содержать отчеты фармакокинетических исследований у человека, в которых должны быть описаны такие фармакокинетические характеристики:

- абсорбция (скорость и степень);
- распределение;
- метаболизм;
- выведение (экскреция).

Также должно быть приведено описание клинически значимых характеристик, включая значение кинетических данных для определения режима дозирования лекарственного средства, особенно для пациентов групп риска, а также различий клинически значимых характеристик у человека и видов животных, которые использовались в доклинических исследованиях.

В регистрационном досье на лекарственное средство, кроме информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов/проб, при фармакокинетических анализах в популяции, основанных на разреженном отборе проб в ходе клинических испытаний, также может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и фармакокинетическим откликом. Необходимо представить отчеты об исследовании фармакокинетики и первичной (начальной) переносимости лекарственного средства у здоровых субъектов и пациентов, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о фармакокинетических исследованиях в популяции.

Если лекарственное средство при рекомендованном применении будет вводиться вместе с другими лекарственными средствами, должны быть представлены данные исследования их совместного введения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия.

Должны быть представлены данные изучения фармакокинетического взаимодействия действующего вещества с другими лекарственными средствами или веществами.

6. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчеты фармакодинамических исследований у человека, которые должны:

- а) демонстрировать корреляцию фармакодинамического действия лекарственного средства и его эффективности, включая:
 - взаимосвязь доза/отклик и ее развитие во времени;
 - обоснование дозирования и условий введения лекарственного средства;
 - механизм действия лекарственного средства, если возможно.

Должно быть описано фармакодинамическое действие лекарственного средства, не связанное с его эффективностью. Демонстрация фармакодинамического действия у человека сама по себе не является достаточной для того, чтобы сделать выводы в отношении какого-либо конкретного потенциального терапевтического действия лекарственного средства;

б) демонстрировать возможное изменение фармакологического действия лекарственного средства, если лекарственное средство при рекомендованном применении вводится вместе с другими лекарственными средствами, в соответствующих исследованиях совместного введения лекарственных средств.

Должны быть представлены данные изучения фармакодинамического взаимодействия действующего вещества с другими лекарственными средствами или веществами.

7. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчеты таких исследований эффективности и безопасности лекарственного средства:

7.1. Отчеты о контролируемых клинических испытаниях по заявленным показаниям к применению лекарственного средства

Должны быть представлены отчеты о проведенных клинических испытаниях лекарственного средства, которые должны быть «контролируемыми клиническими испытаниями» и по возможности рандомизированными, в которых исследуемое лекарственное средство сравнивается с плацебо и известным лекарственным средством с доказанной терапевтической эффективностью. Использование любого другого дизайна клинического испытания должно быть обосновано в регистрационном досье на лекарственное средство. Информация о лечении в контрольных группах может варьировать от случая к случаю и зависеть от этических норм и сферы терапии, поэтому в отдельных случаях целесообразнее приводить данные сравнения эффективности нового лекарственного средства не с действием плацебо, а с эффективностью известного лекарственного средства с доказанной терапевтической ценностью.

В протоколе испытания должны быть подробно описаны используемые статистические методы, число субъектов клинического испытания и критерии их включения (включая расчеты статистической мощности испытания), применяемый уровень значимости и описание статистической единицы. Должны быть документированы меры, применяемые во избежание необъективной оценки, особенно если при проведении испытаний эффект лекарственного средства не может быть объективно оценен, включая применение методов рандомизации и слепого контроля. Включение в испытание большого количества субъектов клинического испытания не должно считаться равноценной заменой соответствующего контролируемого клинического испытания.

Информация об анализе данных по безопасности лекарственного средства должна отображать случаи, которые привели к изменению дозы или необходимости сопутствующего лечения, к серьезным побочным явлениям, а также явлениям, которые привели к исключению субъекта из клинического испытания и смерти. Должна быть приведена информация об идентификации субъектов или группы субъектов клинического испытания с повышенной степенью риска и потенциально уязвимых субъектов испытания, количество

которых может быть небольшим, например дети, беременные, люди преклонного возраста со слабым здоровьем, лица со значительными нарушениями обмена вещества или экскреции и прочие. Должно быть описано значение оценки безопасности для возможного применения лекарственного средства.

7.2. Отчеты о неконтролируемых клинических испытаниях, отчеты об анализах данных по нескольким испытаниям и отчеты других клинических испытаний.

8. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчеты о пострегистрационном опыте применения лекарственного средства.

Если лекарственное средство уже зарегистрировано в других странах, в регистрационном досье должна быть приведена информация о побочных реакциях на рассматриваемое лекарственное средство и лекарственные средства с тем(и) же действующим(и) веществом(ами), по возможности в сопоставлении с показателями их потребления.

9. В регистрационном досье на лекарственное средство должны быть представлены индивидуальные регистрационные формы и индивидуальные списки пациентов в том же порядке, что и отчеты о клинических испытаниях, с нумерацией в соответствии с каждым клиническим испытанием.

Раздел VI. Типы заявок о государственной регистрации лекарственного средства и требования к регистрационным досье в зависимости от типа заявки

Статья 32. Типы заявок о государственной регистрации лекарственного средства

Тип заявки о государственной регистрации лекарственного средства определяется на основании регистрационного досье на лекарственное средство и бывает одним из следующих:

полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

заявка о государственной регистрации генерического лекарственного средства;

заявка о государственной регистрации гибридного лекарственного средства;

заявка о государственной регистрации подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра);

библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением);

заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией;
заявка информированного согласия;
заявка о государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства.

Статья 33. Полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства

1. Полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства подается, если регистрационное досье на лекарственное средство содержит:

результаты фармацевтических (физико-химических, биологических и/или микробиологических) исследований (модуль 3 регистрационного досье);
отчеты о доклинических (токсикологических и фармакологических) исследованиях (модуль 4 регистрационного досье);
отчеты о клинических испытаниях (модуль 5 регистрационного досье).

2. Модули 1-5 регистрационного досье на лекарственное средство должны быть представлены в соответствии с требованиями, установленными в разделах V, VII, VIII данного Порядка.

3. Регистрационное досье на лекарственное средство, представленное с целью государственной регистрации по полной и независимой заявке, должно быть представлено согласно форме, содержанию и системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку.

Статья 34. Смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства

1. Смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства подается, если модули 4 и/или 5 регистрационного досье на лекарственное средство содержат отчеты об ограниченных доклинических исследованиях и/или клинических испытаниях, которые проводились заявителем, в комбинации с библиографическими данными.

2. Регистрационное досье на лекарственное средство, представленное с целью государственной регистрации по смешанной заявке, должно быть представлено согласно форме, содержанию и системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку.

3. В случае предоставления в соответствующих разделах модуля 4 и/или модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство библиографических данных вместо отчетов о доклинических исследованиях и/или клинических испытаниях, заявитель в соответствующих разделах модуля

4 и/или модуля 5 регистрационного досье должен представить разъяснение почему, по его мнению, приведенные библиографические данные могут заменить отчеты об исследованиях и/или испытаниях, и как эти данные гарантируют соответствие регистрационного досье на лекарственное средство требованиям раздела V данного Порядка. При этом формулировка «не применимо/not applicable» в соответствующем разделе модуля 4 и/или модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство не приемлема в качестве обоснования.

Библиографические данные, заменяющие отчеты об исследованиях и/или испытаниях и приведенные в соответствующих разделах модуля 4 и/или модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство, обобщаются в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство, как это требуется в случае предоставления отчета о проведенном исследовании/испытании.

Если библиографические данные приводятся в разделах регистрационного досье на лекарственное средство, касающихся ссылок на литературные источники, дополнительно к представленным отчетам об исследованиях и/или испытаниях, такие библиографические данные не требуют обобщения в модуле 2 регистрационного досье.

4. Основаниями для обоснования отсутствия отчетов о проведенных доклинических исследованиях и/или клинических испытаниях в соответствующих разделах модуля 4 и/или модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство могут быть:

частичная отмена необходимости проведения некоторых исследований/испытаний лекарственного средства, предусмотренная законодательством страны, в которой проводились исследования/испытания;

частичная отмена необходимости проведения некоторых исследований/испытаний лекарственного средства, предусмотренная научными руководствами ЕМА;

замещение и сокращение использования животных в доклинических исследованиях (например, замещение и сокращение использования животных, предусмотренное Директивой 2010/63/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях);

вопросы, касающиеся этики (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации от июня 1964 «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (с изменениями));

экспертное заключение о том, что исследования, скорее всего, не приведут к получению новых данных в исследуемых сферах (например, клинический опыт применения действующего вещества, существующий на момент разработки лекарственного средства, может заменить некоторые доклинические исследования);

научные данные, подтверждающие неприемлемость тех или иных исследований и/или испытаний;

невозможность предоставления исчерпывающих данных в случаях, предусмотренных абзацем вторым части 1 статьи 60 данного Порядка;

другие доказательства, которые приводятся заявителем в качестве обоснования отсутствия данных тех или иных доклинических исследований и/или клинических испытаний лекарственного средства.

5. Все другие модули регистрационного досье на лекарственное средство, сопровождающего смешанную заявку о государственной регистрации лекарственного средства, должны подаваться согласно требованиям раздела V данного Порядка.

Статья 35. Заявка о государственной регистрации генерического лекарственного средства

1. Заявка о государственной регистрации генерического лекарственного средства подается заявителем, если:

лекарственное средство является генерическим лекарственным средством;

проведены исследования по доказательству биоэквивалентности генерического лекарственного средства референтному лекарственному средству;

с момента первой регистрации или приравненной к ней процедуры (процедура допуска лекарственного средства на рынок компетентными органами других стран) референтного лекарственного средства в любой стране прошло не менее 6 лет.

2. Заявку о государственной регистрации генерического лекарственного средства сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

3. Модули 1-3 регистрационного досье на генерическое лекарственное средство должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным разделом V данного Порядка.

4. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 27 данного Порядка, раздел 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать краткую справку (объемом до 5 страниц), в которой просуммированы все основания и доказательства, использованные заявителем для демонстрации того, что поданное на государственную регистрацию лекарственное средство является генерическим лекарственным средством.

Эта справка должна включать данные о лекарственном средстве, качественном и количественном содержании действующих веществ, лекарственной форме, профиле безопасности/эффективности действующего вещества генерического лекарственного средства по сравнению с действующим веществом референтного лекарственного средства, а также данные по

биодоступности и биоэквивалентности генерического лекарственного средства (если применимо).

Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества считаются одним и тем же действующим веществом при условии, что они существенно не отличаются по свойствам с точки зрения безопасности и/или эффективности.

5. Для генерических лекарственных средств обзор/резюме доклинических данных и клинических данных модуля 2 регистрационного досье должны содержать:

обоснование того, что лекарственное средство является генерическим;

краткое описание примесей, содержащихся в сериях действующего(их) вещества(в), а также в готовом лекарственном средстве (и, если применимо, продуктов распада, возникающих при хранении), поданном на государственную регистрацию, вместе с оценкой этих примесей;

оценку исследований биоэквивалентности или обоснование заявителя о том, почему такие исследования не проводились согласно Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА;

последнюю опубликованную научную литературу, имеющую отношение к действующему веществу и данному типу заявки. Для этого могут быть использованы резюме статей научных журналов;

обсуждение в доклинических/клинических обзорах/резюме каждого положения краткой характеристики лекарственного средства, которое до этого не было известно или не вытекает из свойств лекарственного средства и/или его терапевтической группы, и подтверждение этого положения данными опубликованной научной литературы и/или дополнительных исследований;

дополнительные данные, демонстрирующие эквивалентность свойств безопасности и эффективности генерического лекарственного средства референтному, если в состав генерического лекарственного средства входят соли, эфиры или производные действующего вещества, отличающиеся от тех, которые входят в состав референтного лекарственного средства (при необходимости).

6. Раздел 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на генерическое лекарственное средство должен содержать перечень всех основных исследований, проведенных для такого лекарственного средства. Исследование должно быть включено в перечень, независимо от его результата.

Заявителем представляются полные отчеты обо всех проведенных исследованиях генерического лекарственного средства, за исключением пилотных исследований, для которых достаточно представить краткий обзор (синопсис) исследования в соответствии с научными руководствами ICH, указанным в части 3 статьи 26 данного Порядка, в части эффективности лекарственных средств. Полные отчеты пилотных исследований

предоставляются заявителем по запросу Агентства.

Раздел 2.7 модуля 2 регистрационного досье на генерическое лекарственное средство также должен содержать краткий обзор (синопсис) исследований биоэквивалентности или сравнительной биодоступности лекарственного средства, проведенных при разработке состава лекарственного средства.

7. При государственной регистрации генерического лекарственного средства от заявителя не требуется представления в модулях 4 и 5 регистрационного досье результатов доклинических исследований и клинических испытаний лекарственного средства, если проведены исследования по доказательству биоэквивалентности генерического лекарственного средства референтному лекарственному средству и данные этих исследований, демонстрирующие биодоступность и биоэквивалентность генерического лекарственного средства референтному лекарственному средству, представлены в регистрационном досье (при условии, что референтное лекарственное средство не является биологическим лекарственным средством).

Результаты исследований биоэквивалентности генерического лекарственного средства референтному лекарственному средству должны быть представлены в разделе 5.3.1 модуля 5 регистрационного досье на генерическое лекарственное средство.

8. Исследования биоэквивалентности должны проводиться в соответствии с Руководством по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденным постановлением Правительства Грузии, или Руководством по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованным ЕМА.

9. Если действующее вещество генерического лекарственного средства содержит тот же активный (терапевтический) компонент, что и референтное лекарственное средство, но в форме другой соли/эфира/комплекса/производного, должно быть представлено доказательство неизменности фармакокинетики, фармакодинамики и/или токсичности активного компонента, изменение которых может привести к изменению профиля безопасности/эффективности. При отсутствии доказательств такое действующее вещество генерического лекарственного средства считается новым действующим веществом.

Статья 36. Заявка о государственной регистрации гибридного лекарственного средства

1. Заявка о государственной регистрации гибридного лекарственного средства подается заявителем, если:

лекарственное средство не подпадает под определение генерического

лекарственного средства, или

биоэквивалентность лекарственного средства не может быть доказана путем исследований биодоступности (например, для новых лекарственных средств с супрабиодоступностью), или

действующее вещество, терапевтические показания, сила действия, лекарственная форма или путь введения лекарственного средства изменены по сравнению с референтным лекарственным средством.

2. Заявку о государственной регистрации гибридного лекарственного средства сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

3. Модули 1-3 регистрационного досье на гибридное лекарственное средство должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным разделом V данного Порядка.

4. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 27 данного Порядка, раздел 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье на гибридное лекарственное средство должен содержать краткую справку (объемом до 5 страниц), в которой просуммированы все основания и доказательства, использованные заявителем для демонстрации того, что поданное на государственную регистрацию лекарственное средство является гибридным лекарственным средством.

Эта справка должна включать данные о лекарственном средстве, его действующем веществе, лекарственной форме, силе действия, терапевтических показаниях, пути введения, соответственно в сравнении с референтным лекарственным средством, а также (где это применимо к гибриднему лекарственному средству) данные по биодоступности и биоэквивалентности гибридного лекарственного средства.

5. Регистрационное досье на гибридное лекарственное средство должно содержать ссылки на результаты доклинических исследований и клинических испытаний референтного лекарственного средства, а также результаты соответствующих доклинических (токсикологических и фармакологических) исследований и/или клинических испытаний, проведенных для гибридного лекарственного средства.

6. Модули 4, 5 регистрационного досье на гибридное лекарственное средство должны быть представлены согласно требованиям, установленным в данной статье и разделе V данного Порядка.

В регистрационном досье на гибридное лекарственное средство в частности должны быть представлены такие материалы:

а) при регистрации лекарственного средства, содержащего измененное по сравнению с референтным лекарственным средством действующее вещество (другая соль/эфир, комплекс/производное (с тем же активным компонентом

молекулы)) – доказательство того, что фармакокинетический профиль, фармакодинамические и/или токсикологические свойства, которые могут существенно изменить профиль безопасности/эффективность лекарственного средства, не изменились. Если фармакокинетический профиль, фармакодинамические и/или токсикологические свойства, которые могут существенно изменить профиль безопасности/эффективность лекарственного средства, изменились, действующее вещество должно рассматриваться как новое действующее вещество;

б) при регистрации лекарственного средства с другим, чем у референтного лекарственного средства, путем введения/лекарственной формой (для парентерального введения необходимо разграничивать внутриаириальное, внутривенное, внутримышечное, подкожное и другие пути введения) (новый путь введения; новая лекарственная форма, тот же путь введения) – материалы клинических испытаний (безопасность/эффективность), исследований фармакокинетики, доклинических исследований (например, местная токсичность), в зависимости от существующих отличий с референтным лекарственным средством;

в) при регистрации лекарственного средства с другой, чем у референтного лекарственного средства, силой действия (дозировкой) (путь введения/лекарственная форма и условия приема (режим дозирования) – те же) материалы исследований биодоступности, проведенных согласно Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА;

г) при регистрации лекарственного средства с супрабиодоступностью (те же, что у и референтного лекарственного средства, условия приема лекарственного средства, но для достижения той же концентрации в плазме/крови человека, как функции во времени, уменьшено дозу лекарственного средства) – может быть достаточно материалов исследований биодоступности, проведенных согласно Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА;

д) при регистрации лекарственного средства, в котором действующие вещества содержатся в разных пропорциях/имеют другие режимы дозирования по сравнению с референтным лекарственным средством, или одно или более действующих веществ имеет модифицированный механизм высвобождения по сравнению с референтным лекарственным средством, – материалы клинических испытаний, в которых сравнивают существующие и новые пропорции/режимы дозирования, включая исследования биодоступности.

Статья 37. Заявка о государственной регистрации подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра)

1. Заявка о государственной регистрации подобного биологического

лекарственного средства (биосимиляра) подается заявителем, если выполняются все следующие условия:

лекарственное средство является подобным биологическим лекарственным средством (биосимиляром);

проведены исследования по доказательству подобия биологического лекарственного средства референтному биологическому лекарственному средству;

срок действия патентной защиты данных референтного биологического лекарственного средства истек.

2. Заявку о государственной регистрации подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

3. Подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) ввиду специфики производственного процесса, используемого сырья, особенностей молекулярной структуры и терапевтического действия не считается генерическим лекарственным средством и к регистрационному досье на такое лекарственное средство применяются требования, изложенные в данной статье Порядка.

4. Регистрационное досье на подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) должно содержать:

модули 1, 2, 3, требования к которым изложены в статьях 27 - 29 данного Порядка;

данные по биоэквивалентности и биодоступности подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра);

токсикологические и другие доклинические и клинические данные, тип и количество которых определяются заявителем в каждом конкретном случае согласно соответствующим научным руководствам, указанным в части 3 статьи 26 данного Порядка.

При необходимости, с учетом специфической характеристики каждого конкретного подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра), Агентство может потребовать проведение исследований по доказательству подобия, предусмотренных в модулях 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство.

Основные требования и подходы, которые следует применять к подобным биологическим лекарственным средствам (биосимилярам), указаны в соответствующих научных руководствах, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка.

Если референтное биологическое лекарственное средство имеет более одного показания к применению, эффективность и безопасность подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) должна подтверждаться или, при необходимости, демонстрироваться заявителем

отдельно по каждому заявленному показанию к применению подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра).

5. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 27 данного Порядка, раздел 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье на подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) должен содержать краткую справку (объемом до 5 страниц), в котором содержатся данные об этом лекарственном средстве, его действующем веществе, исходном сырье и производственном процессе. В данной справке также должна содержаться информация обо всех различиях (соответствующих характеристиках) подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) и референтного биологического лекарственного средства; описание каких-либо изменений, внесенных на этапе разработки подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра), которые могут повлиять на сравнимость подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) к референтному биологическому лекарственному средству.

В данном разделе должна быть описана сравнимость подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) с референтным биологическим лекарственным средством в отношении качества, безопасности и эффективности и указано, какое референтное биологическое лекарственное средство использовалось при разработке качества, безопасности и эффективности подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра).

Раздел 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье также должен содержать таблицу «Обзор выбора референтного лекарственного средства, использованного в исследованиях по сравнимости».

6. Разделы резюме доклинических и клинических данных модуля 2 регистрационного досье на подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) должны содержать результаты проведенных соответствующих исследований сравнимости подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) и референтного биологического лекарственного средства.

7. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 29 данного Порядка, модуль 3 регистрационного досье на подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) должен содержать данные исследований сравнимости подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) и референтного биологического лекарственного средства согласно актуальным *руководствам для подобных биологических лекарственных средств*, опубликованным ЕМА.

8. Модули 4 и 5 регистрационного досье на подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) должны содержать результаты сравнительных доклинических исследований и клинических испытаний

подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра) и референтного биологического лекарственного средства согласно требованиям соответствующих научных руководств, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка.

Если для биологических лекарственных средств определенной фармакотерапевтической группы нет соответствующего руководства, заявитель может обратиться за научной консультацией в Агентство.

Статья 38. Библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением)

1. Библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением) подается, если заявитель может доказать, что лекарственное средство содержит действующее вещество с хорошо изученным в рамках Европейского Союза и/или Грузии медицинским применением, по меньшей мере, в течение 10 лет, и обладает признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, что подтверждается подробными библиографическими данными.

2. Для определения хорошо изученного медицинского применения действующего вещества лекарственного средства должны учитываться такие факторы:

- время, на протяжении которого применяется действующее вещество;
- количественные аспекты применения действующего вещества (степень применения в медицинской практике, степень применения в географическом аспекте; степень контроля применения действующего вещества в рамках фармаконадзора или с помощью других методов);
- степень научного интереса в использовании действующего вещества, отраженная в опубликованной научной литературе;
- согласованность научных оценок.

Для определения хорошо изученного медицинского применения разных действующих веществ могут использоваться разные периоды времени. В каждом случае период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения, должен составлять не менее 10 лет с момента первого систематического и документированного применения этого действующего вещества как лекарственного средства в Европейском Союзе и/или в Грузии.

3. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

4. Модули 1-3 регистрационного досье на лекарственное средство с

хорошо изученным медицинским применением должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным разделом V данного Порядка.

В модулях 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением результаты доклинических исследований и клинических испытаний такого лекарственного средства могут быть заменены соответствующей научной литературой.

5. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 27 данного Порядка, раздел 1.5.1 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением должен содержать краткую справку (объемом до 5 страниц), в которой обобщены все обоснования и доказательства хорошо изученного медицинского применения действующего вещества с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, с учетом факторов, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка.

6. Документация, представленная заявителем для подтверждения хорошо изученного медицинского применения, должна включать все аспекты оценки безопасности и/или эффективности, содержать обзор соответствующей литературы, учитывая до- и постмаркетинговые (после размещения лекарственного средства на рынке) исследования и опубликованную научную литературу об опыте применения действующего вещества в эпидемиологических испытаниях и, в частности, в сравнительных эпидемиологических исследованиях. Должны быть представлены все материалы как положительные, так и отрицательные.

Для подтверждения «хорошо изученного медицинского применения» в регистрационном досье на лекарственное средство могут также приводиться библиографические ссылки на другие источники доказательств (постмаркетинговые исследования, эпидемиологические испытания и прочие), а не только на данные исследований и испытаний, при условии, что в регистрационном досье на лекарственное средство представлено четкое объяснение и обоснование использования этих источников информации.

7. В доклинических и/или клинических обзорах модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением должны быть представлены объяснения значимости любых данных, приведенных для лекарственного средства, которое отличается от лекарственного средства, являющегося предметом заявки о государственной регистрации. Также должны быть представлены обоснования, может ли указанное лекарственное средство рассматриваться как подобное лекарственному средству, на которое подана заявка о государственной регистрации, несмотря на существующие различия.

8. В модулях 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением должны быть приведены детальные библиографические данные, касающиеся доклинических и

клинических характеристик действующего вещества лекарственного средства.

В случае отсутствия в модулях 4 и/или 5 регистрационного досье на лекарственное средство какой-либо информации в отношении эффективности и/или безопасности лекарственного средства, заявителем в обзорах/резюме модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство должно быть представлено обоснование почему, несмотря на отсутствие некоторых исследований, может быть продемонстрирован приемлемый уровень безопасности и/или эффективности лекарственного средства.

Регистрационное досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением должно содержать ссылки на опубликованную научную литературу. В регистрационное досье заявителем должны предоставляться копии полного текста научной статьи, включая перевод на грузинский, или английский, или русский язык.

Публичный оценочный отчет компетентного органа по лекарственным средствам не является источником получения научной информации для подтверждения хорошо изученного медицинского применения.

В регистрационном досье на лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением должны быть представлены данные опыта применения других лекарственных средств, содержащих такие же действующие вещества, после их размещения на рынке Грузии и/или других стран.

9. Если действующее вещество лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением применяется для новых терапевтических показаний, для которых хорошо изученное медицинское применение не доказано, в регистрационном досье помимо библиографических данных должны содержаться результаты соответствующих доклинических исследований и/или клинических испытаний, касающиеся нового терапевтического показания. Для регистрации такого лекарственного средства должна подаваться полная и независимая заявка или смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства.

Статья 39. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией

1. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией подается при регистрации комбинированного лекарственного средства (лекарственное средство, содержащее два и более действующих вещества), отвечающего всем следующим условиям:

действующие вещества комбинированного лекарственного средства использовались в составе отдельных зарегистрированных лекарственных средств;

действующие вещества в составе отдельных зарегистрированных лекарственных средств ранее не применялись в медицинской практике с той же целью, в той же схеме и дозах, что и комбинированное лекарственное средство.

2. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

3. Модули 1-5 регистрационного досье на лекарственное средство с фиксированной комбинацией должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным разделом V данного Порядка.

Модули 4, 5 регистрационного досье на лекарственное средство с фиксированной комбинацией должны содержать результаты доклинических исследований и клинических испытаний комбинированного лекарственного средства, как это требуется в случае государственной регистрации лекарственного средства по полной и независимой заявке о государственной регистрации лекарственного средства.

Модули 4, 5 регистрационного досье на лекарственное средство с фиксированной комбинацией могут быть также представлены согласно требованиям к регистрационному досье, сопровождающему смешанную заявку о государственной регистрации лекарственного средства. Отсутствие каких-либо данных, касающихся фиксированной комбинации, должно быть обосновано заявителем в соответствующих разделах регистрационного досье на лекарственное средство, в частности в обзорах доклинических и/или клинических данных модуля 2 регистрационного досье, со ссылкой на соответствующие научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении эффективности и безопасности лекарственных средств с фиксированной комбинацией.

Предоставление научных данных, касающихся каждого отдельного действующего вещества, не требуется.

Статья 40. Заявка информированного согласия

1. Заявка информированного согласия подается для государственной регистрации лекарственного средства, заявитель которого получил согласие владельца торговой лицензии ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства использовать фармацевтическую документацию (модуль 3), данные доклинических исследований (модуль 4) и клинических испытаний (модуль 5), содержащиеся в регистрационном досье на ранее зарегистрированное в Грузии лекарственное средство.

При этом такое лекарственное средство должно быть с таким же качественным и количественным составом действующих веществ и в той же лекарственной форме, что и ранее зарегистрированное в Грузии лекарственное средство.

2. Лекарственным средством, от владельца торговой лицензии которого может быть получено согласие на использование фармацевтических данных

(модуль 3), данных доклинических исследований (модуль 4) и клинических испытаний (модуль 5), может быть лекарственное средство, зарегистрированное в Грузии по одному из следующих типов заявки о государственной регистрации лекарственного средства:

полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением);

заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией.

3. Обязательными условиями государственной регистрации лекарственного средства по заявке информированного согласия являются:

получение согласия от владельца торговой лицензии ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства на использование всей информации модулей 3, 4 и 5 регистрационного досье на ранее зарегистрированное в Грузии лекарственное средство;

торговая лицензия ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства не должна быть с истекшим сроком действия;

заявитель, который подает заявку информированного согласия, должен иметь постоянный доступ к документации, указанной в абзаце 2 данной части, или иметь в своем распоряжении эту документацию.

4. Лекарственное средство, являющееся предметом заявки информированного согласия, не может иметь терапевтические показания к применению или формы выпуска, которых нет у ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства, от владельца торговой лицензии которого получено согласие на использование данных регистрационного досье.

Заявка информированного согласия может касаться не всех лекарственных форм и/или сил действия ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства.

Лекарственное средство, являющееся предметом заявки информированного согласия, не может иметь то же торговое название, что и ранее зарегистрированное в Грузии лекарственное средство, от владельца торговой лицензии которого получено согласие на использование данных регистрационного досье.

5. Заявителем лекарственного средства, являющегося предметом заявки информированного согласия, может быть владелец торговой лицензии ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства.

6. Заявку информированного согласия сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует

приложению 11 к данному Порядку.

7. Регистрационное досье на лекарственное средство, сопровождающее заявку информированного согласия, должно содержать:

модуль 1, отвечающий требованиям раздела V данного Порядка;

согласие владельца торговой лицензии ранее зарегистрированного в Грузии лекарственного средства на использование его фармацевтических данных (модуль 3), данных доклинических исследований (модуль 4) и клинических испытаний (модуль 5);

согласие владельца мастер-файла на действующее вещество, если регистрационное досье на ранее зарегистрированное лекарственное средство содержит мастер-файл на действующее вещество.

Статья 41. Заявка о государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства

1. Заявка о государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства подается на лекарственное средство, соответствующее всем следующим критериям:

показания к применению лекарственного средства применимы исключительно к традиционным растительным лекарственным средствам, которые благодаря особенностям состава и действия разработаны и предназначены для самостоятельного применения без врачебного контроля;

лекарственные средства предназначены для применения исключительно согласно дозировке и схеме применения;

лекарственные средства предназначены для орального, наружного и/или ингаляционного применения;

период традиционного применения лекарственного средства в медицинской практике составляет не менее 30 лет на протяжении всего периода, предшествующего дате подачи заявки, включая не менее 15 лет в Грузии и/или в странах-членах Европейского Союза;

достаточно данных по применению лекарственного средства в течение периода, указанного в абзаце 5 данной части; лекарственное средство не является вредным в обычных условиях применения, фармакологические эффекты или эффективность лекарственного средства доказаны опытом его длительного применения.

2. Наличие в составе растительного лекарственного средства витаминов и минералов, безопасность которых подтверждается научными данными, не является препятствием к его регистрации как традиционного растительного лекарственного средства при условии, что действие витаминов и минералов является вспомогательным для усиления действия активных ингредиентов растительного происхождения в соответствии с указанным показанием к применению лекарственного средства.

3. Заявку о государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

4. Регистрационное досье на традиционное растительное лекарственное средство должно содержать модули 1-3 согласно требованиям разделов V, VII данного Порядка.

5. Модуль 1 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство должен соответствовать требованиям статьи 27 данного Порядка за исключением частей 7 – 8 статьи 27 данного Порядка, которые не распространяются на традиционные растительные лекарственные средства.

Раздел 1.5.1 модуля 1 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство должен содержать краткую справку (объемом до 5 страниц), в которой просуммированы все основания и доказательства, использованные заявителем для демонстрации того, что поданное на регистрацию лекарственное средство является традиционным растительным лекарственным средством.

6. Общее резюме по качеству модуля 2 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство (раздел 2.3 модуля 2 регистрационного досье) должно содержать основную информацию, касающуюся качества лекарственного средства, обзор основных свойств и описание характеристик растительных субстанций и растительных препаратов, подробные данные о которых приведены в модуле 3 регистрационного досье.

Общее резюме по качеству должно также содержать обобщенные данные, касающиеся потенциальной контаминации микроорганизмами, продуктами микроорганизмов, пестицидами, токсическими металлами, фумигантами, другими веществами, а также, если применимо, данные касающиеся радиоактивной контаминации.

7. В обзоре доклинических данных модуля 2 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство (раздел 2.4 модуля 2 регистрационного досье) заявителем должен быть представлен библиографический обзор данных по безопасности вместе с заключением эксперта и/или данные, предоставленные по запросу Агентства для оценки безопасности традиционного растительного лекарственного средства.

Обзор клинических данных модуля 2 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство (раздел 2.5 модуля 2 регистрационного досье) должен содержать библиографические или экспертные доказательства того, что рассматриваемое традиционное растительное лекарственное средство или подобное ему средство применялось в медицинской практике на протяжении всего периода не менее 30 лет,

предшествующего дате подачи заявки, включая не менее 15 лет в Грузии и/или в странах-членах Европейского Союза. Также в этом разделе регистрационного досье должно быть приведено обсуждение достоверности фармакологического действия или эффективности лекарственного средства, а также данные по безопасности его применения.

8. Резюме доклинических данных в формате таблиц и резюме клинических данных не требуется предоставлять в модуле 2 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство, если лекарственное средство содержит действующее вещество:

которое входит в перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств, утвержденный постановлением Правительства Грузии, и если информация, касающаяся применения традиционного растительного лекарственного средства, соответствует информации, указанной в таком перечне;

на которое Комитетом по растительным лекарственным средствам Европейского медицинского агентства утверждена монография. Если в процессе утверждения монографии на действующее вещество традиционного растительного лекарственного средства заявителем предоставлялись дополнительные данные по безопасности (например, данные исследований генотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности), эти данные должны быть представлены в резюме доклинических данных в формате таблиц.

Если в разделе 2.5 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство представлены дополнительные данные о достоверности фармакологического действия или эффективности традиционного растительного лекарственного средства, а также данные по безопасности его применения, эти данные должны быть представлены в резюме клинических данных.

9. При составлении модуля 3 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство заявитель должен учитывать научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества растительных лекарственных средств.

Модуль 3 регистрационного досье должен содержать результаты фармацевтических исследований (физико-химических, биологических или микробиологических), подтверждающие качество традиционного растительного лекарственного средства.

10. Модуль 4 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство должен содержать библиографические ссылки в отношении данных по безопасности традиционного растительного лекарственного средства.

Также в разделе 4.2 модуля 4 регистрационного досье на традиционное растительное лекарственное средство приводятся данные о проведенных

доклинических исследованиях, если они проводились. Такие данные могут быть представлены по запросу Агентства. Информация о проведенных исследованиях также должна быть приведена в обзоре и резюме доклинических данных.

11. Если для подтверждения достоверности фармакологического действия или эффективности традиционного растительного лекарственного средства, а также для доказательства длительного применения его действующего вещества в регистрационном досье на традиционное растительное лекарственное средство существуют клинические данные (например, данные постмаркетинговых исследований), эти данные должны быть представлены в модуле 5 регистрационного досье.

Как правило, для традиционных растительных лекарственных средств клинические данные отсутствуют.

Также в разделе 5.3 модуля 5 регистрационного досье приводятся данные о проведенных клинических испытаниях, если они проводились. Такие данные могут быть представлены по запросу Агентства. Информация о проведенных испытаниях также должна быть приведена в обзоре и резюме клинических данных.

12. Если традиционное растительное лекарственное средство содержит действующее вещество, которое входит в перечень растительных субстанций, растительных препаратов или их комбинаций для использования в составе традиционных растительных лекарственных средств, утвержденный постановлением Правительства Грузии, и если информация, касающаяся применения традиционного растительного лекарственного средства, соответствует информации, указанной в таком перечне, предоставление в регистрационном досье информации, указанной в частях 10, 11 данной статьи Порядка, не требуется.

13. Если лекарственное средство не соответствует критериям, указанным в части 1 данной статьи Порядка, для его государственной регистрации подается заявка по другому типу, который определяется на основании регистрационного досье на растительное лекарственное средство.

Статья 42. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре

1. Для государственной регистрации в Грузии лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, заявка о государственной регистрации подается заявителем по типу, согласно которому данное лекарственное средство проходило процедуру государственной регистрации в Европейском Союзе.

2. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства, зарегистрированного в Европейском Союзе по централизованной процедуре, сопровождает:

регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку;

оценочный отчет, составленный по результатам экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство Комитетом по лекарственным средствам для человека ЕМА, на основании которого было принято решение о регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре.

Раздел VII. Требования к регистрационному досье на лекарственное средство в зависимости от его происхождения

Статья 43. Требования к регистрационному досье на лекарственное средство, полученное из человеческой крови или человеческой плазмы

1. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства, полученного из человеческой крови или человеческой плазмы, сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. В зависимости от типа заявки о государственной регистрации лекарственного средства, полученного из человеческой крови или человеческой плазмы, модули 1-5 регистрационного досье должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

3. Заявитель, который подает заявку о государственной регистрации лекарственного средства, полученного из человеческой крови или человеческой плазмы, может заменить разделы модуля 3 регистрационного досье, касающиеся исходных материалов, полученных из человеческой крови или человеческой плазмы, мастер-файлом на плазму (далее – ПМФ) в случаях если:

ПМФ проходит процедуру оценки или был оценен ЕМА и на него по результатам оценки выдан сертификат соответствия европейскому законодательству, или

ПМФ проходит процедуру оценки или был оценен Агентством и на него по результатам оценки выдан сертификат соответствия законодательству Грузии.

В таком случае заявитель вместе с регистрационным досье на лекарственное средство, полученное из человеческой крови или человеческой плазмы, подает в Агентство:

ПМФ, отчет, составленный Комитетом по лекарственным средствам для человека ЕМА по результатам проведенной оценки ПМФ, и сертификат соответствия европейскому законодательству, выданный ЕМА, или

сертификат соответствия, выданный Агентством по результатам оценки ПМФ.

Если на момент подачи регистрационного досье на лекарственное средство, полученное из человеческой крови или человеческой плазмы, процедура оценки ПМФ еще не завершена ЕМА или Агентством, заявитель подает письмо, в котором он уведомляет Агентство о том, что ПМФ проходит процедуру оценки и результаты оценки будут представлены в Агентство не позднее, чем за 30 рабочих дней до дня окончания специализированной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство.

Порядок оценки ПМФ Агентством утверждается приказом Министра.

4. ПМФ должен содержать следующую информацию о плазме, которая использовалась в качестве исходного материала/сырья:

а) о происхождении плазмы:

информация об учреждениях (центрах) службы крови, в которых проводится отбор крови/плазмы, включая данные о проведенных проверках (инспекциях) (центра) службы крови Агентством или компетентным органом, а также эпидемиологические данные об инфекциях, которые передаются через кровь;

информация об учреждениях (центрах) службы крови, в которых проводится тестирование (анализ) отобранных образцов донорской крови и пулов плазмы, включая данные о любых проверках (инспекциях), проведенных в таких учреждениях (центрах) службы крови, и их утверждении;

критерии отбора/исключения доноров крови/плазмы;

данные о локальной системе, позволяющей отследить путь каждого отобранного материала от учреждения (центра) службы крови, где осуществляется забор крови/плазмы, до готового лекарственного средства и наоборот;

б) о качестве и безопасности плазмы:

соответствие плазмы монографии Европейской Фармакопеи;

тестирование (анализ) отобранной донорской крови/плазмы и пулов плазмы на наличие возбудителей инфекций, включая информацию о методах анализа и в случае пулов плазмы – данные по валидации использованных методик анализа;

технические характеристики пакетов (контейнеров), предназначенных для отбора крови и плазмы, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов;

условия хранения и транспортировки плазмы;

процедуры карантинного хранения и/или период карантина;

характеристика пула плазмы;

в) о принятой локальной системе взаимодействия между производителем лекарственного средства, полученного из человеческой плазмы, и/или учреждением (центром), осуществляющим фракционирование/обработку плазмы, с одной стороны, и учреждениями (центрами) службы крови, осуществляющими отбор и тестирование крови/плазмы, с другой стороны,

которая определяет условия их взаимодействия и согласование спецификаций.

ПМФ также должен содержать перечень лекарственных средств, для которых он применяется, информацию о выдаче торговой лицензии на лекарственные средства или о том, что лекарственные средства проходят процедуру государственной регистрации, включая информацию об исследуемых лекарственных средствах.

Требования к ПМФ утверждаются приказом Министра на основании соответствующих руководств, опубликованных ЕМА (например, *Требования к научным данным мастер-файла на плазму*).

5. Регистрационное досье на лекарственное средство, полученное из человеческой плазмы, должно содержать ссылку на ПМФ, который отвечает именно той плазме, которая использовалась в качестве исходного материала/сырья для производства лекарственного средства.

6. Каждое учреждение (центр), занимающееся фракционированием/обработкой человеческой плазмы, должны готовить и дополнять обновленными данными соответствующую подробную информацию, содержащуюся в ПМФ.

7. Если заявитель не является владельцем ПМФ, владелец ПМФ должен предоставить его заявителю для подачи в Агентство.

8. При внесении изменений в ПМФ заявитель должен уведомлять об этом Агентство в соответствии с разделом IV данного Порядка.

Статья 44. Требования к регистрационному досье на вакцину

1. Заявку о государственной регистрации вакцины сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. В зависимости от типа заявки о государственной регистрации вакцины, модули 1-5 регистрационного досье должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

3. Регистрационное досье на вакцину, за исключением вакцины против гриппа человека, может включать мастер-файл на вакцинный антиген (далее – ВАМФ) для каждого антигена, который является действующим веществом данной вакцины.

4. ВАМФ должен содержать информацию соответствующего раздела модуля 3 регистрационного досье, касающегося качества действующего вещества, предусмотренную статьей 29 раздела V данного Порядка, а именно:

общую информацию (раздел 3.2.S.1 модуля 3), включая соответствие действующего вещества (антигена) монографии(-ям) Европейской Фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии;

информацию о производстве действующего вещества (раздел 3.2.S.2 модуля 3), включая информацию о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии, оценке безопасности в отношении инородных (посторонних) агентов, помещениях и оборудовании;

описание действующего вещества (раздел 3.2.S.3 модуля 3);

информацию о контроле качества действующего вещества (раздел 3.2.S.4 модуля 3);

информацию о стандартных образцах или материалах (раздел 3.2.S.5 модуля 3);

информацию о системе упаковки/укупорки для действующего вещества (раздел 3.2.S.6 модуля 3);

данные по стабильности действующего вещества (раздел 3.2.S.7 модуля 3).

Требования к ВАМФ утверждаются приказом Министра на основании соответствующих руководств, опубликованных ЕМА (например, *Требования к научным данным мастер-файла на вакцинный антиген*).

5. Заявитель, который подает заявку о государственной регистрации вакцины, может заменить соответствующие разделы модуля 3 регистрационного досье, касающиеся качества действующего вещества (антигена), предусмотренные статьей 29 раздела V данного Порядка, на ВАМФ в случаях если:

ВАМФ проходит процедуру оценки или был оценен ЕМА и на него по результатам оценки выдан сертификат соответствия европейскому законодательству, или

ВАМФ в порядке, установленном законодательством Грузии, проходит процедуру оценки или был оценен Агентством и на него по результатам оценки выдан сертификат соответствия законодательству Грузии.

В таком случае заявитель вместе с регистрационным досье на вакцину подает в Агентство:

ВАМФ, отчет, составленный Комитетом по лекарственным средствам для человека ЕМА по результатам проведенной оценки ВАМФ, и сертификат соответствия европейскому законодательству, выданный ЕМА, или

сертификат соответствия, выданный Агентством по результатам оценки ВАМФ.

Если на момент подачи регистрационного досье на вакцину процедура оценки ВАМФ еще не завершена ЕМА или Агентством, заявитель подает письмо, в котором он уведомляет Агентство о том, что ВАМФ проходит процедуру оценки и результаты оценки будут представлены в Агентство не позже, чем за 30 рабочих дней до дня окончания специализированной экспертизы регистрационного досье на вакцину.

6. ВАМФ подается заявителем на каждый отдельный антиген, содержащийся в вакцине.

Если вакцина содержит группу антигенов, предназначенных для профилактики одного инфекционного заболевания (например, вакцина для профилактики полиомиелита, содержащая инактивированный полиовирус типов 1, 2 и 3) ВАМФ подается на каждый антиген группы.

ВАМФ подается также в случаях, если вакцина, являющаяся предметом заявки о государственной регистрации лекарственного средства, содержит новую комбинацию вакцинных антигенов, независимо от того является ли один или более антиген частью уже зарегистрированных вакцин.

7. При внесении изменений в ВАМФ заявитель должен уведомлять об этом Агентство в соответствии с разделом IV данного Порядка.

Статья 45. Требования к регистрационному досье на радиофармацевтическое лекарственное средство, источник радионуклидов, набор

1. Заявку о государственной регистрации радиофармацевтического лекарственного средства, источника радионуклидов, набора сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Модули 1-5 регистрационного досье на радиофармацевтическое лекарственное средство, источник радионуклидов, набор должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

3. При составлении регистрационного досье на радиофармацевтическое лекарственное средство, источник радионуклидов, набор заявитель должен учитывать научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества, безопасности и эффективности радиофармацевтических лекарственных средств.

4. В дополнение к требованиям, предусмотренным статьей 29 данного Порядка, в модуле 3 регистрационного досье должны быть представлены такие данные:

а) для радиофармацевтического набора – описание метода производства радиофармацевтического набора, включающее подробные данные производства набора и подробные данные его рекомендуемой окончательной обработки для получения радиоактивного лекарственного средства. В радиофармацевтическом наборе, который после поставки производителем должен быть помечен радиоактивной меткой, действующим веществом считается часть состава, предназначенная для переноса или связывания

радионуклида. Должны быть описаны в соответствии с общей монографией или специальными монографиями Европейской Фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии (в случаях, где это применимо), спецификации на радионуклид, а также любые соединения, имеющие значение для введения радиоактивной метки, и структура соединения с радиоактивной меткой.

Для радионуклидов должны быть описаны возможные ядерные реакции;

б) подробные данные о природе радионуклида, идентификации изотопа, возможных примесях, носителе, использовании и специфической активности;

в) об исходных материалах, включающих облучаемые материалы;

г) о химической/радиохимической чистоте и ее связи с биораспределением;

д) описание радионуклидной чистоты, радиохимической чистоты и специфической активности;

е) для источников (генераторов) радионуклидов – подробные данные по тестированию (контролю) первичных (материнских) и вторичных (дочерних) радионуклидов. В источнике радионуклидов материнский и дочерний радионуклиды считаются действующими веществами. Для генераторов-элюатов – данные по тестированию (контролю) материнских радионуклидов и других компонентов источника радионуклидов;

ж) для наборов – спецификации готового лекарственного средства, включающие показатель контроля действия лекарственного средства после мечения радиоактивным изотопом. Спецификации готового лекарственного средства должны содержать соответствующие показатели контроля радио-химической и радионуклидной чистоты соединения с радиоактивной меткой. Должны быть приведены данные определения и анализа любого материала, имеющего значение для введения радиоактивной метки;

з) информация по стабильности источников радионуклидов, радионуклидных наборов и лекарственных средств с радиоактивной меткой, а также данные по стабильности при применении радиофармацевтических лекарственных средств в мультидозовых флаконах;

и) содержание действующих веществ, выраженное в единицах массы активных частиц – для радиофармацевтических наборов. Для радионуклидов должна быть указана величина радиоактивности в беккерелях на определенную дату (при необходимости – время со ссылкой на часовой пояс) и тип излучения.

5. В модуле 4 регистрационного досье должны быть приведены требования к лекарственному средству и аспекты радиационной дозиметрии, необходимые для оценки безопасности и эффективности радиофармацевтического лекарственного средства.

При формировании модуля 4 регистрационного досье на радиофармацевтическое лекарственное средство, следует учитывать тот факт, что токсичность веществ радиофармацевтического лекарственного средства может быть связана с дозой излучения. В диагностике это является следствием применения радиофармацевтического лекарственного средства, а в терапии –

необходимым свойством радиофармацевтического лекарственного средства.

Модуль 4 должен содержать данные уровня действия излучения на органы/ткани. Показатель поглощенной дозы излучения должен рассчитываться в соответствии с международной системой в зависимости от пути введения радиофармацевтического лекарственного средства.

6. В модуле 5 регистрационного досье должны быть представлены результаты клинических испытаний радиофармацевтического лекарственного средства (если применимо) или обоснование их отсутствия, приведенное в обзоре клинических данных модуля 2 регистрационного досье.

Статья 46. Требования к регистрационному досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки

1. Заявку о государственной регистрации прекурсора радионуклида, предназначенного для введения радиоактивной метки, сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Модули 1-5 регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

3. При составлении регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, заявитель должен учитывать научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества, безопасности и эффективности радиофармацевтических лекарственных средств.

4. Регистрационное досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должно содержать информацию, касающуюся возможных последствий недостаточной эффективности мечения или диссоциации *in vivo* конъюгата с радиоактивной меткой (данные, касающиеся действия свободного радионуклида на пациента). Также должна быть представлена информация о производственных рисках, связанных с радиоактивным воздействием на медицинский персонал и окружающую среду.

5. В модуле 3 регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должны быть представлены данные, перечисленные в подпунктах а) – и) части 3 статьи 45 данного Порядка (если применимо).

6. Модуль 4 регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должен содержать:

результаты исследований токсичности при однократном и повторном введении, проведенные согласно правилам надлежащей (лабораторной) практики (GLP), если заявителем не обосновано другое;

информацию относительно химической токсичности и диспозиции соответствующего «холодного» (не содержащего радиоактивных веществ) нуклида.

Исследования мутагенности радионуклидов не считаются информативными.

Модуль 4 регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должен содержать данные других исследований, предусмотренных статьей 30 данного Порядка (если применимо).

7. Модуль 5 регистрационного досье на прекурсор радионуклида, предназначенный для введения радиоактивной метки, должен содержать информацию, демонстрирующую клиническую эффективность прекурсора радионуклида при присоединении к молекулам соответствующего носителя, полученную по результатам клинических испытаний.

Клиническая информация, полученная при проведении клинических испытаний с использованием самого по себе прекурсора радионуклида, предназначенного для введения радиоактивной метки, не считается значимой.

Статья 47. Требования к регистрационному досье на гомеопатическое лекарственное средство

1. Заявку о регистрации гомеопатического лекарственного средства сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на гомеопатическое лекарственное средство должно включать модули 1-4, представленные согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделом V данного Порядка, и обоснование гомеопатической природы лекарственного средства.

Модуль 5 регистрационного досье не обязателен для гомеопатического лекарственного средства и предоставляется при наличии клинической информации, касающейся гомеопатического лекарственного средства.

3. При составлении регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство заявитель должен учитывать научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества, безопасности и эффективности гомеопатических лекарственных средств.

4. Модуль 3 регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство, в том числе гомеопатическое лекарственное средство, которое согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» подлежит упрощенной

процедуре государственной регистрации, должен содержать:

а) латинское название гомеопатического сырья, описанного в регистрационном досье на гомеопатическое лекарственное средство, соответствующее латинскому названию, приведенному в Европейской Фармакопее или при отсутствии в Европейской Фармакопее – в Немецкой гомеопатической фармакопее (GHP), или Гомеопатической фармакопее США (HPUS), или Британской гомеопатической фармакопее (BNP), или Гомеопатической фармакопее Швабе;

б) в отношении контроля исходных материалов:

данные и документы, касающиеся исходных материалов, т.е. всех материалов, начиная от исходного сырья и промежуточных продуктов, и до конечного разведения в готовом лекарственном средстве, дополненные данными о гомеопатическом сырье.

Основные требования по качеству касаются всех исходных материалов и сырья, а также промежуточных этапов производственного процесса до конечного разведения в готовом лекарственном средстве. При наличии токсичных компонентов, а также, если качество невозможно проконтролировать в конечном разведении готового лекарственного средства, ввиду высокой степени его разведения, должны быть представлены данные количественного определения таких компонентов. Должно быть представлено подробное описание каждой стадии производственного процесса, от исходных материалов до конечного разведения в готовом лекарственном средстве.

В случае проведения разведений, регистрационное досье должно содержать данные о проведении этапов разведения согласно методам производства гомеопатических лекарственных средств, изложенным в соответствующей монографии Европейской Фармакопеи, или при отсутствии в Европейской Фармакопее – в Немецкой гомеопатической фармакопее (GHP), или Гомеопатической фармакопее США (HPUS), или Британской гомеопатической фармакопее (BNP), или Гомеопатической фармакопее Швабе;

в) в отношении методов контроля (анализа) качества готового лекарственного средства:

данные, представленные согласно разделу V данного Порядка. Какие-либо отклонения от требований раздела V данного Порядка должны быть обоснованы заявителем в регистрационном досье на гомеопатическое лекарственное средство;

данные по идентификации и количественному определению всех компонентов гомеопатического лекарственного средства с потенциальной токсичностью. Если заявитель обосновал, что идентификация и/или количественное определение всех компонентов с потенциальной токсичностью не могут быть проведены, например, ввиду разведения в готовом лекарственном средстве, для подтверждения качества гомеопатического лекарственного средства в регистрационном досье должны быть представлены данные полной валидации процессов производства и разведения гомеопатического лекарственного средства;

г) данные, подтверждающие стабильность готового лекарственного

средства. Данные по стабильности гомеопатического сырья, как правило, действительны для разведений и тритураций, приготовленных из данного сырья.

Если для гомеопатического лекарственного средства идентификация и количественное определение действующего вещества не могут быть проведены ввиду высокой степени разведения, могут учитываться данные стабильности лекарственной формы другого гомеопатического лекарственного средства (лекарственное средство сравнения), если соблюдаются все следующие условия:

лекарственное средство сравнения представлено в той же лекарственной форме, что и гомеопатическое лекарственное средство, на которое подана заявка о государственной регистрации;

лекарственное средство сравнения имеет такую же спецификацию, что и гомеопатическое лекарственное средство, на которое подана заявка о государственной регистрации;

лекарственное средство сравнения соизмеримо по составу с гомеопатическим лекарственным средством, на которое подана заявка о государственной регистрации, в отношении других вспомогательных веществ (например, изотонических средств), если такие вещества содержатся в составе лекарственных средств;

производственный процесс, растворитель (разбавитель) и тип исходного материала лекарственного средства сравнения соизмеримы с гомеопатическим лекарственным средством, на которое подана заявка о государственной регистрации;

материал первичной упаковки гомеопатических лекарственных средств тот же (согласно Европейской Фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии);

соизмеримые условия производства лекарственного средства сравнения и гомеопатического лекарственного средства, на которое подана заявка о государственной регистрации;

условия хранения и частота проведения исследований контроля качества (анализа) лекарственных средств те же и соответствуют научным руководствам по исследованию стабильности лекарственных средств, указанным в части 3 статьи 26 данного Порядка;

в наличии данные результатов контроля качества (анализа) двух опытно-промышленных или промышленных серий, проведенного на соответствующем количестве лекарственного средства сравнения.

Если заявителем учитываются данные стабильности другого гомеопатического лекарственного средства, это должно быть обосновано в регистрационном досье.

При составлении данного раздела регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство заявитель должен учитывать научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении проведения исследований стабильности гомеопатических лекарственных средств.

5. В модуле 4 регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство, заявителем должны быть представлены данные, подтверждающие безопасность гомеопатического лекарственного средства, в частности:

библиографические данные (ссылки на опубликованную научную литературу) или собственные данные, учитывая путь введения гомеопатического лекарственного средства и его разведения; или

декларация заявителя, подтверждающая гомеопатическую природу лекарственного средства и отсутствие каких-либо изменений в источнике получения вещества, если лекарственное средство изготовлено из гомеопатического сырья, полученного из применяемых в пищу веществ; или

данные, подтверждающие, что степень разведения гомеопатического сырья составляет как минимум 1 часть на 10 000 частей маточного раствора или не более 1/100 минимальной дозы, применяемой в аллопатии в отношении данного действующего вещества (активного компонента), если активный компонент (действующее вещество) используется в аллопатическом лекарственном средстве; или

данные, подтверждающие, что гомеопатическое лекарственное средство содержит не более 1 части на 10 000 частей маточного раствора.

Модуль 4 регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство должен содержать данные в отношении токсичности действующего вещества (активного компонента) гомеопатического лекарственного средства.

В случае отсутствия научных данных, заявителем должны быть представлены другие данные, подтверждающие приемлемый уровень безопасности гомеопатического лекарственного средства.

В модуле 4 регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство заявителем должно быть представлено обоснование отсутствия какой-либо информации, например, каким образом может быть доказан приемлемый уровень безопасности лекарственного средства, несмотря на отсутствие данных определенных исследований.

Статья 48. Требования к регистрационному досье на растительное лекарственное средство

1. Заявку о государственной регистрации растительного лекарственного средства сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на растительное лекарственное средство должно включать модули 1-5, представленные согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

3. При формировании модуля 3 регистрационного досье на растительное лекарственное средство заявителем должны быть выполнены такие специальные требования к растительным лекарственным средствам:

а) растительные субстанции и растительные препараты

при описании в регистрационном досье номенклатуры растительной субстанции должно быть указано научное название растения согласно биномиальной номенклатуре (род, вид, разновидность и автор), хемотип (если применимо), части растений, определение растительной субстанции, другие названия (синонимы, указанные в фармакопеях, используемых в Грузии) и лабораторный код;

при описании в регистрационном досье номенклатуры растительного препарата должно быть указано научное название растения согласно биномиальной номенклатуре (род, вид, разновидность и автор), хемотип (если применимо), части растений, определение растительного препарата, соотношение растительной субстанции к растительному препарату, растворитель(и) для экстракции, другие названия (синонимы, указанные в фармакопеях, используемых в Грузии) и лабораторный код;

раздел регистрационного досье, касающийся структуры растительной(ых) субстанции(й) и растительного препарата(ов) (если применимо) должен содержать информацию о физической форме, описании компонентов с известной терапевтической активностью или маркеров (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса), а также информацию о других компонентах;

раздел регистрационного досье, касающийся производителя растительной субстанции должен, при необходимости, содержать наименование, адрес и ответственность каждого поставщика растительной субстанции, включая субъектов, осуществляющих работы по контракту, и каждого производственного участка, задействованного в производстве/сборе и тестировании (контроле) растительной субстанции;

раздел регистрационного досье, касающийся производителя растительного препарата должен, при необходимости, содержать наименование, адрес и ответственность каждого производителя, включая производителей, осуществляющих работы по контракту, и каждого производственного участка, задействованного в производстве и тестировании (контроле) растительного препарата;

при описании производственного процесса и контроля в процессе производства растительной субстанции должна быть представлена информация, описывающая производство и сбор растения, включая географическое место выращивания и культивирования лекарственного растения, сбор, высушивание и условия хранения;

при описании производственного процесса и контроля в процессе производства растительного препарата должна быть представлена информация, описывающая производственный процесс растительного препарата, включая описание обработки сырья, растворителей и реагентов, стадий очистки и стандартизации растительного препарата;

при описании разработки производственного процесса должно быть

представлено краткое описание разработки растительной(ых) субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов), с учетом предполагаемого пути введения и использования растительного лекарственного средства. Если возможно должны быть приведены результаты сравнения фито-химического состава растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов), которые использовались в библиографических данных, и растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов), которые использовались в качестве действующего вещества растительного лекарственного средства, заявленного к государственной регистрации;

при описании структуры и других характеристик растительной субстанции должно быть приведено описание ботанических, макроскопических, микроскопических, фитохимических характеристик и, если применимо, биологической активности;

при описании структуры и других характеристик растительного препарата должно быть приведено описание фитохимических и физико-химических характеристик и, если применимо, биологической активности;

должны быть представлены спецификации растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов);

должно быть представлено описание аналитических методик (процедур), используемых для контроля растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов);

должна быть представлена информация о валидации аналитических методик (процедур) (включая экспериментальные данные), используемых для контроля качества (анализа) растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата (ов);

должно быть представлено описание серий и результаты контроля качества (анализа) серий растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата (ов), включая субстанции, описанные в фармакопеях, используемых в Грузии;

должно быть представлено обоснование спецификаций растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов);

должна быть представлена информация о стандартных образцах и стандартных материалах, используемых при контроле качества (анализе) растительной субстанции(й) и, если применимо, растительного препарата(ов);

если растительная субстанция или растительный препарат является предметом монографии, заявитель может представить в регистрационном досье на растительное лекарственное средство сертификат соответствия Европейской Фармакопее, выданный EDQM;

б) растительные лекарственные средства

при описании разработки растительного лекарственного средства должно быть приведено краткое описание разработки растительного лекарственного средства, учитывая его предполагаемый путь введения и использование, а также результаты сравнения фито-химического состава растительного лекарственного средства, которое использовалось в библиографических данных, и растительного лекарственного средства, заявленного к

государственной регистрации.

Статья 49. Требования к регистрационным досье на медицинские газы

1. Заявку о государственной регистрации медицинского газа сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на медицинский газ должно включать модули 1-5, представленные согласно требованиям, предусмотренным данной статьей и разделами V, VI данного Порядка.

Объем регистрационного досье на медицинский газ определяется типом заявки о его государственной регистрации.

3. При формировании регистрационного досье на медицинский газ заявителем должны учитываться научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, требования соответствующих монографий фармакопей, используемых в Грузии, а также требования приложения 6 Правил надлежащего производства (GMP), утвержденных постановлением Правительства Грузии.

Статья 50. Требования к регистрационным досье на лекарственные средства, изготовленные по утвержденной прописи

1. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, должно включать модули 1-3, представленные согласно требованиям, предусмотренным частью 3 данной статьи и разделом V данного Порядка.

3. Модуль 1 регистрационного досье на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, должен соответствовать требованиям статьи 27 данного Порядка, за исключением частей 7 – 8 статьи 27 данного Порядка, которые не распространяются на лекарственные средства, изготовленные по утвержденной прописи.

Модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, должен соответствовать требованиям статьи 29 данного Порядка, за исключением подпункта 3.2.2 пункта 3.2 части 3 статьи 29 данного Порядка, который не применяется к лекарственным средствам, изготовленным по утвержденной прописи.

4. Данные о действующем веществе лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, и готовом лекарственном средстве, должны быть представлены в регистрационном досье в соответствии с прописью, утвержденной приказом Министра.

5. К регистрационному досье на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, заявителем дополнительно представляются такие документы:

а) нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 6 к данному Порядку;

б) декларация заявителя о том, что действующее вещество, состав лекарственного средства, краткая характеристика и аннотация-вкладыш соответствуют прописи, утвержденной приказом Министра.

Раздел VIII. Требования к регистрационному досье на лекарственное средство прогрессивной терапии

Статья 51. Общие требования к формированию регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии

1. Заявку о государственной регистрации лекарственного средства прогрессивной терапии сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого соответствует приложению 11 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должно включать модули 1-5, представленные согласно требованиям, предусмотренным данным разделом и разделом V данного Порядка.

Данный раздел данного Порядка определяет требования к порядку применения требований раздела V данного Порядка, а также устанавливает специальные требования, которые должны учитываться заявителем при формировании регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии.

Любое несоответствие требованиям данного раздела и раздела V данного Порядка должно быть научно обосновано заявителем и информация об этом должна быть приведена в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии.

3. Регистрационное досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должно содержать данные по качеству, доклинические и клинические данные, объем которых может определяться заявителем с применением подхода, основанного на оценке рисков, и с учетом требований соответствующих научных руководств, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении эффективности, безопасности и качества лекарственных

средств прогрессивной терапии.

Данные оценки риска могут охватывать все этапы разработки. Факторы риска, которые могут рассматриваться, включают: происхождение клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность клеток к пролиферации и/или дифференциации и инициации иммунного ответа, уровень воздействия на клетку, соединение клеток с биологически активными молекулами или структурными материалами, природу лекарственных средств генной терапии, степень репликации вирусов или микроорганизмов, используемых *in vivo*, уровень интеграции последовательностей нуклеиновых кислот или генов в геноме, длительное применение, риск онкогенности и способ введения или использования.

Данные оценки риска могут также содержать анализ имеющихся соответствующих доклинических и клинических данных или данных опыта применения других лекарственных средств прогрессивной терапии.

4. Если заявителем был применен подход, основанный на оценке рисков, данная оценка должна быть приведена в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии вместе с описанием методологии определения рисков, природы выявленных рисков и результатов подхода, основанного на оценке рисков, для программ разработки и оценки, а также любого несоответствия требованиям данного раздела и раздела V данного Порядка, полученного по результатам анализа рисков.

5. План управлений рисками, представленный в разделе 1.8.2 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должен содержать описание стратегии длительного наблюдения за безопасностью и эффективностью лекарственного средства прогрессивной терапии.

6. В дополнение к требованиям статьи 29 данного Порядка модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должен содержать описание системы прослеживаемости, которую заявитель/владелец торговой лицензии должен создать и поддерживать для конкретного лекарственного средства прогрессивной терапии, его исходных материалов и сырья, в том числе всех взаимодействующих с клетками или тканями веществ, которые могут содержаться в лекарственном средстве прогрессивной терапии. Такая система должна позволять отследить лекарственное средство прогрессивной терапии, его исходные материалы и сырье на любом этапе: от источника происхождения, через производство, упаковку, хранение, транспортировку лекарственного средства прогрессивной терапии и заканчивая доставкой лекарственного средства прогрессивной терапии в медицинское учреждение и пациенту.

7. Требования статьи 30 данного Порядка к данным фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств, которые должны

быть представлены в модуле 4 регистрационного досье на лекарственное средство, могут не применяться к лекарственным средствам прогрессивной терапии, из-за их уникальных и разнообразных структурных и биологических свойств.

В этом случае при формировании модуля 4 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должны применяться требования данной статьи и статей 55, 56 данного Порядка, которые определяют порядок применения требований статьи 30 данного Порядка, а также устанавливают специальные требования к модулю 4 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии.

В обзоре доклинических данных модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должно быть представлено описание и обоснование доклинической разработки и критериев, использованных для выбора соответствующих видов и моделей (*in vitro* и *in vivo*). Выбранная модель(и) животного(ых) может включать животных с ослабленным иммунитетом, с инактивированными генами, гуманизированных или трансгенных животных. Должно быть представлено обоснование использования гомологичных моделей (например, клетки мыши, проанализированные на мышах) или моделей, имитирующих заболевание, в частности в исследованиях иммуногенности и иммуноотоксичности.

В дополнение к требованиям статьи 30 данного Порядка регистрационное досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должно содержать информацию о безопасности, пригодности и биосовместимости всех структурных компонентов (таких как матрицы, каркасы и медицинские изделия) и любых дополнительных веществ (например, клеточные продукты, биомолекулы, биоматериалы и химические вещества), которые присутствуют в готовом лекарственном средстве прогрессивной терапии, с учетом их физических, механических, химических и биологических свойств.

8. В дополнение к требованиям статьи 31 данного Порядка модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии должен содержать:

если клиническое применение лекарственного средства прогрессивной терапии требует специальной сопутствующей терапии и предусматривает хирургическое вмешательство – описание терапевтической процедуры и данные ее исследования, а также информацию по стандартизации и оптимизации этих процедур во время клинической разработки;

информацию о медицинских изделиях, которые используются во время хирургического вмешательства для применения, имплантации или введения лекарственного средства прогрессивной терапии, и которые могут оказать влияние на эффективность или безопасность лекарственного средства прогрессивной терапии;

план обучения медицинского персонала процедурам использования, применения, имплантации или введения лекарственного средства прогрессивной терапии, если для осуществления этих процедур требуются

специальные знания;

материалы дополнительных исследований сопоставимости лекарственного средства прогрессивной терапии, если ввиду природы лекарственного средства прогрессивной терапии в ходе клинических испытаний изменялся процесс его производства;

анализ рисков, рассмотренных во время клинической разработки, связанных с потенциальными инфекционными агентами или использованием материала из источников животного происхождения, а также меры, принимаемые для снижения этих рисков;

данные испытаний по выбору дозы и режима дозирования лекарственного средства прогрессивной терапии;

результаты клинических испытаний эффективности лекарственного средства прогрессивной терапии в отношении показаний к его применению, с использованием клинически значимых ожидаемых результатов для предполагаемого применения. Если в определенных клинических условиях требуется доказательство длительной эффективности лекарственного средства прогрессивной терапии, в регистрационном досье должно быть приведено описание и доказательства длительной эффективности в этих клинических условиях.

описание стратегии длительного наблюдения за безопасностью и эффективностью лекарственного средства прогрессивной терапии, включенную в план управления рисками;

данные испытаний безопасности и эффективности, разработанные и выполненные для комбинированных лекарственных средств прогрессивной терапии.

Статья 52. Специальные требования к модулю 3 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии

В дополнение к требованиям пунктов 3.1 и 3.2 части 3 статьи 29 данного Порядка, модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии должен содержать:

а) информацию обо всех исходных материалах, используемых для производства действующего вещества, в том числе о продуктах, необходимых для генетической модификации клеток человека или животного и, если применимо, – последующего культивирования и консервирования генетически модифицированных клеток, учитывая возможное отсутствие стадий очистки. При этом заявителем должно учитываться, что:

действующим веществом лекарственного средства генной терапии, содержащего последовательность(и) рекомбинантной нуклеиновой кислоты или генетически модифицированный микроорганизм(ы) или вирус(ы), является последовательность(и) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(ы) или вирус(ы);

действующим веществом лекарственного средства генной терапии, содержащего генетически модифицированные клетки, являются генетически

модифицированные клетки. Исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для получения вектора, вектор и клетки человека или животного. К системе банков, используемых для получения вектора, должны применяться правила надлежащего производства (GMP);

если лекарственное средство генной терапии состоит из вирусов или вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, из которых был получен вирусный вектор, то есть главный банк вирусного вектора или плазмиды, используемые для трансфекции упаковывающих клеток, и главный банк линии упаковывающих клеток;

если лекарственное средство генной терапии состоит из плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированного(ых) микроорганизма(ов), но не вирусов или вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания продуцирующей клетки, то есть плазида, бактерия-носитель и главный банк рекомбинантных микробных клеток;

б) для лекарственных средств генной терапии, содержащих микроорганизм или вирус, – данные о генетической модификации, анализе последовательности (*генов*), аттенуации вирулентности, тропизме к специфическим тканям и типам клеток, клеточном цикле в зависимости от микроорганизма или вируса, патогенности и характеристиках родительского штамма;

в) описание примесей, связанных с технологическим процессом, и примесей, связанных с лекарственным средством генной терапии, в частности контаминантов репликативно-компетентного вируса, если вектор не является репликативно-компетентным;

г) для плазмид – количественную оценку их различных форм в течение срока годности лекарственного средства генной терапии;

д) для генетически модифицированных клеток – данные проверки характеристик клеток до и после генетической модификации, а также до и после любого последующего замораживания/хранения. В дополнение к требованиям данной статьи должны быть представлены данные, предусмотренные статьей 53 данного Порядка.

Статья 53. Специальные требования к модулю 3 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии

1. В дополнение к требованиям пунктов 3.1 и 3.2 части 3 статьи 29 данного Порядка модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии в отношении исходных материалов должен содержать:

информацию о донорстве, заготовке и тестировании человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов. Если в качестве исходных материалов используются нездоровые клетки или ткани (например,

раковые), должно быть представлено обоснование их использования;

если предусмотрено формирование пула популяции аллогенных клеток, – описание стратегии формирования пула и мер для обеспечения прослеживаемости;

для лекарственных средств, основанных на использовании ксеногенных клеток, – информацию о происхождении животных (географическое происхождение, условия содержания, возраст животных), критериях приемлемости, мерах по предотвращению и контролю инфекций в источнике/доноре животных, тестировании животных на наличие инфекционных агентов, в том числе микроорганизмов и вирусов, которые передаются вертикально, а также информацию, подтверждающую пригодность помещений для содержания животных;

для лекарственных средств, основанных на использовании клеток, полученных из генетически модифицированных животных, – описание специфических характеристик клеток, связанных с генетической модификацией, а также подробное описание трансгенного животного и метода его создания;

для генетически модифицированных клеток – данные, указанные в абзаце 10 статьи 52 данного Порядка;

описание и обоснование режимов тестирования каких-либо дополнительных веществ (клеточных каркасов, матриц, медицинских изделий, биоматериалов, биомолекул и/или других компонентов), которые соединяются с инженерными клетками и являются составной их частью. Эти дополнительные вещества являются исходными материалами, даже если их происхождение не биологическое;

информацию о клеточных каркасах, матрицах и изделиях, которые подпадают под определение медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия, представленную согласно требованиям статьи 53 данного Порядка, для оценки комбинированного лекарственного средства прогрессивной терапии.

Материалы, используемые в производстве действующего вещества (например, питательные среды, факторы роста) и не предназначенные для формирования части действующего вещества, также считаются исходным сырьем, и информация о них должна быть приведена заявителем в регистрационном досье на лекарственное средство.

Следствием использования в качестве исходных материалов клеток и тканей человека или животных является потенциальная вариабельность, что должно учитываться при проведении валидации производственного процесса, определении характеристик действующего вещества и готового лекарственного средства, разработке методик количественного определения действующего вещества, создании спецификаций и определении стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье на лекарственное средство.

2. В дополнение к требованиям пунктов 3.1 и 3.2 части 3 статьи 29

данного Порядка модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии в отношении производственного процесса должен содержать данные его валидации, подтверждающие обеспечение постоянства производственного процесса и серий, функциональной целостности клеток во время производственного процесса, транспортировки и до момента применения лекарственного средства, а также надлежащего состояния дифференциации.

Если клетки выращиваются непосредственно внутри или на матрице, клеточном каркасе или медицинском изделии, в регистрационном досье должна быть представлена информация по валидации процесса культивирования клеток в отношении клеточного роста, функционирования и целостности комбинации.

3. В дополнение к требованиям пунктов 3.1 и 3.2 части 3 статьи 29 данного Порядка модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии в отношении описания характеристики стратегии контроля должен содержать:

информацию об описании характеристик клеточной популяции или клеточной смеси с точки зрения идентичности, чистоты (например, сторонние микробные агенты или клеточные контаминанты), жизнеспособности, активности, кариологии, канцерогенности и пригодности для предполагаемого терапевтического (медицинского) применения. Должно быть представлено подтверждение генетической стабильности клеток;

информацию о качественном и, если возможно, количественном содержании примесей, связанных с технологическим процессом, и примесей, связанных с лекарственным средством, а также информацию о любом материале, который может распадаться во время производства. Должно быть представлено обоснование пределов определения примесей;

если невозможно провести определенные контроль (тестирование) определенных показателей спецификации действующего вещества или готового лекарственного средства при их выпуске, которые могут быть проконтролированы только на основных промежуточных продуктах и/или при проведении контроля в процессе производства, – обоснование возможности проведения такого контроля;

если в лекарственном средстве присутствуют в качестве компонентов биологически активные молекулы (например, факторы роста, цитокины) – описание их воздействия и взаимодействия с другими компонентами действующего вещества;

если частью функционального предназначения лекарственного средства является трехмерная структура – описание характеристик такого лекарственного средства в отношении состояния дифференциации, структурной и функциональной организации клеток и, где это применимо, полученной внеклеточной матрицы. При необходимости данные доклинических исследований должны быть дополнены описанием физико-химических характеристик.

4. Если данные по взаимодействию вспомогательных веществ лекарственного средства соматоклеточной терапии и лекарственного средства тканевой инженерии (например, компоненты среды для транспортировки) с клетками или тканями и другими вспомогательными веществами лекарственного средства отсутствуют, описание вспомогательных веществ должно быть представлено в модуле 3 регистрационного досье согласно требованиям подпункта г) пункта 3.2.4 части 3 статьи 29 данного Порядка.

5. Описание в регистрационном досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии исследований по разработке должно быть направлено на выбор материалов и процессов. В частности, в регистрационном досье должны быть описаны вопросы, касающиеся целостности клеточной популяции в готовой лекарственной форме.

6. Регистрационное досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии должно содержать описание соответствующих специфических стандартных образцов или материалов для действующего вещества и/или готового лекарственного средства.

Статья 54. Специальные требования к модулю 3 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии, содержащее медицинское изделие

1. Модуль 3 регистрационного досье на лекарственное средство прогрессивной терапии, содержащее медицинское изделие, дополнительно должен содержать:

описание физических характеристик и действия лекарственного средства, а также методов проектирования (разработки) лекарственного средства;

описание взаимодействия и совместимости генов, клеток и/или тканей и структурных компонентов.

2. Если медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие соединяется с клетками при производстве лекарственного средства прогрессивной терапии, или при применении или введении лекарственного средства прогрессивной терапии, такое медицинское изделие считается неотъемлемой частью готового лекарственного средства и регистрационное досье на лекарственное средство, в дополнение к требованиям данной статьи и статьи 29 данного Порядка, должно содержать:

информацию о выборе и предполагаемой функции медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия, а также подтверждение совместимости изделия с другими компонентами лекарственного средства;

доказательство соответствия медицинского изделия или активного

имплантируемого медицинского изделия основным требованиям, предусмотренным техническими регламентами, утвержденными постановлением Правительства Грузии;

если применимо – подтверждение соответствия медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия требованиям *Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии*, принятого Европейской Комиссией;

если применимо – результаты любой оценки медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия органом по оценке соответствия. Орган по оценке соответствия по запросу Агентства предоставляет любую информацию, связанную с оценкой соответствия медицинского изделия, которая может включать данные и документы, содержащиеся в заявке на проведение процедуры оценки соответствия медицинского изделия, если есть необходимость в данных материалах при проведении экспертизы регистрационного досье на комбинированное лекарственное средство прогрессивной терапии.

3. К модулю 3 регистрационного досье на комбинированное лекарственное средство прогрессивной терапии, в частности к клеточной или тканевой части комбинированного лекарственного средства прогрессивной терапии применяются также требования статьи 53 данного Порядка, а если клетки являются генетически модифицированными – требования статьи 52 данного Порядка.

Статья 55. Специальные требования к модулю 4 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии

1. Модуль 4 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии должен содержать данные доклинических исследований, необходимых для подтверждения безопасности лекарственного средства генной терапии, объем и тип которых зависит от дизайна и типа лекарственного средства генной терапии.

2. Материалы фармакологических исследований лекарственного средства генной терапии должны содержать:

материалы исследований *in vitro* и *in vivo* действий, связанных с предполагаемым терапевтическим (медицинским) применением лекарственного средства (фармакодинамическое «доказательство концепции» исследования), с использованием моделей и соответствующих видов животных. Результаты этих исследований должны демонстрировать, что последовательность нуклеиновой кислоты достигает своей цели (целевой орган или клетки) и выполняет свои функции (уровень экспрессии и функциональной активности). В клинических испытаниях должны быть предусмотрены срок

функционирования последовательности нуклеиновой кислоты и предлагаемый режим дозирования;

материалы исследований, подтверждающих специфичность и длительность действия и активность лекарственного средства в клетках-мишенях и тканях, если лекарственное средство генной терапии имеет селективное или целевое действие.

3. Материалы фармакокинетических исследований лекарственного средства генной терапии должны содержать:

материалы исследований биораспределения, включающие исследования устойчивости (персистенции), очистки (клиренса) и мобилизации. Исследования биораспределения должны дополнительно учитывать риск трансмиссии зародышевой линии;

данные исследований выведения и риска передачи третьим лицам, а также оценку риска для окружающей среды, если заявителем не обосновано другое, учитывая тип представленного к государственной регистрации лекарственного средства генной терапии.

4. В отношении материалов токсикологических исследований регистрационное досье на лекарственное средство генной терапии должно содержать:

а) данные оценки токсичности готового лекарственного средства генной терапии, а также, учитывая тип лекарственного средства и индивидуальные исследования действующего вещества и вспомогательных веществ, материалы оценки влияния экспрессированной последовательности нуклеиновой кислоты лекарственного средства, не предназначенной для физиологической функции, в условиях *in vivo*;

б) данные исследований токсичности при однократном введении, которые могут быть объединены с исследованиями фармакологии безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например для исследования персистенции;

в) данные исследований токсичности при повторном (многократном) введении, если лекарственное средство планируется вводить человеку многократно, в которых режим и схема введения должны точно отражать запланированное клиническое дозирование. Данные исследования токсичности при повторном (многократном) введении должны быть представлены и в тех случаях, когда одна дозировка может привести к пролонгированному действию последовательности нуклеиновой кислоты в организме человека. В зависимости от персистенции лекарственного средства генной терапии и предполагаемых потенциальных рисков, исследование токсичности может быть более длительным, чем стандартное исследование токсичности. Должно быть предоставлено обоснование длительности исследования;

г) данные исследования генотоксичности. Стандартные исследования генотоксичности не требуются. Однако, если для тестирования конкретных примесей или компонентов системы доставки требуется проведение

стандартных исследований генотоксичности, данные такие исследований должны быть представлены в регистрационном досье на лекарственное средство генной терапии;

д) данные исследования канцерогенности. Стандартные исследования канцерогенности в течение жизненного цикла грызунов не требуются. Однако, в зависимости от типа лекарственного средства генной терапии, могут потребоваться данные изучения канцерогенного потенциала на соответствующих моделях *in vivo/in vitro*;

е) данные исследования репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности. Должны быть представлены данные исследований влияния на фертильность и общую репродуктивную функцию. Также должны быть представлены данные исследований перинатальной и эмбриофетальной токсичности и исследований трансмиссии зародышевой линии, если другое не обосновано заявителем в зависимости от типа лекарственного средства генной терапии;

ж) данные исследований интеграции, кроме случаев, когда отсутствие данных этих исследований научно обосновано, например, когда последовательность нуклеиновых кислот не проникает в ядро клетки. Если лекарственное средство генной терапии не способно к интеграции, данные исследований интеграции должны быть представлены в случае, когда данные исследований биораспределения указывают на наличие риска трансмиссии зародышевой линии;

з) данные исследования потенциального иммуногенного и иммунотоксического действия.

Статья 56. Специальные требования к модулю 4 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии и лекарственное средство тканевой инженерии

1. Модуль 4 регистрационного досье должен содержать такие материалы и данные фармакологических исследований лекарственного средства соматоклеточной терапии и лекарственного средства тканевой инженерии:

а) материалы первичных фармакологических исследований, достаточные для «доказательства концепции» исследования. Должны быть представлены данные исследования взаимодействия лекарственного средства, содержащего клетки, с окружающей тканью;

б) данные определения количества лекарственного средства, необходимого для достижения желаемого эффекта/эффективной дозы, и в зависимости от типа лекарственного средства – частоты дозирования;

в) данные вторичных фармакологических исследований, которые должны учитываться для оценки потенциальных физиологических эффектов, не связанных с предполагаемым терапевтическим эффектом лекарственного средства соматоклеточной терапии, лекарственного средства тканевой инженерии или дополнительных веществ, таких как биологически активные молекулы (кроме протеинов, которые могут секретироваться или иметь

нежелательные сайты-мишени).

2. Модуль 4 регистрационного досье должен содержать такие материалы и данные фармакокинетических исследований лекарственного средства соматоклеточной терапии и лекарственного средства тканевой инженерии:

данные исследований таких параметров, как жизнеспособность, продолжительность (жизни), распределение, рост, дифференциация и миграция, если другое не обосновано заявителем в регистрационном досье в зависимости от типа лекарственного средства. Данные общепринятых (стандартных) фармакокинетических исследований по изучению абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции не требуются;

данные исследований распределения, длительности и уровня экспрессии активных биомолекул, которые систематически продуцируются лекарственными средствами соматоклеточной терапии и лекарственными средствами тканевой инженерии.

3. Модуль 4 регистрационного досье должен содержать такие материалы и данные токсикологических исследований лекарственного средства соматоклеточной терапии и лекарственного средства тканевой инженерии:

а) данные оценки токсичности готового лекарственного средства, с учетом данных индивидуального тестирования действующего(их) вещества(в), вспомогательных веществ, дополнительных веществ и любых примесей, связанных с производственным процессом;

б) обоснование длительности исследований, учитывая ожидаемый жизненный цикл лекарственного средства, его фармакодинамический и фармакокинетический профили, так как длительность исследования может быть больше, по сравнению со стандартными исследованиями токсичности;

в) данные общепринятых исследований канцерогенности и генотоксичности для лекарственных средств, обладающих онкогенным потенциалом. В остальных случаях предоставление таких данных не требуется;

г) данные изучения потенциальных иммуногенных и иммунотоксических эффектов;

д) данные по решению проблем, связанных с безопасностью, например, таких как, передача человеку ксеногенного патогенного агента, если лекарственное средство содержит животные клетки.

Статья 57. Специальные требования к модулю 5 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии

1. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии должен содержать данные фармакокинетических исследований у человека, включающих:

исследования выведения лекарственного средства генной терапии;

исследования биораспределения;

фармакокинетические исследования лекарственного средства и

экспрессии фрагментов гена (например, экспрессированные белковые или геномные подписи).

2. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии должен содержать данные фармакодинамических исследований у человека, направленных на изучение экспрессии и функции последовательности нуклеиновой кислоты после введения лекарственного средства генной терапии.

3. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство генной терапии должен содержать данные исследований безопасности, направленных на исследование:

появления репликации компетентного вектора;
появления новых штаммов;
рекомбинации (реассортации) существующих геномных последовательностей;
неопластической пролиферации вследствие инсерционной мутагенности.

Статья 58. Специальные требования к модулю 5 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии

Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство соматоклеточной терапии должен содержать:

а) данные, касающиеся фармакокинетического профиля активной(ых) биомолекулы(л) (в частности распределение, длительность и уровень экспрессии), если механизм действия лекарственного средства соматоклеточной терапии основан на производстве такой(их) определенной(ых) активной(ых) биомолекулы(ул);

б) данные биораспределения, персистенции и долгосрочного приживания компонентов лекарственного средства соматоклеточной терапии, рассмотренные в ходе клинической разработки;

в) данные исследований безопасности, направленных на исследование: распределения и приживания после введения лекарственного средства; эктопического приживания; онкогенной трансформации и клеточной/тканевой точности происхождения.

Статья 59. Специальные требования к модулю 5 регистрационного досье на лекарственное средство тканевой инженерии

1. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство тканевой инженерии в отношении материалов фармакокинетических исследований должен содержать данные биораспределения, персистенции и деградации компонентов лекарственного средства тканевой инженерии, полученные при клинической разработке, если общепринятые фармакокинетические

исследования не значимы для лекарственного средства тканевой инженерии.

2. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство тканевой инженерии должен содержать данные фармакодинамических исследований, спроектированных с учетом особенностей лекарственного средства тканевой инженерии. Должны быть представлены доказательства «подтверждения концепции» и кинетики лекарственного средства для получения желаемой регенерации, восстановления или замены ткани человека. При этом заявителем должны учитываться приемлемые фармакодинамические маркеры, связанные с предполагаемой функцией(ями) и структурой лекарственного средства тканевой инженерии.

3. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство тканевой инженерии должен содержать данные исследований безопасности, соответствующие требованиям абзацев 4-7 статьи 58 данного Порядка.

Раздел IX. Обязательства заявителя при государственной регистрации лекарственного средства и требования к регистрационному досье на лекарственное средство в отношении обязательств

Статья 60. Введение обязательств при государственной регистрации лекарственного средства

1. Лекарственное средство может быть зарегистрировано в Грузии при введении обязательств, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка, в случаях, если заявитель сможет доказать, что для лекарственного средства невозможно представить исчерпывающие данные, касающиеся его эффективности и безопасности, при нормальных условиях применения лекарственного средства.

К случаям, при которых невозможно представить исчерпывающие данные, касающиеся эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения, относятся:

показания, при которых применяется лекарственное средство, встречаются крайне редко, или

существующие научные данные не представляют исчерпывающую информацию, касающуюся безопасности и эффективности лекарственного средства, или

сбор информации о безопасности и эффективности лекарственного средства будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

2. К обязательствам, которые могут быть введены при государственной регистрации лекарственного средства, относятся:

завершение заявителем исследований/испытаний безопасности и/или эффективности лекарственного средства в период времени, указанный компетентным органом страны, в которой зарегистрировано лекарственное

средство, и/или Агентством, результаты которого должны быть основанием для оценки Агентством соотношения польза/риск применения лекарственного средства;

лекарственное средство, представленное к государственной регистрации, отпускается только по рецепту, и в определенных случаях применяется только под строгим наблюдением медицинского персонала, возможно в медицинском учреждении, а в случае радиофармацевтического лекарственного средства – квалифицированным специалистом;

приведение в краткой характеристике лекарственного средства и аннотации-вкладыше информации, которая обращает внимание медицинского персонала и пациента на тот факт, что данное лекарственное средство не достаточно изучено.

3. Возможность государственной регистрации в Грузии лекарственного средства при введении обязательств, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка, определяется Агентством на этапе экспертизы заявки о государственной регистрации лекарственного средства, которая проводится в порядке, установленном частью 2 статьи 4 данного Порядка.

В дополнение к материалам, установленным частью 2 статьи 4 данного Порядка, заявитель подает в Агентство обоснование случая(ев) при котором(ых) лекарственное средство может быть зарегистрировано при введении обязательств, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка.

4. Регистрационное досье на лекарственное средство, для которого, по мнению заявителя, невозможно представить исчерпывающие данные, касающиеся эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения, должно содержать:

декларацию заявителя о том, что он может обосновать невозможность предоставления исчерпывающих доклинических и клинических данных по эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения;

перечень доклинических и клинических данных по эффективности и безопасности лекарственного средства, которые не могут быть представлены заявителем в полном объеме;

обоснование случая(ев), указанного(ых) в части 1 данной статьи Порядка, при котором(ых) лекарственное средство может быть зарегистрировано при введении обязательств, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка;

подробная информация об обязательствах, которые могут быть введены при государственной регистрации лекарственного средства (процедуры, касающиеся безопасности лекарственного средства; программы испытаний лекарственного средства; условия отпуска или применения (введения) лекарственного средства; информация о лекарственном средстве (краткая характеристика, аннотация-вкладыш)).

5. Обоснование случаев, указанных в части 1 данной статьи Порядка, при которых лекарственное средство может быть зарегистрировано при введении обязательств, предусмотренных частью 2 данной статьи Порядка, должно основываться на реальных и поддающихся проверке данных.

Если заявителем не могут быть представлены в полном объеме доклинические и клинические данные по эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения, в соответствующих разделах обзоров доклинических и/или клинических данных модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство должно быть приведено обоснование причин, по которым невозможно подать данные в полном объеме. Все обоснования и доказательства случаев, предусмотренных частью 1 данной статьи Порядка, а также критическая оценка таких обоснований и доказательств должны быть представлены в разделе 1.5.4 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство.

5.1. Если исчерпывающие данные, касающиеся эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения, не могут быть представлены заявителем по причине того, что показания, при которых применяется лекарственное средство, встречаются крайне редко, в обосновании заявителем должны приводиться:

существенные данные эпидемиологических исследований, численно подтверждающие редкость распространения заболевания в мире и позволяющие определить количество субъектов, которые могут принять участие в таких исследованиях; данные ранее проведенных исследований в подобных группах пациентов;

информация о наличии у лекарственного средства статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) (сам статус орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) не является достаточным в качестве обоснования не предоставлять исчерпывающие данные по эффективности и безопасности лекарственного средства);

оценка и обсуждение возможности проведения необходимых исследований/испытаний, включая крупных мультицентровых клинических испытаний лекарственного средства. Оценка должна включать подробное описание вопросов, связанных с дизайном испытания и статистическими аспектами, включая вероятность ошибки, гипотезы, а также предложения по отбору и дальнейшему сопровождению субъектов испытания, методологию и расчет размера выборки;

оценка и обсуждение возможности проведения других исследований/испытаний, по результатам которых было бы получено больше данных (хотя и не исчерпывающих) об эффективности и безопасности лекарственного средства. Заявителем должны рассматриваться любые дизайны исследований/испытаний, включая дизайн экспериментальных исследований и других исследований, с учетом требований научных руководств, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка.

5.2. Если исчерпывающие данные, касающиеся эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его

применения, не могут быть приведены заявителем по причине того, что существующие научные данные не представляют исчерпывающую информацию, касающуюся безопасности и эффективности лекарственного средства, в обосновании заявителем должны приводиться:

описание научных данных, необходимых заявителю для проведения исследований/испытаний лекарственного средства, обоснование недостатка таких научных данных и того, что эти данные не могут быть получены заявителем (например, отсутствие разработанных средств диагностики для исследования определенных групп пациентов);

оценка и обсуждение возможности проведения других исследований, по результатам которых было бы получено больше данных (хотя и не исчерпывающих) об эффективности и безопасности лекарственного средства.

5.3. Если исчерпывающие данные, касающиеся эффективности и безопасности лекарственного средства при нормальных условиях его применения, не могут быть представлены заявителем по причине того, что сбор информации о безопасности и эффективности лекарственного средства будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики, в обосновании заявителем должны приводиться:

описание соответствующих принципов медицинской этики со ссылкой на принятые международные стандарты или другие руководства по этике, а также приемлемость и применимость таких принципов в отношении исследования/испытания лекарственного средства;

решения этических комитетов или соответствующих органов в сфере здравоохранения об этике сбора информации о безопасности и эффективности лекарственного средства (при наличии);

оценка и обсуждение возможности проведения других исследований, по результатам которых было бы получено больше данных (хотя и не исчерпывающих) об эффективности и безопасности лекарственного средства;

основания, что принципы медицинской этики, как правило, применяются только к клиническим испытаниям или испытаниям, в которых используются биоматериалы человеческого происхождения.

6. Регистрационное досье на лекарственное средство должно содержать подробную информацию об обязательствах, которые могут быть введены при государственной регистрации лекарственного средства.

6.1. В отношении процедур, касающихся безопасности лекарственного средства.

Процедуры, касающиеся безопасности лекарственного средства, должны быть подробно описаны заявителем в плане управления рисками в соответствии с правилами GVP в Грузии.

План управления рисками должен содержать подробные данные о деятельности по фармаконадзору заявителя, подтверждающие наличие у него системы по получению любой информации, касающейся применения лекарственного средства, а также данные о методах информирования им Агентства. План управления рисками также должен содержать подробные

данные о любых исследованиях по идентификации и характеристике рисков, связанных с применением лекарственного средства.

Поскольку информация по безопасности лекарственного средства ограничена, заявителем должна быть представлена подробная оценка необходимости принятия мер по минимизации рисков и, при необходимости, план минимизации рисков.

6.2. В отношении программы испытаний лекарственного средства.

Заявитель должен представить подробный перечень всех текущих, планируемых и предложенных испытаний лекарственного средства, на основании которых будет проведена повторная оценка соотношения риск/польза, а также данные о предполагаемом периоде времени, необходимом для завершения этих испытаний. Для каждого испытания должна быть приведена такая информация (если применимо):

план испытания (включая дизайн, ожидаемые результаты, показания к применению лекарственного средства);

запланированные сроки подачи протокола клинического испытания, начала клинического испытания, набора субъектов клинического испытания, завершения клинического испытания, анализа, подачи отчетов клинического испытания, в том числе промежуточных отчетов.

6.3. В отношении условий отпуска или применения (введения) лекарственного средства.

Подробные предложения, касающиеся условий применения (введения) лекарственного средства, включая данные об отпуске лекарственного средства по рецепту, а в определенных случаях – только под строгим наблюдением медицинского персонала, возможно в медицинском учреждении, а в случае радиофармацевтического лекарственного средства – квалифицированным специалистом.

6.4. В отношении информации о лекарственном средстве (краткая характеристика, аннотация-вкладыш).

Подробные предложения по тексту краткой характеристики лекарственного средства и аннотации-вкладыша в части, касающейся обращения внимания медицинского персонала и пациентов на тот факт, что лекарственное средство изучено не достаточно.

Статья 61. Требования к регистрационному досье на орфанное лекарственное средство (препарат-сирота)

1. Заявку о государственной регистрации орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) сопровождает регистрационное досье, форма, содержание и система нумерации которого должна соответствовать приложению 11 к данному Порядку.

2. К заявке о государственной регистрации орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) прилагается:

копия решения компетентного органа о присвоении лекарственному

средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты);

письменное обязательство заявителя о предоставлении ежегодного подтверждения статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) компетентным органом страны, в которой лекарственное средство получило этот статус.

3. Модули 1-5 регистрационного досье на орфанное лекарственное средство (препарат-сирота) должны быть представлены согласно требованиям, предусмотренным разделами V - VIII данного Порядка.

4. Если в регистрационном досье на орфанное лекарственное средство (препарат-сирота) невозможно представить полные данные по его эффективности и безопасности при нормальных условиях применения, такое лекарственное средство может быть зарегистрировано при введении обязательств, предусмотренных статьями 60 данного Порядка, при соблюдении заявителем следующих условий:

раздел 1.5.4 модуля 1 регистрационного досье должен содержать краткую справку, в которой просуммированы все обоснования и доказательства случаев, предусмотренных абзацем вторым части 1 статьи 60 данного Порядка, и представлена критическая оценка таких обоснований и доказательств;

в соответствующих разделах резюме доклинических данных и клинических данных модуля 2 регистрационного досье должно быть представлено обоснование причин, по которым невозможно подать полные данные по эффективности или безопасности лекарственного средства, и обоснование соотношения риск/польза для орфанного лекарственного средства (препарата-сироты), являющегося предметом заявки о государственной регистрации;

в соответствующих разделах регистрационного досье должны быть представлены данные, предусмотренные частью 6 статьи 60 данного Порядка.

5. Регистрационное досье на лекарственное средство, которое регистрируется как орфанное лекарственное средство (препарат-сирота), должно содержать только такие показания к применению, как диагностика, профилактика или лечение редкого заболевания, то есть заболевания, которое на момент подачи заявки о государственной регистрации лекарственного средства угрожает жизни или приводит к потере трудоспособности не более 5 человек на каждые 10 000 жителей, при условии, что:

не существует какого-либо другого удовлетворительного метода диагностики, профилактики или лечения редкого заболевания, или

при наличии какого-либо другого удовлетворительного метода диагностики, профилактики или лечения редкого заболевания, лекарственное средство принесет существенную пользу пациентам.

Раздел X. Требования к регистрационному досье, сопровождающему заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства

Статья 62. Общие положения

1. Регистрационное досье, сопровождающее заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства, предоставляется владельцем торговой лицензии в виде двух модулей (формат общего технического документа):

модуль 1 «Административная информация»;

модуль 2 «Резюме общего технического документа», содержащий резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным.

Указанные модули должны быть предоставлены в строгом соответствии с формой, содержанием и системой нумерации, предусмотренными разделом V данного Порядка и приложением 13 к данному Порядку.

2. Регистрационное досье на лекарственное средство при его перерегистрации подается в Агентство в 3 экземплярах. Модуль 1 регистрационного досье подается на бумажном носителе, а модуль 2 – в электронном виде.

Регистрационное досье на лекарственное средство при его перерегистрации подается на грузинском, или английском, или русском языке, за исключением модуля 1, а по требованию Агентства – модуля 2, которые предоставляются владельцем торговой лицензии в переводе на грузинский язык.

Перевод регистрационного досье должен быть авторизованным, заверенным подписью лица, осуществившего перевод, с указанием имени и фамилии, а также заверен печатью владельца торговой лицензии на лекарственное средство.

Статья 63. Требования к модулю 1 регистрационного досье на лекарственное средство, поданное с целью государственной перерегистрации

1. Модуль 1 регистрационного досье на лекарственное средство, поданное с целью государственной перерегистрации, содержит такие документы и данные:

а) письмо владельца торговой лицензии о перерегистрации лекарственного средства;

б) полное содержание регистрационного досье;

в) заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 7 к данному Порядку, к которой прилагаются такие данные и документы:

список всех зарегистрированных дозировок и упаковок лекарственного средства, которые подаются с целью государственной перерегистрации;

данные о квалифицированном лице, ответственном за фармаконадзор в Грузии;

данные о контактном лице, ответственном за работу с рекламациями и отзывами лекарственного средства;

список стран, в которых лекарственное средство зарегистрировано/размещено на рынке, с указанием формы выпуска лекарственного средства и даты его размещения на рынке;

перечень, составленный в хронологическом порядке, всех заявок о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, поданных в Агентство с момента регистрации или последней перерегистрации лекарственного средства в Грузии: список всех утвержденных изменений (типа IA/IB, типа II, изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочных ограничений)) и тех изменений, которые находятся на рассмотрении в Агентстве, с указанием номера процедуры внесения изменения, присвоенного владельцем торговой лицензии (если применимо), даты подачи заявки, даты утверждения Агентством изменения (если утверждено) и краткого описания изменения;

перечень всех обязательств владельца торговой лицензии, введенных при регистрации (перерегистрации) лекарственного средства и в пострегистрационном периоде, составленный в хронологическом порядке, информация о выполнении обязательств, включая сроки (в случае их введения);

перечень невыполненных владельцем торговой лицензии обязательств, введенных при государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства и в пострегистрационном периоде (если применимо);

заверенная владельцем торговой лицензии копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной перерегистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная владельцем торговой лицензии;

копии актуализированных версий документов, подтверждающих соответствие производителя(ей) лекарственного средства требованиям правил надлежащего производства (GMP) (за последние три года);

для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого, указанного в заявке, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в заявке, как ответственный за выпуск серии, о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями правил GMP API. Владелец торговой лицензии может представить единую декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом (QP) от имени всех уполномоченных лиц (QP). Такая декларация должна ссылаться на проведенный аудит производителя

действующего вещества и дату его проведения;

г) краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку, текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку, и аннотация-вкладыш, сопровождающая лекарственное средство, отвечающая требованиям, утвержденным приказом Министра;

д) образцы лекарственного средства для каждой лекарственной формы, силы действия и каждого типа упаковки. Если для одного типа упаковки лекарственного средства зарегистрировано несколько размеров, предоставляется минимальный размер данного типа упаковки;

е) информация об экспертах (независимых) заявителя:

информация об эксперте по качеству (включая подпись эксперта и его *curriculum vitae*);

информация об эксперте по доклиническим данным (включая подпись эксперта и его *curriculum vitae*) (если применимо);

информация об эксперте по клиническим данным (включая подпись эксперта и его *curriculum vitae*);

ж) краткое описание (резюме) системы фармаконадзора (если применимо), которое должно содержать:

подтверждение того, что владелец торговой лицензии имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор в Грузии;

декларацию, подписанную владельцем торговой лицензии, о наличии у него всех ресурсов, необходимых для выполнения обязанностей по фармаконадзору за лекарственными средствами в Грузии, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

информацию о месте работы и проживания квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии;

контактные данные квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии;

местонахождение мастер-файла системы фармаконадзора (страна);

з) обновленный или новый (в случае необходимости) план управления рисками. При отсутствии новых данных, которые приводят к изменениям плана управления рисками, владелец торговой лицензии в обзоре клинических данных подает декларацию о том, что имеющийся план управления рисками не изменяется и остается актуальным.

Если план управления рисками отсутствует для лекарственного средства, это должно быть отмечено в письме владельца торговой лицензии о перерегистрации лекарственного средства, указанном в подпункте а) данной статьи Порядка.

2. Документы и данные модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство, поданное с целью государственной перерегистрации, должны соответствовать системе нумерации, приведенной в приложении 13 к данному Порядку.

Статья 64. Требования к модулю 2 регистрационного досье на лекарственное средство, поданное с целью государственной перерегистрации

Модуль 2 регистрационного досье на лекарственное средство, поданное с целью государственной перерегистрации, содержит такие документы и данные:

а) дополнение к общему резюме по качеству (раздел 2.3 модуля 2), которое должно включать декларацию владельца торговой лицензии о том, что им учитывался научно-технический прогресс в отношении производства и контроля качества лекарственного средства и внедрялись любые изменения, необходимые для производства и контроля качества лекарственного средства с помощью общепринятых научных методов.

Дополнение к общему резюме по качеству должно содержать:

подтверждение того, что все изменения в отношении качества лекарственного средства были внесены в порядке, установленном разделом IV данного Порядка, и лекарственное средство отвечает требованиям научных руководств, указанных в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества лекарственных средств;

действующие спецификации на действующее вещество и готовое лекарственное средство (с указанием даты последнего изменения и номера процедуры внесения данного изменения, присвоенного владельцем торговой лицензии при внесении такого изменения);

качественный и количественный состав лекарственного средства (с указанием даты и присвоенного владельцем торговой лицензии номера процедуры, касающейся последнего утверждения состава лекарственного средства);

б) дополнение к обзору доклинических данных (раздел 2.4 модуля 2)

Дополнение к обзору доклинических данных подается при наличии новых доклинических данных, собранных владельцем торговой лицензии с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации, или любой новой информации из общедоступных источников.

Новые доклинические данные должны быть представлены вместе с данными их критической оценки и данными повторно проведенной владельцем торговой лицензии оценки соотношения риск/польза лекарственного средства;

в) дополнение к обзору клинических данных (раздел 2.5 модуля 2), подготовленное владельцем торговой лицензии в соответствии с правилами GVP в Грузии.

Дополнение к обзору клинических данных должно содержать критический анализ текущего соотношения риск/польза лекарственного средства на основании данных по безопасности и эффективности лекарственного средства, собранных с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации, с учетом данных периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственного средства,

отчетов о подозреваемых побочных реакциях, данных, полученных по результатам других видов деятельности по фармаконадзору, а также (если применимо) оценка эффективности мер по минимизации рисков, содержащихся в плане управления рисками.

В дополнении к обзору клинических данных должны быть приведены ссылки на соответствующую новую информацию из общедоступных источников, например, ссылки на литературные источники, данные клинических испытаний и опыта применения лекарственного средства, нового метода лечения, которая может повлиять на оценку соотношения риск/польза лекарственного средства, собранную с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации.

Информация должна включать положительные и отрицательные результаты клинических испытаний или других исследований по всем показаниям и условиям к применению лекарственного средства и во всех группах пациентов, в том числе которые не содержатся в утвержденной краткой характеристике лекарственного средства.

Дополнение к обзору клинических данных состоит из:

данных о проверках (инспекциях) системы фармаконадзора (дата проведения, орган, который проводил проверку (инспекцию), место проведения проверки (инспекции), тип проверки (инспекции) и, если проверка (инспекция) проводилась для конкретных лекарственных средств – их перечень), включая анализ влияния результатов проверок (инспекций) на соотношение риск/польза лекарственного средства;

данных о регистрации лекарственного средства в мире: перечень стран, в которых лекарственное средство зарегистрировано и размещено на рынке;

мер, которые предпринимались в отношении лекарственного средства по причинам безопасности за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства: описание существенных мер по безопасности, которые имели потенциальное влияние на соотношение риск/польза зарегистрированного лекарственного средства (например, приостановка, аннулирование действия торговой лицензии на лекарственное средство; приостановка или досрочное прекращение проведения клинического испытания лекарственного средства по причинам, связанным с безопасностью; вопросы, требующие обсуждения со специалистами в сфере здравоохранения);

перечня значительных изменений, внесенных в основную информацию по безопасности за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации, а также документа, содержащего информацию обо всех изменениях, внесенных за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства;

проектов краткой характеристики, аннотации-вкладыша и текста маркировки упаковки лекарственного средства;

объяснения значимых различий между основной информацией по безопасности лекарственного средства и проектом краткой характеристики лекарственного средства, представленной для утверждения в Грузии;

расчета экспозиции и схемы применения лекарственного средства: данные кумулятивной экспозиции субъектов клинических испытаний и пациентов в пострегистрационном периоде. Если владельцу торговой лицензии стало известно о схеме применения лекарственного средства, которая может оказывать влияние на данные по безопасности лекарственного средства (например, применение лекарственного средства не в соответствии с краткой характеристикой лекарственного средства), предоставляется ее краткое описание;

данных о случаях возникновения серьезных побочных явлений, зафиксированных при проведении клинических испытаний лекарственного средства, представленные в сводной таблице. В сводной таблице также должны быть представлены данные о побочных реакциях, которые были зарегистрированы за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней его перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства;

резюме значимых в отношении безопасности и эффективности лекарственного средства результатов, полученных при проведении клинических испытаний и неинтервенционных исследований, которое должно включать описание:

- всех значимых результатов по безопасности, которые оказывали влияние на проведение клинических испытаний или неинтервенционных исследований;

- состояние выполнения, согласно установленным срокам, основных этапов пострегистрационных исследований безопасности, пострегистрационных исследований эффективности лекарственного средства, исследований, указанных в плане управления рисками, а также исследований, которые владелец торговой лицензии обязан был провести в пострегистрационном периоде;

обзора значимых литературных публикаций, опубликованных за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней его перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства, данные которых имели потенциальное влияние на соотношение риск/польза лекарственного средства;

оценки рисков: владелец торговой лицензии должен представить обобщенную информацию, касающуюся значимых вопросов безопасности, оценки и характеристики рисков, а также эффективности мер по минимизации рисков за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней его перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства;

оценки пользы: владелец торговой лицензии должен представить обобщенную значимую информацию, касающуюся эффективности (включая

информацию по отсутствию эффективности) лекарственного средства за период с момента первой регистрации лекарственного средства или последней его перерегистрации, но не позднее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации лекарственного средства;

соотношения риск/польза: предоставляется анализ соотношения риск/польза по утвержденным терапевтическим показаниям для применения лекарственного средства;

информации, полученная в последний момент: владелец торговой лицензии должен представить обобщенную потенциально важную информацию в отношении безопасности и эффективности лекарственного средства, полученную менее, чем за 90 дней до подачи заявки о государственной перерегистрации, но во время подготовки дополнения к обзору клинических данных.

К дополнению к обзору клинических данных прилагается декларация эксперта по клиническим данным, подтверждающая что:

отсутствуют какие-либо новые клинические данные, которые могут изменить или привести к новой оценке соотношения риск/польза лекарственного средства;

лекарственное средство по окончании 5-летнего периода после его государственной регистрации в Грузии может быть перерегистрировано на неограниченный срок или указываются и обосновываются какие-либо рекомендованные или инициированные действия в отношении лекарственного средства;

Агентство проинформировано обо всех дополнительных данных, имеющих значение для оценки соотношения риск/польза лекарственного средства;

информация о лекарственном средстве, приведенная в краткой характеристике лекарственного средства, актуальная, соответствует современным научным знаниям и может быть рекомендована к утверждению.

Статья 65. Требования к регистрационному досье, сопровождающему заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи

Регистрационное досье, сопровождающее заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, содержит такие документы и данные:

а) письмо владельца торговой лицензии о перерегистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи;

б) полное содержание регистрационного досье;

в) заявку о государственной перерегистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, по форме, приведенной в приложении 7 к данному Порядку, к которой прилагаются такие данные и документы:

список всех зарегистрированных дозировок и упаковок лекарственного

средства, которые подаются с целью государственной перерегистрации;

данные о контактном лице, ответственном за работу с рекламациями и отзывами лекарственного средства;

список стран, в которых лекарственное средство зарегистрировано/размещено на рынке, с указанием формы выпуска лекарственного средства и даты его размещения на рынке;

перечень, составленный в хронологическом порядке, всех заявок о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, поданных в Агентство с момента регистрации или последней перерегистрации лекарственного средства в Грузии: список всех утвержденных изменений (типа IА/ІБ, типа II, изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочных ограничений)) и тех изменений, которые находятся на рассмотрении в Агентстве, с указанием номера процедуры внесения изменения, присвоенного владельцем торговой лицензии (если применимо), даты подачи заявки, даты утверждения Агентством изменения (если утверждено) и краткого описания изменения;

заверенная владельцем торговой лицензии копия документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной перерегистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная владельцем торговой лицензии;

копии актуализированных версий документов, подтверждающих соответствие производителя(ей) лекарственного средства требованиям правил надлежащего производства (GMP) (за последние три года);

для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого, указанного в заявке, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в заявке, как ответственный за выпуск серии, о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями правил GMP API. Владелец торговой лицензии может представить единую декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом (QP) от имени всех уполномоченных лиц (QP). Такая декларация должна ссылаться на проведенный аудит производителя действующего вещества и дату его проведения;

г) краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку, текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку, и аннотация-вкладыш, сопровождающая лекарственное средство, отвечающая требованиям, утвержденным приказом Министра;

д) образцы лекарственного средства для каждой лекарственной формы, силы действия и каждого типа упаковки. Если для одного типа упаковки лекарственного средства зарегистрировано несколько размеров, предоставляется минимальный размер данного типа упаковки;

е) декларация владельца торговой лицензии на лекарственное средство о том, что действующее вещество, состав лекарственного средства, краткая характеристика и аннотация-вкладыш соответствуют прописи, утвержденной приказом Министра.

Раздел XI. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

Статья 66. Общие требования

1. Для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство владелец торговой лицензии подает в Агентство:

для изменений типа IА – материалы, перечисленные в статье 67 данного Порядка;

для изменений типа IБ – материалы, перечисленные в статье 68 данного Порядка;

для изменений типа II – материалы, перечисленные в статье 69 данного Порядка;

для изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, – материалы, перечисленные в статье 70 данного Порядка;

для изменений, касающихся ежегодного обновления штаммового состава вакцин против гриппа человека, – материалы, перечисленные в статье 71 данного Порядка.

По желанию владельца торговой лицензии материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство могут подаваться в виде изменений в соответствующие разделы регистрационного досье в формате общего технического документа.

2. Материалы по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство подаются в Агентство на грузинском, или английском, или русском языке в 3 экземплярах. Владелец торговой лицензии может подавать модули 3, 4, 5 регистрационного досье на электронном носителе.

В случае подачи материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство на английском или русском языке, владелец торговой лицензии должен представить перевод модуля 1, а по требованию Агентства – модуля 2 регистрационного досье на грузинский язык.

Перевод материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство должен быть авторизованным, заверенным подписью лица, осуществившего перевод, с указанием имени и фамилии, а также заверен печатью владельца торговой лицензии.

Статья 67. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа IА

При внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа IА в Агентство на экспертизу подаются материалы, которые включают:

- письмо владельца торговой лицензии о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

- заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по форме, приведенной в приложении 9 к данному Порядку, и описание изменений с указанием даты их введения (имплементации) (если применимо). Если изменение является следствием или приводит к другим последовательным изменениям, в соответствующем разделе заявки должна быть представлена информация об этих изменениях;

- номер и название изменения согласно классификации, представленной в приложении 8 к данному Порядку, с указанием того, что все условия, предусмотренные приложением 8 к данному Порядку, соблюдены и соответствующие документы в наличии; или, если применимо, заключение Агентства о типе изменения по результатам квалификации, проведенной согласно части 6 статьи 21 данного Порядка;

- документы, указанные в приложении 8 к данному Порядку;

- проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку (если она подлежит изменению);

- проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство и отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра (если она подлежит изменению);

- текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку (если он подлежит изменению);

- если изменения приводят к изменениям в методах контроля качества – изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку;

- если изменения приводят к изменению дизайна или читабельности аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, и/или упаковки лекарственного средства (первичной и/или вторичной) – образцы и/или макеты первичной и/или вторичной упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Статья 68. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа IБ

При внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа IB в Агентство на экспертизу подаются материалы, которые включают:

письмо владельца торговой лицензии о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по форме, приведенной в приложении 9 к данному Порядку. Если изменение является следствием или приводит к другим последовательным изменениям, в соответствующем разделе заявки должна быть представлена информация об этих изменениях. Если изменение определено владельцем торговой лицензии как «другое изменение», что указано в соответствующем пункте заявки, должно быть представлено обоснование определения данного изменения как изменения типа IB;

номер и название изменения согласно классификации, представленной в приложении 8 к данному Порядку, с указанием того, что все условия, предусмотренные приложением 8 к данному Порядку, соблюдены (если применимо) и соответствующие документы в наличии; или, если применимо, заключение Агентства о типе изменения по результатам квалификации, проведенной согласно части 6 статьи 21 данного Порядка;

документы, указанные в приложении 8 к данному Порядку;

для изменений, которые подаются по решению Агентства, основанного на результатах проведенной им оценки полученных новых данных о лекарственном средстве (например, вследствие оценки периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства (PSUR) или результатов проведенного пострегистрационного исследования безопасности и/или эффективности лекарственного средства), – копию такого решения Агентства;

проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку (если она подлежит изменению);

проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство и отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра (если она подлежит изменению);

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку (если он подлежит изменению);

если изменения приводят к изменениям в методах контроля качества – изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку;

если изменения приводят к изменению дизайна или читабельности аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, и/или упаковки лекарственного средства (первичной и/или вторичной) – образцы и/или макеты первичной и/или вторичной упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Статья 69. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа II

При внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство типа II в Агентство на экспертизу подаются материалы, которые включают:

письмо владельца торговой лицензии о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по форме, приведенной в приложении 9 к данному Порядку. Если изменение является следствием или приводит к другим последовательным изменениям, в соответствующем разделе заявки должна быть представлена информация об этих изменениях;

номер и название изменения согласно классификации, представленной в приложении 8 к данному Порядку, с указанием того, что все условия, предусмотренные приложением 8 к данному Порядку, соблюдены (если применимо) и соответствующие документы в наличии; или, если применимо, заключение Агентства о типе изменения по результатам квалификации, проведенной согласно части 6 статьи 21 данного Порядка;

материалы, которые обосновывают возможность внесения изменения в регистрационное досье на лекарственное средство;

обновленные или дополненные резюме по качеству, обзоры доклинических данных и клинических данных (если применимо). Если подаются отчеты доклинических исследований или клинических испытаний, в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство владельцем торговой лицензии должны быть представлены резюме этих исследований или испытаний;

для изменений, которые подаются по решению Агентства, основанного на результатах проведенной им оценки полученных новых данных о лекарственном средстве (например, вследствие оценки периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства (PSUR) или результатов проведенного пострегистрационного исследования безопасности и/или эффективности лекарственного средства), – копию такого решения Агентства;

проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку (если она подлежит изменению);

проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство и отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра (если она подлежит изменению);

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку (если он подлежит изменению);

если изменения приводят к изменениям в методах контроля качества – изменения в методы контроля качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку;

если изменения приводят к изменению дизайна или читабельности аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, и/или упаковки лекарственного средства (первичной и/или вторичной) – образцы и/или макеты первичной и/или вторичной упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Статья 70. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, которые приводят к расширению торговой лицензии

При внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, в Агентство на экспертизу подаются материалы, которые включают:

письмо владельца торговой лицензии о внесении изменения в регистрационное досье на лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии;

заявку о внесении изменения в регистрационное досье на лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии, по форме, приведенной в приложении 1 к данному Порядку, или, в случае гомеопатических лекарственных средств, – по форме, приведенной в приложении 2 к данному Порядку;

материалы, которые обосновывают возможность внесения в регистрационное досье на лекарственное средство изменения, которое приводит к расширению торговой лицензии. При составлении материалов по внесению изменения в регистрационное досье на лекарственное средство владельцем торговой лицензии должны учитываться научные руководства, указанные в части 3 статьи 26 данного Порядка, в отношении качества, безопасности и эффективности лекарственных средств;

модуль 1 регистрационного досье. Отсутствие данных или документов в соответствующих разделах модуля 1 должно быть обосновано;

обновленные или дополненные резюме по качеству, обзоры доклинических данных и клинических данных (если применимо). Если подаются отчеты доклинических исследований или клинических испытаний, в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство владельцем торговой лицензии должны быть представлены резюме этих исследований или испытаний;

проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку (если она подлежит изменению);

проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство и отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра (если она подлежит изменению);

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку (если он подлежит изменению);

если изменения приводят к изменениям в методах контроля качества – изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку. Если изменение, которое приводит к расширению торговой лицензии, касается изменения или введения новой силы действия/активности лекарственного средства, новой лекарственной формы и/или нового пути введения – нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 6 к данному Порядку.

Статья 71. Требования к материалам, которые подаются на экспертизу при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, касающихся ежегодного обновления штаммового состава вакцин против гриппа человека

При внесении изменений, касающихся ежегодного обновления штаммового состава вакцин против гриппа человека, в Агентство на экспертизу подаются материалы, которые включают:

письмо владельца торговой лицензии о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

заявку о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство по форме, приведенной в приложении 9 к данному Порядку;

материалы, которые обосновывают возможность внесения изменения в регистрационное досье на лекарственное средство;

обновленные или дополненные резюме по качеству, обзоры доклинических данных и клинических данных (если применимо). Если подаются отчеты доклинических исследований или клинических испытаний, в модуле 2 регистрационного досье на лекарственное средство владельцем торговой лицензии должны быть представлены резюме этих исследований или испытаний;

проект краткой характеристики лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку;

проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство и отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра;

текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку;

изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку (если он подлежит изменению).

Раздел XII. Изменение владельца торговой лицензии на лекарственное средство

Статья 72. Общие положения и порядок изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство

1. В течение срока действия торговой лицензии на лекарственное средство может быть изменен ее владелец.

Изменение владельца торговой лицензии на лекарственное средство – процедура передачи права собственности на зарегистрированное лекарственное средство от действующего владельца торговой лицензии другому индивидуальному предпринимателю, юридическому лицу, филиалу (представительству) иностранного юридического лица, зарегистрированному на территории Грузии в установленном законодательством порядке (правопреемнику).

Изменение наименования и/или адреса владельца торговой лицензии, при котором владельцем торговой лицензии остается тем же юридическим лицом, филиалом (представительством) иностранного юридического лица или индивидуальным предпринимателем, не является изменением владельца торговой лицензии.

2. Порядок изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство включает в себя следующие этапы:

а) подача заявки об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство согласно статье 21 данного Порядка;

б) экспертиза заявки об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство согласно статье 21 данного Порядка;

в) экспертиза материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство согласно статьям 23, 24 данного Порядка;

г) принятие Агентством решения об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство или отказе в таковом согласно статье 25 данного Порядка;

д) выдача торговой лицензии на лекарственное средство с измененным владельцем такой лицензии согласно статье 77 данного Порядка.

3. Для изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство новый владелец торговой лицензии подает в Агентство заявку по форме, приведенной в приложении 14 к данному Порядку.

При изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство регистрационный сбор не уплачивается.

Сбор и обработка персональных данных, содержащихся в заявке об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство, осуществляются согласно требованиям Закона Грузии «О защите персональных данных».

Если изменение владельца торговой лицензии касается нескольких зарегистрированных лекарственных средств, на каждое лекарственное средство подается отдельная заявка об изменении владельца торговой лицензии.

4. Материалы по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство, требования к которым устанавливаются статьей 73 данного Порядка, подаются в Агентство.

5. Если изменение владельца торговой лицензии приводит к необходимости внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство (например, изменение квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, названия лекарственного средства, если название состоит из международного непатентованного или общепринятого названия в комбинации с названием действующего владельца торговой лицензии, и другие изменения), владелец торговой лицензии обязан подать заявку о внесении таких изменений согласно разделу IV данного Порядка. Такие изменения рассматриваются параллельно с процедурой изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство и не являются частью этой процедуры.

Статья 73. Требования к материалам по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство

1. Материалы, сопровождающие заявку об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство, предоставляются владельцем торговой лицензии в виде модуля 1, содержащего такие документы и данные согласно системе нумерации, приведенной в приложении 11 к данному Порядку:

1.1. письмо, подписанное действующим владельцем торговой лицензии о передаче права собственности на зарегистрированное лекарственное средство другому владельцу торговой лицензии (раздел 1.0 модуля 1).

К письму прилагаются:

а) название лекарственного средства, торговая лицензия которого передается другому владельцу, номер торговой лицензии, дата регистрации лекарственного средства;

б) данные о действующем и новом владельцах торговой лицензии на лекарственное средство (наименование, адрес, телефон, факс, e-mail);

в) документ, подтверждающий, что регистрационное досье на лекарственное средство в полном объеме, включая все изменения, которые вносились в регистрационное досье, или его копия передано от действующего владельца торговой лицензии новому владельцу;

г) документ, обосновывающий дату завершения действующим и новым владельцами торговой лицензии организационных мероприятий по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство и принятия новым владельцем торговой лицензии на себя всех обязательств в отношении лекарственного средства (дата введения изменения). Переходный период между датой принятия Агентством решения об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство и датой введения изменения должен быть пропорционален объему организационных мероприятий, которые необходимо выполнить действующему и новому владельцам торговой лицензии;

д) подтверждение регистрации нового владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии;

е) документы, демонстрирующие возможность выполнения новым владельцем торговой лицензии на лекарственное средство всех обязательств в отношении лекарственного средства, предусмотренных законодательством Грузии:

данные о квалифицированном лице, ответственном за фармаконадзор в Грузии, его/ее контактные данные (адрес места проживания и работы, e-mail, телефон и факс). Декларация нового владельца торговой лицензии о том, что он постоянно и непрерывно имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор, проживающее и работающее в Грузии, и у него имеются все ресурсы, необходимые для выполнения обязанностей по фармаконадзору за лекарственными средствами в Грузии, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах». Если в составе регистрационного досье на лекарственное средство ранее предоставлялось краткое описание (резюме) системы фармаконадзора (раздел 1.8.1 модуля 1 регистрационного досье), новым владельцем торговой лицензии указывается местонахождение мастер-файла системы фармаконадзора. Переход от подробного описания системы фармаконадзора к краткому описанию (резюме) системы фармаконадзора или первое введение краткого описания (резюме) системы фармаконадзора не может быть проведено в рамках процедуры изменения владельца торговой лицензии;

данные о наличии у нового владельца торговой лицензии структурного подразделения, отвечающего за предоставление информации о введенном в обращение на рынке Грузии лекарственном средстве и выполнение других обязательств, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах» в отношении рекламы лекарственного средства;

данные о представителе нового владельца торговой лицензии, а также документ, подтверждающий его назначение новым владельцем торговой лицензии представлять его интересы в Грузии после принятия Агентством решения об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство;

данные о контактном лице, ответственном за работу с рекламациями и отзывам лекарственного средства (Ф.И. контактного лица, адрес, круглосуточный телефон, факс, e-mail);

ж) декларация об отсутствии зарегистрированного лекарственного средства любой силы действия и формы выпуска в обращении на рынке Грузии, если данное лекарственное средство еще не вводилось в обращение на рынок Грузии;

з) письмо, в котором перечислены все обязательства действующего владельца торговой лицензии в отношении лекарственного средства, которые остались не выполненными. Об отсутствии невыполненных обязательств также должно быть указано;

и) декларация о том, что в информацию о лекарственном средстве

(краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки) не вносятся изменения, кроме изменений, связанных с новым владельцем торговой лицензии и при необходимости – его представителем.

1.2. Информация на лекарственное средство (раздел 1.3 модуля 1)

а) краткая характеристика лекарственного средства, маркировка упаковки и аннотация-вкладыш (раздел 1.3.1 модуля 1)

Владелец торговой лицензии должен подать:

краткую характеристику лекарственного средства, отвечающую требованиям части 14 статьи 13 Закона Грузии «О лекарственных средствах», и по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку;

аннотацию-вкладыш, сопровождающую лекарственное средство, отвечающую требованиям главы V Закона Грузии «О лекарственных средствах» и требованиям, утвержденным приказом Министра;

текст маркировки лекарственного средства для первичной и вторичной (при наличии) упаковки лекарственного средства, отвечающий требованиям главы V Закона Грузии «О лекарственных средствах», и по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку;

изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку;

б) макеты упаковки лекарственного средства (раздел 1.3.2 модуля 1).

Владелец торговой лицензии должен представить макеты (цветные) первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток и аннотации-вкладыша на лекарственное средство.

Если на упаковку с лекарственным средством наносится стикер, заявитель должен представить макет стикера, а также макеты (цветные) первичной и вторичной (при наличии) упаковок, этикеток, на которые наносится стикер.

2. Документы, предусмотренные подпунктами а)-г), и) пункта 1.1 части 1 данной статьи Порядка, должны быть подписаны действующим и новым владельцами торговой лицензии на лекарственное средство.

Декларация, предусмотренная подпунктом ж) пункта 1.1 части 1 данной статьи Порядка, подписывается действующим владельцем торговой лицензии на лекарственное средство.

Документы, предусмотренные подпунктами е), з) пункта 1.1 части 1 данной статьи Порядка, подписываются новым владельцем торговой лицензии на лекарственное средство.

3. Материалы по изменению владельца торговой лицензии подаются в Агентство в 2 экземплярах на бумажном носителе и в 1 экземпляре – в электронном виде.

Материалы по изменению владельца торговой лицензии подаются на грузинском языке. Перевод материалов должен быть авторизованным, заверенным подписью лица, осуществившего перевод, с указанием имени и

фамилии, а также заверен печатью нового владельца торговой лицензии на лекарственное средство.

Раздел XIII. Сроки проведения экспертизы лекарственного средства

Статья 74. Сроки проведения экспертизы лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации в Грузии

1. Сроки проведения экспертизы лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации в Грузии, не должны превышать:

210 рабочих дней;

90 рабочих дней – в случае регистрации лекарственного средства, отвечающего условиям, изложенным в статьях 14 - 17 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

2. Экспертиза лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации, начинается с момента получения Агентством регистрационного досье на лекарственное средство.

3. Сроки проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство не должны превышать 15 рабочих дней с момента получения регистрационного досье Агентством.

4. Сроки проведения проверки комплектности регистрационного досье на лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре, не должны превышать 15 рабочих дней с момента получения Агентством регистрационного досье на лекарственное средство.

5. Сроки проведения проверки (инспекции) производства лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации, на соответствие содержанию регистрационного досье и требованиям правил надлежащего производства (GMP) устанавливаются постановлением Правительства Грузии.

Сроки проведения проверки (инспекции) производства лекарственного средства не входят в сроки проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство и сроки проведения контроля качества лекарственного средства.

6. Сроки проведения контроля качества лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации, для подтверждения воспроизводимости методов контроля качества, заявленных в регистрационном досье, не входят в сроки проведения экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство и не должны превышать 60 рабочих дней с момента получения лабораторией необходимых образцов для проведения такого контроля.

Статья 75. Сроки проведения экспертизы регистрационного досье, представленного с целью государственной перерегистрации лекарственного средства в Грузии

1. Сроки проведения экспертизы регистрационного досье, представленного с целью государственной перерегистрации лекарственного средства в Грузии, не должны превышать:

210 рабочих дней;

90 рабочих дней – в случае перерегистрации лекарственного средства, отвечающего условиям, изложенным в статьях 14 - 17 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

2. Экспертиза регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации начинается с момента его получения Агентством.

3. Сроки проведения предварительной экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации не должны превышать 15 рабочих дней с момента получения регистрационного досье Агентством.

Статья 76. Сроки проведения экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство

1. Сроки проведения экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство не должны превышать:

45 рабочих дней – при внесении изменений типа IA в регистрационное досье на лекарственное средство;

60 рабочих дней – при внесении изменений типа IB в регистрационное досье на лекарственное средство;

90 рабочих дней – при внесении изменений типа II в регистрационное досье на лекарственное средство, за исключением изменений, связанных с ежегодным обновлением действующих веществ (штаммового состава) сезонной вакцины против гриппа человека, для которых сроки не должны превышать 45 рабочих дней;

сроки, предусмотренные частью 1 статьи 74 данного Порядка – при внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Сроки проведения экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство могут быть сокращены Агентством, если изменения касаются безопасности применения лекарственного средства.

2. Сроки проведения экспертизы материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство не должны превышать 30 рабочих дней.

3. Экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство начинается с момента их получения Агентством.

4. Сроки проведения предварительной экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство и материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство не должны превышать 10 рабочих дней, с момента получения материалов Агентством.

Раздел XIV. Порядок выдачи торговой лицензии на лекарственное средство

Статья 77. Порядок согласования и выдачи торговой лицензии на лекарственное средство

1. Если по результатам экспертизы, проведенной согласно требованиям данного Порядка, лекарственное средство рекомендуется к регистрации, перерегистрации и внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, Агентство не позднее, чем через 5 рабочих дней после окончания экспертизы представляет заявителю/владельцу торговой лицензии для редакционного согласования проекты таких документов:

при регистрации лекарственного средства – торговой лицензии на лекарственное средство, краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, нормативного документа по контролю качества лекарственного средства и текста маркировки упаковки лекарственного средства;

при перерегистрации лекарственного средства – торговой лицензии на лекарственное средство, краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, и текста маркировки упаковки лекарственного средства;

при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство – изменений в торговую лицензию или торговой лицензии на лекарственное средство (если она подлежит изменению), краткой характеристики лекарственного средства (если она подлежит изменению), аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство (если она подлежит изменению), изменений в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства или нормативного документа по контролю качества лекарственного средства (если он подлежит изменению) и текста маркировки упаковки лекарственного средства (если он подлежит изменению).

Требования к форме и содержанию торговой лицензии на лекарственное средство устанавливаются приложением 15 к данному Порядку.

Требования к форме и содержанию изменений в торговую лицензию на лекарственное средство устанавливаются приложением 16 к данному Порядку.

2. Заявитель/владелец торговой лицензии должен согласовать в течение 5 рабочих дней документы, указанные в части 1 данной статьи Порядка.

Если заявитель/владелец торговой лицензии в течение 5 рабочих дней не согласовывает документы, указанные в части 1 данной статьи Порядка, Агентство к заключению экспертов по результатам проведенной экспертизы прилагает документы без согласования с заявителем/владельцем торговой лицензии.

3. Агентство в срок, не превышающий 10 рабочих дней с момента принятия решения о государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства или внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, выдает оригинал торговой лицензии на лекарственное средство (изменений в торговую лицензию на лекарственное средство) и документы, предусмотренные частью 1 данной статьи Порядка, заявителю/владельцу торговой лицензии.

Раздел XV. Обжалование результатов экспертизы лекарственного средства

Статья 78. Порядок обжалования результатов экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство

1. В случае несогласия с результатами экспертиз при государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства или внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, заявитель/владелец торговой лицензии может их обжаловать в Агентстве путем подачи жалобы в течение 30 рабочих дней с даты получения результатов экспертизы. Материалы, обосновывающие жалобу, должны быть представлены заявителем/владельцем торговой лицензии в Агентство в течение 30 рабочих дней после подачи такой жалобы.

2. Агентство проводит экспертизу таких материалов в срок, не превышающий 60 рабочих дней с даты их получения. При этом проводить экспертизу материалов экспертом, заключение которого обжалуется заявителем/владельцем торговой лицензии, запрещается.

3. Агентство в месячный срок после получения результатов экспертизы материалов, обосновывающих жалобу, рассматривает эти результаты на Комиссии по регистрации лекарственных средств, принимает соответствующее

решение и о принятом решении информирует заявителя/владельца торговой лицензии.

Глава XVI. Заключительные положения

Статья 79. Хранение регистрационных досье на лекарственные средства

Хранение регистрационных досье на лекарственные средства и других документов, приведенных в этом Порядке и приложениях к нему, которые предоставляются заявителем/владельцем торговой лицензии с целью государственной регистрации лекарственного средства, перерегистрации и внесения изменений в регистрационные досье в течение срока действия торговой лицензии, осуществляется Агентством.

Статья 80. Защита конфиденциальной информации

1. Агентство обязано обеспечить защиту от разглашения и недобросовестного использования конфиденциальной информации, представленной в регистрационном досье на лекарственное средство, которая стала ему известна при проведении экспертизы регистрационного досье.

В целях данного Порядка к конфиденциальной информации относится информация, содержащаяся в заявке на проведение соответствующей регистрационной процедуры (государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства, внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство) и материалах, которые к ней прилагаются, за исключением информации, являющейся общедоступной, в частности:

о названии лекарственного средства, силе действия, качественном и количественном составе лекарственного средства, упаковке, владельце торговой лицензии и/или производителе лекарственного средства и другой информации, содержащейся в краткой характеристике лекарственного средства, аннотации-вкладыше, тексте маркировки упаковки;

краткой характеристики лекарственного средства;

аннотации-вкладыша, сопровождающего лекарственное средство;

теста маркировки упаковки лекарственного средства;

информации о небезопасных свойствах лекарственного средства, которые могут нанести вред пациенту в результате применения такого лекарственного средства.

2. Запрещается допуск третьих лиц к конфиденциальной информации, представленной в регистрационном досье на лекарственное средство, снятие копий с таких материалов на бумажном, электронном или другом носителе без письменного согласия владельца информации или в других случаях, предусмотренных законодательством Грузии.

3. Не допускаются к работе с документами, содержащими конфиденциальную информацию, лица, которые могут иметь конфликт интересов с заявителем/владельцем торговой лицензии.

Статья 81. Оплата экспертизы и порядок расчетов

1. В рамках данного Порядка оплате подлежат следующие виды экспертных работ:

экспертиза заявки о государственной регистрации лекарственного средства с целью квалификации типа заявки и определения принадлежности лекарственного средства к лекарственным средствам, запрещенным к применению в Грузии;

экспертиза регистрационного досье, представленного с целью государственной регистрации лекарственного средства;

оценка регистрационного досье на лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре;

экспертиза регистрационного досье, представленного с целью государственной перерегистрации лекарственного средства;

экспертиза материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

классификация изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

экспертиза материалов по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство.

2. Стоимость проведения Агентством экспертных работ, предусмотренных частью 1 данной статьи Порядка, утверждается приказом Министра на основании предложений Агентства.

Стоимость проведения контроля качества лекарственных средств определяется лабораторией контроля качества лекарственных средств.

3. Оплата работ, предусмотренных частью 1 данной статьи Порядка, проводится согласно заключенному договору между заявителем/владельцем торговой лицензии и Агентством/лабораторией контроля качества лекарственных средств.

Приложение 1
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные
досье на лекарственные средства, а
также порядку экспертизы
лекарственных средств

ЗАЯВКА
о государственной регистрации лекарственного средства
(резюме регистрационного досье)

ЗАЯВКА: АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ДАННЫЕ

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

Название лекарственного средства:

Сила действия (доза):

Лекарственная форма:

Действующее(ие) вещество(а):

Заявитель:

Лицо, представляющее заявителя:

От имени заявителя подтверждаю, что:

все имеющиеся данные в отношении качества, безопасности и эффективности лекарственного средства прилагаются в регистрационном досье на лекарственное средство;

все данные, касающиеся лекарственного средства, не нарушают права третьей стороны, защищенные патентом, свидетельством на товарный знак;

☐ доверенность на представление интересов заявителя прилагается (пункт 5.1 раздела 5 заявки);

☐ документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 5.2 раздела 5 заявки);

☐ оплату за проведение экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство гарантирую.

Подпись

Имя и фамилия

Должность
Адрес, e-mail
Дата (год-месяц-число)

1. ТИП ЗАЯВКИ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1.1. Эта заявка касается процедуры:

1.1.1. ☐ Государственная регистрация лекарственного средства

1.1.2. ☐ Упрощенная процедура государственной регистрации лекарственного средства

☐ лекарственное средство, зарегистрированное в Европейском Союзе по централизованной процедуре

☐ традиционное растительное лекарственное средство

1.1.3. ☐ Внесение изменения в регистрационное досье на лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии

1.2. Информация о принадлежности лекарственного средства к орфанным лекарственным средствам (препаратам-сиротам)

1.2.1. Лекарственное средство имеет статус орфанного лекарственного средства (препарата-сироты)?

☐ Нет

☐ Да

Дата получения статуса (год-месяц-число):

Номер в реестре препаратов-сирот:

☐ Копия решения компетентного органа о присвоении лекарственному средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) прилагается (пункт 5.3 раздела 5 заявки)

☐ В процессе рассмотрения

☐ Отказано в присвоении статуса препарата-сироты

Дата (год-месяц-число):

Номер решения компетентного органа:

☐ Исключено из реестра препаратов-сирот/отозвано заявку на присвоение статуса препарата-сироты:

Дата (год-месяц-число):

1.2.2. Информация о получении другим лекарственным средством статуса орфанного лекарственного средства (препарата сироты)

Имеет ли другое лекарственное средство статус орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) в отношении того(тех) же терапевтического(их) показания(й) к применению, что и лекарственное средство, являющееся предметом данной заявки?

☐ Нет

☐ Да

Номер в реестре препаратов-сирот:

Если да, указывается зарегистрировано ли другое орфанное(ые) лекарственное(ые) средство(а)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указывается:

название зарегистрированного лекарственного средства:

терапевтические показания зарегистрированного лекарственного средства:

сила действия зарегистрированного лекарственного средства:

лекарственная форма:

владелец торговой лицензии:

дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

номер торговой лицензии:

Если да, лекарственное средство, являющееся предметом данной заявки, является подобным какому-либо зарегистрированному орфанному лекарственному средству (препарату-сироте)?

☐ Нет (подается заполненный раздел 1.7.1 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство)

☐ Да (подаются заполненные разделы 1.7.1 и 1.7.2 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство)

1.3. Информация о регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре

1.3.1. Лекарственное средство зарегистрировано в Европейском Союзе по централизованной процедуре?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные о зарегистрированном в Европейском Союзе по централизованной процедуре лекарственном средстве:

название лекарственного средства:

сила действия лекарственного средства:

лекарственная форма:

владелец торговой лицензии:

дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

номер торговой лицензии:

срок действия торговой лицензии:

☐ Копия документа, подтверждающего регистрацию лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре, прилагается (пункт 5.4 раздела 5 заявки)

1.3.2. Декларация по регистрационному досье на лекарственное средство и оценочному отчету

- ☐ регистрационное досье на лекарственное средство, сопровождающее данную заявку о государственной регистрации, соответствует регистрационному досье, по результатам экспертизы которого Европейской комиссией было принято решение о регистрации лекарственного средства на территории Европейского Союза.

- ☐ оценочный отчет, составленный Комитетом по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства по результатам экспертизы регистрационного досье, на основании которого было принято решение о регистрации лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре, представлен с регистрационным досье на лекарственное средство.

1.4. Изменение в регистрационном досье на лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии

☐ Нет*

*заполняется раздел 1.5 заявки

☐ Да**

**заполняется данный раздел, а также раздел 1.5 заявки

Если да, указывается изменение, которое приводит к расширению торговой лицензии:

☐ качественное изменение действующего вещества, не являющегося новым действующим веществом

☐ замена другой солью/эфиром, комплексом/производным (с тем же терапевтическим (активным) компонентом)

☐ замена другим изомером, смесью изомеров, замена смеси изолированным изомером

☐ замена биологического действующего вещества или продукта биотехнологии

☐ новый лиганд или механизм соединения для радиофармацевтического лекарственного средства

☐ изменение в экстрагенте или в соотношении растительная субстанция/растительный препарат

☐ изменение биодоступности

☐ изменение фармакокинетики

- ☐ изменение или введение новой силы действия/активности
- ☐ изменение или введение новой лекарственной формы
- ☐ изменение или добавление нового пути введения

Заявителем по данной заявке о внесении изменения, которое приводит к расширению торговой лицензии на лекарственное средство, может быть только лицо, владеющее торговой лицензией.

Информация о зарегистрированном лекарственном средстве, в регистрационное досье которого вносится изменение:

Наименование владельца торговой лицензии:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Номер торговой лицензии:

1.5. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства подается по такому типу:

(Для любого типа заявки должны быть заполнены соответствующие разделы. Типы заявок, на которые не распространяется данная заявка, исключаются.)

1.5.1. ☐ Полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства

(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, доклиническими и клиническими данными*)

☐ Новое действующее вещество

☐ Обоснование того, что действующее вещество лекарственного средства является новым действующим веществом, прилагается (пункт 5.5 раздела 5 заявки).

☐ Известное действующее вещество

*В случае внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, зарегистрированное по полной и независимой заявке, которые приводят к расширению торговой лицензии, материалы, которые подаются владельцем торговой лицензии для внесения изменения, могут содержать перекрестные ссылки только на доклинические и клинические данные.

1.5.2. ☐ Смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства

(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, данными ограниченных доклинических исследований и/или клинических испытаний в комбинации с библиографическими данными)

- 1.5.3. ○ Заявка о государственной регистрации генерического лекарственного средства
(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству и, если применимо, соответствующими доклиническими и клиническими данными)

Референтное лекарственное средство:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного лекарственного средства:

Референтное лекарственное средство, к которому в соответствующих исследованиях биодоступности продемонстрирована биоэквивалентность лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации в Грузии*:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного лекарственного средства:

Название исследования по доказательству биоэквивалентности:

*Раздел заполняется для каждого лекарственного средства, которое использовалось в соответствующих исследованиях биодоступности для доказательства биоэквивалентности.

- 1.5.4. ○ Заявка о государственной регистрации гибридного лекарственного средства
(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, соответствующими доклиническими и клиническими данными)

Референтное лекарственное средство:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного лекарственного средства:

■ Отличия от референтного лекарственного средства:

- ☐ изменения в действующем(их)веществе(ах)
- ☐ изменение в терапевтических показаниях
- ☐ изменение лекарственной формы
- ☐ изменение силы действия (количественное изменение действующего(их) вещества(в))
- ☐ изменение пути введения
- ☐ биоэквивалентность не может быть продемонстрирована путем исследований биодоступности

Референтное лекарственное средство, которое использовалось для демонстрации биоэквивалентности (если применимо) лекарственному средству, поданному с целью государственной регистрации в Грузии, и/или использовалось в других исследованиях*:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного лекарственного средства:

*Раздел заполняется для каждого лекарственного средства, которое использовалось для доказательства биоэквивалентности и/или в других исследованиях.

- 1.5.5. ☐ Заявка о государственной регистрации подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра)
(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, соответствующими доклиническими и клиническими данными)

Референтное лекарственное средство:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного лекарственного средства:

■ Отличия от референтного биологического лекарственного средства:

- ☐ отличие(я) в исходном сырье
- ☐ отличие(я) в производственном процессе(ах)
- ☐ изменение в терапевтическом(их) показании(ях)
- ☐ изменение лекарственной формы
- ☐ изменение силы действия (количественное изменение действующего(их) вещества(в))
- ☐ изменение пути(ей) введения
- ☐ другое отличие

Референтное биологическое лекарственное средство, которое использовалось в исследованиях сравнимости (качества, безопасности и эффективности)*:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

Номер торговой лицензии:

Страна регистрации референтного биологического лекарственного средства:

*Обзор выбранного референтного биологического лекарственного средства, использованного в исследованиях сравнимости качества, безопасности и эффективности при разработке подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра), должен быть включен в раздел 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье.

1.5.6. ○ Библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением)*

(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, библиографическими данными, касающимися доклинических и клинических данных)

*В случае внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, зарегистрированное по библиографической заявке, которые приводят к расширению торговой лицензии, материалы, которые подаются владельцем торговой лицензии для внесения изменения, могут содержать перекрестные ссылки только на доклинические и клинические данные.

1.5.7. ○ Заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией*

(регистрационное досье с административной информацией, данными по качеству, соответствующими доклиническими и клиническими данными только для комбинации)

*В случае внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, зарегистрированное по заявке о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией, которые приводят к расширению торговой лицензии, материалы, которые подаются владельцем торговой лицензии для внесения изменения, могут содержать перекрестные ссылки только на доклинические и клинические данные.

1.5.8. ○ Заявка информированного согласия*

(регистрационное досье с административной информацией и согласием владельца торговой лицензии зарегистрированного лекарственного средства использовать данные по качеству, доклинические и клинические данные зарегистрированного лекарственного средства)

*Лекарственное средство, поданное с целью государственной регистрации в Грузии, должно быть с таким же качественным и количественным составом действующих веществ и в той же лекарственной форме, что и зарегистрированное ранее лекарственное средство.

Зарегистрированное лекарственное средство и представленное к регистрации лекарственное средство могут иметь как одного, так и разных владельцев торговой лицензии.

Данные о зарегистрированном лекарственном средстве:

Название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Владелец торговой лицензии:

Номер торговой лицензии:

☐ Информированное согласие владельца торговой лицензии на зарегистрированное лекарственное средство прилагается (пункт 5.6 раздела 5 заявки)

- 1.5.9. ○ Заявка о государственной регистрации традиционного растительного лекарственного средства

2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЗАЯВКИ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

2.1. Название лекарственного средства и код согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации (далее – код АТХ (АТС))

2.1.1. Торговое название лекарственного средства:

2.1.2. Название действующего(их) вещества(в):

Примечание: должно быть указано только одно название в таком порядке первоочередности: международное непатентованное название*, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название.

*название действующего вещества должно быть указано по его рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) международному непатентованному названию (далее – МНН) с указанием его соли или гидратной формы, при необходимости

2.1.3. Фармакотерапевтическая группа (используется действующий код АТХ (АТС)):

Код АТХ (АТС):

Группа:

Если код АТХ (АТС) не присвоен, указывается, подана ли заявка на присвоение кода АТХ (АТС): ☐

2.2. Сила действия (дозировка), лекарственная форма, путь введения, упаковка и размер упаковки

2.2.1. Сила действия (дозировка) и лекарственная форма (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии)

Лекарственная форма:

Действующее вещество:

Сила действия:

2.2.2. Путь(и) введения (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии):

2.2.3. Упаковка (контейнер), укупорка и медицинское изделие(я), используемое для введения лекарственного средства, включая описание материала, из которого они изготовлены (используется актуальный перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии)

Для каждого контейнера указывается:

Описание:

Контейнер

Материал

Укупорка

Медицинское изделие, используемое для введения лекарственного средства:

Для каждого вида упаковки лекарственного средства указывается:

2.2.3.1. Размер(ы) упаковки:

2.2.3.2. Срок годности лекарственного средства:

2.2.3.3. Срок годности лекарственного средства (после первого открытия упаковки/контейнера):

2.2.3.4. Срок годности лекарственного средства (после растворения или разведения):

2.2.3.5. Условия хранения лекарственного средства:

2.2.3.6. Условия хранения лекарственного средства после первого открытия упаковки/контейнера:

☐ Макеты или образцы упаковки лекарственного средства прилагаются (при необходимости) (пункт 5.7 раздела 5 заявки)

2.2.4. Лекарственное средство (как неотъемлемая часть) содержится в одном или более медицинском изделии или одном или более активном имплантируемом медицинском изделии

2.2.4.1. Производитель медицинского изделия:

Контактное лицо производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

Телефон/факс:

e-mail:

2.2.4.2. Идентификация медицинского(их) изделия(й):

Название медицинского изделия:

Серийный номер или другие обозначения, необходимые для точного обозначения медицинского изделия:

2.2.4.3. Маркировка знаком «СЕ»

Медицинское изделие имеет маркировку знаком «СЕ»?

☐ Нет

☐ Да

Если да, в раздел 3.2.R регистрационного досье на лекарственное средство прилагается декларация соответствия производителя.

2.2.4.4. Маркировка знаком соответствия Грузии

На медицинское изделие нанесен знак соответствия Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, в раздел 3.2.R регистрационного досье на лекарственное средство прилагается декларацию соответствия производителя.

2.2.4.5. Орган по оценке соответствия

Органом по оценке соответствия выдан сертификат соответствия на медицинское изделие?

☐ Нет

☐ Да

Если да, в раздел 3.2.R регистрационного досье прилагается сертификат соответствия на медицинское изделие.

Для каждого органа по оценке соответствия указывается:

Наименование органа по оценке соответствия:

Контактное лицо:

Адрес:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

2.3. Отпуск и реклама лекарственного средства

2.3.1. Предложенная заявителем категория отпуска

☐ по рецепту

☐ без рецепта

2.3.2. Для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту:

☐ отпускаемые по разовому или многократному рецепту

☐ отпускаемые по специальному рецепту

☐ отпускаемые по рецепту с ограниченной областью применения

Заявитель предоставляет свои предложения по отпуску лекарственного средства, но право определять категорию отпуска остается за Агентством.

2.3.3. Предложения по реализации лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ только через аптеки и/или ее структурные подразделения

☐ через аптеки и торговые объекты розничной реализации

2.3.4. Реклама лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ реклама только медицинскому персоналу

☐ реклама населению и медицинскому персоналу

2.4. Владелец торговой лицензии/представитель владельца торговой лицензии/контактное лицо

2.4.1. Владелец торговой лицензии (лицо, ответственное за размещение лекарственного средства на рынке Грузии):

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии прилагается (пункт 5.8 раздела 5 заявки)

Подтверждение уплаты регистрационного сбора:

- ☐ Да
☐ Нет

☐ Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 5.2 раздела 5 заявки)

Реквизиты плательщика (где применимо):

Наименование:

Регистрационные данные:

Адрес:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

2.4.2. Представитель владельца торговой лицензии:

Ф.И. контактного лица:

Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 5.1 раздела 5 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки

2.4.3. Представитель владельца торговой лицензии после регистрации лекарственного средства в Грузии (если он отличается от представителя, указанного в пункте 2.4.2 заявки):

Ф.И. контактного лица:

Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 5.1 раздела 5 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки

2.4.4. Краткое описание (резюме) системы фармаконадзора заявителя

Квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор в Грузии:

Ф.И. квалифицированного лица:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Адрес местонахождения квалифицированного лица:

Страна местонахождения квалифицированного лица:

Круглосуточный телефон:

Факс:

e-mail:

☐ Квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор, живет и работает в Грузии

Мастер-файл системы фармаконадзора

Номер:

Адрес местонахождения:

Страна местонахождения:

2.5. Производители

Все производственные участки и участки контроля качества, указанные в регистрационном досье на лекарственное средство, должны совпадать по своим наименованиям, адресам и видам деятельности, указанным в заявке о государственной регистрации лекарственного средства.

2.5.1.а). Производитель (или импортер), ответственный за выпуск серии лекарственного средства (как указано в листке-вкладыше и на упаковке лекарственного средства):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

Телефон/факс:

e-mail:

Номер разрешения на производство:

☐

Копия разрешения на производство прилагается (пункт 5.9 раздела 5 заявки)

Если применимо:

☐

копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

2.5.1.б). Лаборатория контроля качества иммунологических лекарственных средств (вакцин) и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы (например, Официальная лаборатория по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory)):

Наименование лаборатории:

Адрес местонахождения лаборатории:

Страна местонахождения лаборатории:

Телефон/факс:

e-mail:

2.5.1.1. Контактное лицо, ответственное за работу с рекламациями и отзыв лекарственного средства

Ф.И. контактного лица:

Адрес местонахождения контактного лица:
Страна местонахождения контактного лица:
Круглосуточный телефон:
Факс:
e-mail:

2.5.1.2. Производственный участок, ответственный за тестирование (контроль качества) серии лекарственного средства:

Наименование производителя:
Адрес местонахождения производственного участка:
Страна местонахождения производственного участка:
Телефон/факс:
e-mail:

Краткое описание, какой контроль (методы контроля) проводит производственный участок:

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 5.9 раздела 5 заявки)

Если применимо:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

2.5.2. Производитель(и) лекарственного средства и производственный(ые) участок(и):

(Включая участки производства любого разбавителя/растворителя в отдельном контейнере, который является частью лекарственного средства, участки контроля качества / контроля в процессе производства, первичной и вторичной упаковки и импортера(ов). Соответствующая информация должна быть приведена для каждого производственного участка.)

Наименование производителя:
Адрес местонахождения производственного участка:
Страна местонахождения производственного участка:
Телефон/факс:
e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком функций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии лекарственного средства, прилагается (пункт 5.11 раздела 5 заявки)

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 5.9 раздела 5 заявки)

Если применимо:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Ф.И. Уполномоченного лица (QP) (если не указано в разрешении на производство лекарственных средств):

Производственный участок расположен в стране, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да, проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

2.5.3. Производитель(и) действующего вещества и производственный(ые) участок(и)

(Должны быть указаны все производственные участки, задействованные в производственном процессе каждого источника действующего вещества, включая участки контроля качества / контроля в процессе производства. Указание только посредников или поставщиков неприемлемо. Для лекарственных средств, полученных с применением биотехнологий, должны быть указаны все участки хранения главного и рабочего банков клеток, а также производственные участки приготовления рабочего банка клеток. Соответствующая информация должна быть приведена для каждого производственного участка.)

Название действующего вещества:

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком производственных операций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии действующего вещества, прилагается (пункт 5.11 раздела 5 заявки)

☐ Для каждого действующего вещества декларация уполномоченного лица (QP) о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями GMP API, прилагается (пункт 5.12 раздела 5 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 5.10 раздела 5 заявки)

Выдан ли на действующее(ие) вещество(а) сертификат соответствия Европейской фармакопее?

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия сертификата соответствия Европейской фармакопее прилагается (пункт 5.13 раздела 5 заявки)

Если да, указывается следующая информация:

наименование владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

наименование производителя, если отличается от владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

номер сертификата соответствия Европейской фармакопее:

дата последнего обновления (год-месяц-число) сертификата соответствия Европейской фармакопее:

Будет ли использоваться для действующего вещества мастер-файл на действующее вещество?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указывается следующая информация:

наименование владельца мастер-файла на действующее вещество:

наименование производителя действующего вещества, если отличается от владельца мастер-файла на действующее вещество:

номер мастер-файла на действующее вещество (если применимо):

номер версии части заявителя:

дата подачи (год-месяц-число):

дата последнего обновления (год-месяц-число):

☐ Письменное согласие владельца мастер-файла на действующее вещество на доступ Агентства к мастер-файлу (пункт 5.14 раздела 5 заявки)

☐ Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество прилагается (пункт 5.15 раздела 5 заявки)

Выдан ли компетентным органом сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее – ВАМФ) или подана ли заявка на получение сертификата на ВАМФ, который используется для лекарственного средства, представленного к регистрации?*

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия сертификата на ВАМФ прилагается (пункт 5.16 раздела 5 заявки)

Если да, указывается следующая информация:

название действующего вещества:

наименование владельца сертификата на ВАМФ/заявителя на получение сертификата на ВАМФ:

номер заявки на получение сертификата на ВАМФ/сертификата на ВАМФ:

дата подачи заявки на получение сертификата на ВАМФ (если процедура сертификации ВАМФ не закончена) (год-месяц-число):

дата выдачи сертификата на ВАМФ или последнего обновления ВАМФ (если применимо) (год-месяц-число):

*Данный раздел заявки заполняется для каждого вакцинного антигена.

2.5.4. Контрактные компании, которые привлекались к проведению клинических испытаний по исследованию биодоступности или биоэквивалентности лекарственного средства, или контрактные компании, которые привлекались к проведению валидации производственного процесса лекарственного средства, полученного из человеческой крови.

Для каждой контрактной компании указывается, где проводились аналитические процедуры контроля, хранятся клинические данные, а также указывается:

Название испытания/исследования:

Код протокола клинического испытания/валидации производственного процесса:

Наименование контрактной компании:

Адрес местонахождения:

Страна местонахождения:

Телефон/факс:

e-mail:

Работы, проводимые контрактной компанией согласно контракту:

2.6. Качественный и количественный состав лекарственного средства

2.6.1. Качественный и количественный состав лекарственного средства

(содержание действующего (их) вещества (в) и вспомогательных веществ):

Должно быть указано, на какое количество рассчитан состав лекарственного средства (например, 1 капсула)

Перечисляются действующее(ие) вещество(а) отдельно от вспомогательных веществ:

Таблица 1

Название действующего вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

Таблица 2

Название вспомогательного вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
3.			
...			

*для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: МНН**, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название;

**название действующего вещества должно быть указано по его МНН, рекомендованному ВОЗ, с указанием его соли или гидратной формы (при необходимости).

Информация о любых отклонениях в содержании в лекарственном средстве:***

действующего (их) вещества(в):

вспомогательных веществ:

***Информация о любых отклонениях в содержании в лекарственном средстве действующего(их) и вспомогательных веществ в таблицах 1 и 2 не указывается.

2.6.2. Список материалов животного и/или человеческого происхождения, содержащиеся в лекарственном средстве или используемые в производственном процессе лекарственного средства

ОТСУТСТВУЮТ ☐

Название	Функция			Животное происхождение, чувствительное к ГЭ ¹	Другое животное происхождение	Человеческое происхождение	Сертификат соответствия ЕФ ² в отношении ГЭ (указывается номер)
	ДВ ³	ВВ ⁴	Р ⁵				
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...							

☐ Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии прилагается (пункт 5.17 раздела 5 заявки).

¹ГЭ – губчатая энцефалопатия

²ЕФ – Европейская фармакопея

³ДВ – действующее вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве действующего вещества)

⁴ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве вспомогательного вещества)

⁵Р – реагент/питательная среда (включая те, которые используются для приготовления главного и рабочего банков клеток)

2.6.3. Выдан ли Агентством или компетентным органом другой страны сертификат на мастер-файл на плазму (далее - ПМФ) или подана ли заявка на получение сертификата на ПМФ, который используется для лекарственного средства, представленного к регистрации?(*)

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия сертификата на ПМФ прилагается (пункт 5.18 раздела 5 заявки)

Если да, указывается следующая информация:

вещество, ссылающееся на ПМФ:

☐ ДВ¹

☐ ВВ²

☐ Р³

наименование владельца сертификата на ПМФ/заявителя на получение сертификата на ПМФ:

номер заявки на получение сертификата на ПМФ/сертификата на ПМФ:

дата подачи заявки на получение сертификата на ПМФ (если процедура сертификации ПМФ не закончена) (год-месяц-число):

дата выдачи сертификата на ПМФ или последнего обновления ПМФ (если применимо) (год-месяц-число):

* Данный раздел заявки заполняется для каждого ПМФ.

¹ДВ – действующее вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве действующего вещества)

²ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве вспомогательного вещества)

³Р – реагент/питательная среда (включая те, которые используются для приготовления главного и рабочего банков клеток)

2.6.4. Лекарственное средство содержит или состоит из генетически модифицированных организмов (ГМО)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, соответствует ли лекарственное средство установленным требованиям законодательства в отношении ГМО (например, Директиве 2001/18/ЕС)?

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия письменного согласия или согласий на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду с целью исследования и разработки, выданного компетентным органом страны, в которой осуществляется высвобождение, прилагается (пункт 5.19 раздела 5 заявки).

3. НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАЦИИ, ПРОВОДИМЫЕ АГЕНТСТВОМ И/ИЛИ КОМПЕТЕНТНЫМИ ОРГАНАМИ ДРУГИХ СТРАН В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

3.1. Научная консультация в отношении лекарственного средства проводилась Агентством перед подачей заявки о государственной регистрации лекарственного средства?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указывается следующая информация:

дата проведения научной консультации (год-месяц-число):

ссылка на научную консультацию:

Научная консультация в отношении лекарственного средства проводилась компетентным органом другой страны перед подачей заявки о государственной регистрации лекарственного средства?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

дата проведения научной консультации (год-месяц-число):

наименование компетентного органа, проводившего научную консультацию:

страна компетентного органа:

ссылка на научную консультацию:

☐ Копия заключения Агентства и/или компетентного органа другой страны по результатам научной консультации прилагается (пункт 5.20 раздела 5 заявки).

4. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

4.1. Сведения о регистрации лекарственного средства в других странах

4.1.1. Лекарственное средство находится на рассмотрении в компетентных органах других стран с целью получения торговой лицензии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

страна, где лекарственное средство находится на рассмотрении:

дата подачи заявки о регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

4.1.2. Лекарственное средство зарегистрировано в другой(их) стране(их)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, прилагается подтверждение регистрации лекарственного средства и указываются следующие данные:

страна, где зарегистрировано лекарственное средство:

дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

☐ Копия торговой лицензии, выданной компетентным органом другой страны, прилагается (пункт 5.21 раздела 5 заявки).

Существуют различия в терапевтических показаниях лекарственного средства, зарегистрированного в другой(их) стране(ах), и лекарственного средства, представленного к государственной регистрации в Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются различия:

4.1.3. Лекарственному средству отказывали в выдаче и/или приостанавливали и/или аннулировали действие торговой лицензии компетентные органы других стран?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

☐ отказано в выдаче торговой лицензии компетентным органом
страна компетентного органа, отказавшего в выдаче торговой
лицензии:

дата решения об отказе в выдаче торговой лицензии (год-месяц-
число):

причина принятия решения в отказе:

☐ процедура регистрации лекарственного средства прекращена
компетентным органом другой страны по желанию заявителя

страна компетентного органа:

дата прекращения регистрации (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

причина принятия решения прекратить процедуру регистрации
лекарственного средства:

☐ действие торговой лицензии на лекарственное средство аннулировано
компетентным органом другой страны по желанию ее владельца

страна компетентного органа, аннулирувавшего действие торговой
лицензии:

дата аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

причина принятия решения об аннулировании действия торговой
лицензии:

☐ действие торговой лицензии приостановлено/аннулировано по решению
компетентного органа другой страны

страна компетентного органа:

дата приостановки/аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

причина принятия решения о приостановке/аннулировании действия торговой лицензии:

4.2. Лекарственное средство защищено патентом, действие которого распространяется на Грузию?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

Номер патента	Дата выдачи патента	Срок действия патента	Владелец патента

☐ Копия патента прилагается (пункт 5.22 раздела 5 заявки)

☐ Декларация заявителя о ненарушении защищенных патентом прав третьей стороны в связи с регистрацией лекарственного средства прилагается (пункт 5.23 раздела 5 заявки)

4.3. Товарный знак защищен в Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

Номер документа	Дата выдачи документа	Срок действия документа	Владелец товарного знака

☐ Копия документа о защите товарного знака прилагается (пункт 5.24 раздела 5 заявки)

5. ДОКУМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИЛАГАЮТСЯ К ЗАЯВКЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (УКАЗЫВАЕТСЯ НЕОБХОДИМОЕ)

- ☐ 5.1. Доверенность на представление интересов заявителя/владельца торговой лицензии при государственной регистрации лекарственного средства в Грузии или внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, которые приводят к расширению торговой лицензии.
- ☐ 5.2. Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора.
- ☐ 5.3. Копия решения компетентного органа о присвоении лекарственному средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты).
- ☐ 5.4. Копия документа, подтверждающего регистрацию лекарственного средства в Европейском Союзе по централизованной процедуре.
- ☐ 5.5. Обоснование, что действующее вещество лекарственного средства является новым действующим веществом.
- ☐ 5.6. Информированное согласие владельца торговой лицензии на зарегистрированное лекарственное средство.
- ☐ 5.7. Макеты или образцы упаковки лекарственного средства.
- ☐ 5.8. Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии.
- ☐ 5.9. Заверенная заявителем копия актуальной версии документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем.
- ☐ 5.10. Копии актуальных версий сертификата(ов) соответствия производства лекарственного средства требованиям GMP и производства действующих веществ требованиям GMP API.
- ☐ 5.11. Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе лекарственного средства и действующего вещества, включая участки контроля серии.
- ☐ 5.12. Для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QR) каждого, указанного в пункте 2.5.2 заявки, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица

(QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в пункте 2.5.1 заявки, как ответственный за выпуск серии, о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями GMP API. В качестве альтернативы может быть представлена единая декларация, подписанная одним уполномоченным лицом (QP) от имени всех уполномоченных лиц (QP). Такая декларация должна ссылаться на проведенный аудит производителя действующего вещества и дату его проведения.

☐ 5.13. Сертификат соответствия действующего вещества Европейской фармакопее.

☐ 5.14. Письменное согласие владельца мастер-файла на действующее вещество на доступ Агентства к мастер-файлу.

☐ 5.15. Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество.

☐ 5.16. Копия сертификата на ВАМФ.

☐ 5.17. Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии.

☐ 5.18. Копия сертификата на ПМФ.

☐ 5.19. Копия письменного согласия или согласий на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду с целью исследования и разработки, выданного компетентным органом страны, в которой осуществляется высвобождение ГМО (если применимо).

☐ 5.20. Копия заключения Агентства и/или компетентного органа другой страны по результатам научной консультации.

☐ 5.21. Копии торговых лицензий на лекарственное средство, выданных компетентными органами других стран.

☐ 5.22. Копия патента, действие которого распространяется на Грузию.

☐ 5.23. Декларация заявителя о ненарушении защищенных патентом прав третьей стороны в связи с регистрацией лекарственного средства.

☐ 5.24. Копия документа о защите товарного знака.

Приложение 2
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ЗАЯВКА
о государственной регистрации
гомеопатического лекарственного средства
(резюме регистрационного досье)

ЗАЯВКА: АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ДАННЫЕ

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

Название гомеопатического лекарственного средства:

Лекарственная форма:

Гомеопатическое сырье и активность:

Заявитель:

Лицо, представляющее заявителя:

От имени заявителя подтверждаю, что:

все имеющиеся данные в отношении качества, безопасности и эффективности гомеопатического лекарственного средства прилагаются в регистрационном досье на гомеопатическое лекарственное средство;

все данные, касающиеся гомеопатического лекарственного средства, не нарушают права третьей стороны, защищенные патентом, свидетельством на товарный знак;

☐ доверенность на представление интересов заявителя прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки);

☐ документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 4.2 раздела 4 заявки);

☐ оплату за проведение экспертизы регистрационного досье на гомеопатическое лекарственное средство гарантирую.

Подпись

Имя и фамилия

Должность

Адрес, e-mail

Дата (год-месяц-число)

1. ТИП ЗАЯВКИ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1.6. Эта заявка касается процедуры:

- 1.1.1. ☐ Государственная регистрация гомеопатического лекарственного средства
- 1.1.2. ☐ Упрощенная процедура государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства
- 1.1.3. ☐ Внесение изменения в регистрационное досье на гомеопатическое лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии

1.7. Изменение в регистрационном досье на гомеопатическое лекарственное средство, которое приводит к расширению торговой лицензии

☐ Нет*

*заполняется раздел 1.3 заявки

☐ Да**

**заполняется данный раздел, а также раздел 1.3 заявки

Если да, указывается изменение, которое приводит к расширению торговой лицензии:

- ☐ качественное изменение действующего вещества, не являющегося новым действующим веществом
- ☐ замена другой солью/эфиром, комплексом/производным (с тем же терапевтическим (активным) компонентом)
 - ☐ замена другим изомером, смесью изомеров, замена смеси изолированным изомером
 - ☐ замена биологического действующего вещества или продукта биотехнологии
 - ☐ новый лиганд или механизм соединения для радиофармацевтического лекарственного средства
 - ☐ изменение в экстрагенте или в соотношении растительная субстанция/растительный препарат
- ☐ изменение биодоступности

- ☐ изменение фармакокинетики
☐ изменение или введение новой силы действия/активности
☐ изменение или введение новой лекарственной формы
☐ изменение или добавление нового пути введения

Заявителем по данной заявке о внесении изменения, которое приводит к расширению торговой лицензии на гомеопатическое лекарственное средство, может быть только лицо, владеющее торговой лицензией.

Информация о зарегистрированном гомеопатическом лекарственном средстве, в регистрационное досье которого вносится изменение:

Наименование владельца торговой лицензии:

Название гомеопатического лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма:

Номер торговой лицензии:

1.8. Заявка о государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства касается:

(Для любой заявки должны быть заполнены соответствующие разделы.)

1.3.1. ○ Процедура государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства

Часть регистрационного досье	Представлено в регистрационном досье
Модуль 1	○
Разрешение на производство лекарственных средств	○
Краткая характеристика лекарственного средства	○
Аннотация-вкладыш на лекарственное средство	○
Макеты: первичной упаковки вторичной упаковки аннотации-вкладыша	○ ○ ○
Модуль 2	○
Модуль 3	○
Модуль 4	○
Обоснование гомеопатической природы лекарственного средства	○

1.3.2. ○ Упрощенная процедура государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства

Часть регистрационного досье	Представлено в регистрационном досье
Модуль 1	○
Разрешение на производство лекарственных средств	○
Макеты: первичной упаковки вторичной упаковки аннотации-вкладыша	○ ○ ○
Модуль 2	○
Модуль 3	○
Модуль 4	○
Обоснование гомеопатической природы лекарственного средства	○

2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЗАЯВКИ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

2.1. Название гомеопатического лекарственного средства

2.1.1. Торговое название гомеопатического лекарственного средства:

2.1.2. Название гомеопатического сырья и активность:*

*Должно быть указано только одно название в таком порядке первоочередности: научное название согласно Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, или в случае отсутствия монографии фармакопее – научное латинское название (ботаническое название), сопровождающееся гомеопатическим названием.

2.2. Лекарственная форма, путь введения, упаковка и размер упаковки

2.2.1. Лекарственная форма (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии):

2.2.2. Путь(и) введения (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии):

2.2.3. Упаковка (контейнер), укупорка и медицинское изделие(я), используемое для введения гомеопатического лекарственного средства, включая описание материала, из которого они изготовлены (используется актуальный перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии)

Для каждого вида упаковки гомеопатического лекарственного средства указывается:

2.2.3.1. Размер(ы) упаковки:

2.2.3.2. Срок годности гомеопатического лекарственного средства:

2.2.3.3. Срок годности гомеопатического лекарственного средства (после первого открытия упаковки/контейнера):

2.2.3.4. Срок годности гомеопатического лекарственного средства (после растворения или разведения):

2.2.3.5. Условия хранения гомеопатического лекарственного средства:

2.2.3.6. Условия хранения гомеопатического лекарственного средства после первого открытия упаковки/контейнера:

☐ Макеты или образцы упаковки гомеопатического лекарственного средства прилагаются (при необходимости) (пункт 4.3 раздела 4 заявки)

2.3. Отпуск и реклама гомеопатического лекарственного средства

2.3.1. Предложенная заявителем категория отпуска

☐ по рецепту

☐ без рецепта

2.3.2. Для гомеопатических лекарственных средств, отпускаемых по рецепту:

☐ отпускаемые по разовому или многоразовому рецепту

☐ отпускаемые по специальному рецепту

☐ отпускаемые по рецепту с ограниченной областью применения

Заявитель предоставляет свои предложения по отпуску гомеопатического лекарственного средства, но право определять категорию отпуска остается за Агентством.

2.3.3. Предложения по реализации гомеопатического лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ только через аптеки и/или ее структурные подразделения

☐ через аптеки и торговые объекты розничной реализации

2.3.4. Реклама гомеопатического лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ реклама только медицинскому персоналу

☐ реклама населению и медицинскому персоналу

2.4. Владелец торговой лицензии/представитель владельца торговой лицензии/контактное лицо

2.4.1. Владелец торговой лицензии (лицо, ответственное за размещение лекарственного средства на рынке Грузии):

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии прилагается (пункт 4.4 раздела 4 заявки)

Подтверждение уплаты регистрационного сбора:

- ☐ Да
☐ Нет

☐ Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 4.2 раздела 4 заявки)

Реквизиты плательщика (где применимо):

Наименование:

Регистрационные данные:

Адрес:

Страна:
Телефон/факс:
e-mail:

2.4.2. Представитель владельца торговой лицензии:

Ф.И. контактного лица:
Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:
Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:
Страна:
Телефон/факс:
e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки.

2.4.3. Представитель владельца торговой лицензии после регистрации гомеопатического лекарственного средства в Грузии (если он отличается от представителя, указанного в пункте 2.4.2 заявки):

Ф.И. контактного лица:
Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:
Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:
Страна:
Телефон/факс:
e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки.

2.4.4. Квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор в Грузии:

Ф.И. квалифицированного лица:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Адрес местонахождения квалифицированного лица:

Страна местонахождения квалифицированного лица:

Круглосуточный телефон:

Факс:

e-mail:

☐ *Curriculum Vitae* квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии, прилагается (пункт 4.5 раздела 4 заявки)

2.5. Производители

Все производственные участки и участки контроля качества, указанные в регистрационном досье на гомеопатическое лекарственное средство, должны совпадать по своим наименованиям, адресам и видам деятельности, указанным в заявке о государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства.

2.5.1. Производитель (или импортер), ответственный за выпуск серии гомеопатического лекарственного средства (как указано в листке-вкладыше и на упаковке гомеопатического лекарственного средства):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

Телефон/факс:

e-mail:

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Если применимо:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

☐ обоснование наличия нескольких производителей, ответственных за выпуск серии гомеопатического лекарственного средства, прилагается (пункт 4.8 раздела 4 заявки)

2.5.1.1. Производственный участок, ответственный за тестирование (контроль качества) серии гомеопатического лекарственного средства (если он отличается от производителя, указанного в пункте 2.5.1 заявки):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:
Страна местонахождения производственного участка:
Телефон/факс:
e-mail:

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Если применимо:

☐ Копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.5.2. Производитель(и) гомеопатического лекарственного средства и производственный(ые) участок(и):

(Включая производственные участки любого разбавителя/растворителя в отдельном контейнере, который является частью гомеопатического лекарственного средства.)

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком функций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии гомеопатического лекарственного средства, прилагается (пункт 4.9 раздела 4 заявки)

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Если применимо:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Ф.И. Уполномоченного лица (QP) (если не указано в разрешении на производство лекарственных средств):

Производственный участок расположен в стране, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да, проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.5.3. Производитель(и) разведений гомеопатического лекарственного средства и производственный(ые) участок(и) (если он отличается от производителя готового гомеопатического лекарственного средства):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком функций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии гомеопатического лекарственного средства, прилагается (пункт 4.9 раздела 4 заявки)

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Если применимо:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Ф.И. Уполномоченного лица (QP) (если не указано в разрешении на производство лекарственных средств):

Производственный участок расположен в стране, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да, проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным органом страны, включенной

в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.5.4. Производитель(и) гомеопатического сырья:

(Должен быть указан только конечный производитель)

Название действующего вещества:

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Выдан ли на действующее(ие) вещество(а) сертификат соответствия Европейской фармакопее?

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия сертификата соответствия Европейской фармакопее прилагается (пункт 4.10 раздела 4 заявки)

Если да, указывается следующая информация:

название действующего вещества:

наименование владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

наименование производителя, если отличается от владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

номер сертификата соответствия Европейской фармакопее:

дата последнего обновления (год-месяц-число) сертификата соответствия Европейской фармакопее:

Будет ли использоваться для действующего вещества мастер-файл на действующее вещество?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указывается следующая информация:

название действующего вещества:

наименование владельца мастер-файла на действующее вещество:

наименование производителя действующего вещества, если отличается от владельца мастер-файла на действующее вещество:

номер мастер-файла на действующее вещество (если применимо):

номер версии части заявителя:

дата подачи (год-месяц-число):

дата последнего обновления (год-месяц-число):

☐ Письменное согласие владельца мастер-файла на действующее вещество на доступ Агентства к мастер-файлу (пункт 4.11 раздела 4 заявки)

☐ Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество прилагается (пункт 4.12 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.5.4. Источник/Производитель(и) исходного сырья:

Название исходного сырья:

Наименование поставщика/производителя:

Адрес местонахождения поставщика/производства:

Страна местонахождения поставщика/производства:

Телефон/факс:

e-mail:

Выдан ли на исходное сырье сертификат соответствия Европейской фармакопее?

☐ Нет

☐ Да

☐ Копия сертификата соответствия Европейской фармакопее прилагается (пункт 4.10 раздела 4 заявки)

Если да, указывается следующая информация:

название исходного сырья:

наименование владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

наименование производителя/поставщика, если отличается от владельца сертификата соответствия Европейской фармакопее:

номер сертификата соответствия Европейской фармакопее:

дата последнего обновления (год-месяц-число) сертификата соответствия Европейской фармакопее:

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.6. Качественный и количественный состав гомеопатического лекарственного средства

2.6.1. Качественный и количественный состав гомеопатического лекарственного средства

(содержание гомеопатического(их) действующего(их) вещества(в) и вспомогательного(ых) вещества(в)):

Должно быть указано, на какое количество рассчитан состав гомеопатического лекарственного средства (например, 1 капсула)

Перечислите гомеопатические действующие вещества отдельно от вспомогательных веществ:

Таблица 1

Название гомеопатического действующего вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

Таблица 2

Название вспомогательного вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
3.			
...			

*для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: научное латинское название согласно Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, или при отсутствии монографии – научное латинское название (ботаническое научное название), сопровождающееся гомеопатическим названием.

**для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: МНН, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название.

2.6.2. Список материалов животного и/или человеческого происхождения, содержащиеся в гомеопатическом лекарственном средстве или используемые в производственном процессе гомеопатического лекарственного средства

ОТСУТСТВУЮТ ☐

Название	Функция			Животное происхождение, чувствительное к ГЭ ¹	Другое животное происхождение	Человеческое происхождение	Сертификат соответствия ЕФ ² в отношении ГЭ (указывается номер)
	ГДВ ³	ВВ ⁴	Р ⁵				
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...							

☐ Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии прилагается (пункт 4.13 раздела 4 заявки).

¹ГЭ – губчатая энцефалопатия

²ЕФ – Европейская фармакопея

³ГДВ – гомеопатическое действующее вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве действующего вещества)

⁴ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, используемые в производстве вспомогательного вещества)

⁵Р – реагент/питательная среда (включая те, которые используются для приготовления главного и рабочего банков клеток)

3. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

3.1. Сведения о регистрации гомеопатического лекарственного средства в других странах

3.1.1. Гомеопатическое лекарственное средство находится на рассмотрении в компетентных органах других стран с целью получения торговой лицензии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

страна, где гомеопатическое лекарственное средство находится на рассмотрении:

дата подачи заявки о регистрации гомеопатического лекарственного средства (год-месяц-число):

3.1.2. Гомеопатическое лекарственное средство зарегистрировано в другой(их) стране(их)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, прилагается подтверждение регистрации гомеопатического лекарственного средства и указываются следующие данные:

страна, где зарегистрировано гомеопатическое лекарственное средство:

дата регистрации гомеопатического лекарственного средства (год-месяц-число):

торговое название гомеопатического лекарственного средства:

номер регистрации гомеопатического лекарственного средства:

☐ Копия торговой лицензии, выданной компетентным органом другой страны, прилагается (пункт 4.14 раздела 4 заявки).

Существуют различия в терапевтических показаниях гомеопатического лекарственного средства, зарегистрированного в другой(их) стране(ах), и гомеопатического лекарственного средства, представленного к государственной регистрации в Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются различия:

3.1.3. Гомеопатическому лекарственному средству отказывали в выдаче и/или приостанавливали и/или аннулировали действие торговой лицензии компетентные органы других стран?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

☐ отказано в выдаче торговой лицензии компетентным органом

страна компетентного органа, отказавшего в выдаче торговой лицензии:

дата решения об отказе в выдаче торговой лицензии (год-месяц-число):

причина принятия решения в отказе:

☐ процедура регистрации гомеопатического лекарственного средства прекращена компетентным органом другой страны по желанию заявителя
страна компетентного органа:

дата прекращения регистрации (год-месяц-число):

торговое название гомеопатического лекарственного средства:

причина принятия решения прекратить процедуру регистрации гомеопатического лекарственного средства:

☐ действие торговой лицензии на лекарственное средство аннулировано компетентным органом другой страны по желанию ее владельца
страна компетентного органа, аннулюировавшего действие торговой лицензии:

дата аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название гомеопатического лекарственного средства:

номер регистрации гомеопатического лекарственного средства:

причина принятия решения об аннулировании действия торговой лицензии:

☐ действие торговой лицензии приостановлено/аннулировано по решению компетентного органа другой страны
страна компетентного органа:

дата приостановки/аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название гомеопатического лекарственного средства:

номер регистрации гомеопатического лекарственного средства:

причина принятия решения о приостановке/аннулировании действия
торговой лицензии:

3.2. Лекарственное средство защищено патентом, действие которого распространяется на Грузию?

☐ Нет ☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

Номер патента	Дата выдачи патента	Срок действия патента	Владелец патента

☐ Копия патента прилагается (пункт 4.15 раздела 4 заявки)

☐ Декларация заявителя о ненарушении защищенных патентом прав третьей стороны в связи с регистрацией гомеопатического лекарственного средства прилагается (пункт 4.16 раздела 4 заявки)

3.3. Товарный знак защищен в Грузии?

☐ Нет ☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

Номер документа	Дата выдачи документа	Срок действия документа	Владелец товарного знака

☐ Копия документа о защите товарного знака прилагается (пункт 4.17 раздела 4 заявки)

4. ДОКУМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИЛАГАЮТСЯ К ЗАЯВКЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (УКАЗЫВАЕТСЯ НЕОБХОДИМОЕ)

☐ 4.1. Доверенность на представление интересов заявителя/владельца торговой лицензии при государственной регистрации гомеопатического лекарственного средства в Грузии или внесении изменений в регистрационное

досье на гомеопатическое лекарственное средство, которые приводят к расширению торговой лицензии.

☐ 4.2. Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора.

☐ 4.3. Макеты или образцы упаковки гомеопатического лекарственного средства.

☐ 4.4. Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии.

☐ 4.5. *Curriculum Vitae* квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии.

☐ 4.6. Заверенная заявителем копия актуальной версии документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем.

☐ 4.7. Копии актуальных версий сертификата(ов) соответствия производства гомеопатического лекарственного средства требованиям GMP и производства действующих веществ требованиям GMP API.

☐ 4.8. Обоснование наличия нескольких производителей, ответственных за выпуск серии гомеопатического лекарственного средства.

☐ 4.9. Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе гомеопатического лекарственного средства и действующего вещества, включая участки контроля серии.

☐ 4.10. Сертификат соответствия действующего вещества и/или исходного сырья Европейской фармакопее.

☐ 4.11. Письменное согласие владельца мастер-файла на действующее вещество на доступ Агентства к мастер-файлу.

☐ 4.12. Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество.

☐ 4.13. Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии.

☐ 4.14. Копии торговых лицензий на гомеопатическое лекарственное средство, выданных компетентными органами других стран.

☐ 4.15. Копия патента, действие которого распространяется на Грузию.

- ☐ 4.16. Декларация заявителя о ненарушении защищенных патентом прав третьей стороны в связи с регистрацией гомеопатического лекарственного средства.
- ☐ 4.17. Копия документа о защите товарного знака.
- ☐ 4.18. Информированное согласие владельца торговой лицензии на зарегистрированное лекарственное средство.
- ☐ 4.19. Копия письменного согласия или согласий на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду с целью исследования и разработки, выданного компетентным органом страны, в которой осуществляется высвобождение.
- ☐ 4.20. Копия заключения Агентства и/или компетентного органа другой страны по результатам научной консультации.
- ☐ 4.21. Для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого, указанного в пункте 2.5.2 заявки, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в пункте 2.5.1 заявки, как ответственный за выпуск серии, о том, что производитель(и), указанный в пункте 2.5.3 заявки, соответствует требованиям GMP API.

Приложение 3
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ЗАЯВКА
о государственной регистрации
лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи
(резюме регистрационного досье)

ЗАЯВКА: АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ДАННЫЕ

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

Название лекарственного средства:

Сила действия (доза):

Лекарственная форма:

Действующее(ие) вещество(а):

Заявитель:

Лицо, представляющее заявителя:

От имени заявителя подтверждаю, что:

действующее вещество, состав лекарственного средства, краткая характеристика и аннотация-вкладыш соответствуют прописи, утвержденной приказом Министра;

все данные, касающиеся лекарственного средства, не нарушают права третьей стороны, защищенные патентом, свидетельством на товарный знак;

- ☐ доверенность на представление интересов заявителя прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки);
- ☐ документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 4.2 раздела 4 заявки);
- ☐ оплату за проведение экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство гарантирую.

Подпись

Имя и фамилия

Должность

Адрес, e-mail

Дата (год-месяц-число)

**1. ЗАЯВКА О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИЗГОТОВЛЕННОГО ПО
УТВЕРЖДЕННОЙ ПРОПИСИ, КАСАЕТСЯ:**

- 1.1. ☐ Упрощенная процедура государственной регистрации
лекарственного средства, изготовленного по утвержденной
прописи

**2. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЗАЯВКИ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ
РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА,
ИЗГОТОВЛЕННОГО ПО УТВЕРЖДЕННОЙ ПРОПИСИ**

**2.1. Название лекарственного средства, изготовленного по утвержденной
прописи, и код согласно АТХ (АТС)**

**2.1.1. Торговое название лекарственного средства, изготовленного по
утвержденной прописи:**

2.1.2. Название действующего(их) вещества(в):

Примечание: должно быть указано только одно название в таком порядке
первоочередности: МНН*, название согласно Европейской фармакопее, другой
фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название;

*название действующего вещества должно быть указано по его МНН, рекомендованному
ВОЗ, с указанием его соли или гидратной формы, при необходимости.

**2.1.3. Фармакотерапевтическая группа (используется действующий код
АТХ (АТС)):**

Код АТХ (АТС):

Группа:

Если код АТХ (АТС) не присвоен, указывается, подана ли заявка на присвоение
кода АТХ (АТС): ☐

2.2. Сила действия (дозировка), лекарственная форма, путь введения, упаковка и размер упаковки

2.2.1. Сила действия (дозировка) и лекарственная форма (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии)

Лекарственная форма:

Действующее вещество:

Сила действия:

2.2.2. Путь(и) введения (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии):

2.2.3. Упаковка (контейнер) и укупорка, включая описание материала, из которого они изготовлены (используется перечень стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии)

Для каждого вида упаковки лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, указывается:

2.2.3.1. Размер(ы) упаковки:

2.2.3.2. Срок годности лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи:

2.2.3.3. Срок годности лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи (после первого открытия упаковки/контейнера):

2.2.3.4. Срок годности лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи (после растворения или разведения):

2.2.3.5. Условия хранения лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи:

2.2.3.6. Условия хранения лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, после первого открытия упаковки/контейнера:

☐ Макеты или образцы упаковки лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, прилагаются (при необходимости) (пункт 4.3 раздела 4 заявки)

2.3. Отпуск и реклама лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи

2.3.1. Предложенная категория отпуска

☐ по рецепту

☐ без рецепта

2.3.2. Для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту:

☐ отпускаемые по разовому или многоразовому рецепту

☐ отпускаемые по специальному рецепту

☐ отпускаемые по рецепту с ограниченной областью применения

Заявитель предоставляет свои предложения по отпуску лекарственного средства, но право определять категорию отпуска остается за Агентством.

2.3.3. Предложения по реализации лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ только через аптеки и/или ее структурные подразделения

☐ через аптеки и торговые объекты розничной реализации

2.3.4. Реклама лекарственного средства, отпускаемого без рецепта:

☐ реклама только медицинскому персоналу

☐ реклама населению и медицинскому персоналу

2.4. Владелец торговой лицензии/представитель владельца торговой лицензии/контактное лицо

2.4.1. Владелец торговой лицензии (лицо, ответственное за размещение лекарственного средства на рынке Грузии):

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии прилагается (пункт 4.4 раздела 4 заявки)

Подтверждение уплаты регистрационного сбора:

- ☐ Да
- ☐ Нет

☐ Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается (пункт 4.2 раздела 4 заявки)

Реквизиты плательщика (где применимо):

Наименование:

Регистрационные данные:

Адрес:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

2.4.2. Представитель владельца торговой лицензии:

Ф.И. контактного лица:

Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки

2.4.3. Представитель владельца торговой лицензии после регистрации в Грузии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи (если он отличается от представителя, указанного в пункте 2.4.2 заявки):

Ф.И. контактного лица:

Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается (пункт 4.1 раздела 4 заявки)*

*Если представитель владельца торговой лицензии отличается от владельца торговой лицензии, указанного в пункте 2.4.1 заявки

2.5. Производители

Все производственные участки и участки контроля качества, указанные в регистрационном досье на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, должны совпадать по своим наименованиям, адресам и видам деятельности, указанным в заявке о государственной регистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи.

2.5.1. Производитель (или импортер), ответственный за выпуск серии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи (как указано в листке-вкладыше и на маркировке лекарственного средства):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

Телефон/факс:

e-mail:

Номер разрешения на производство:

- ☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.5 раздела 4 заявки)

Если применимо:

- ☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки);
- ☐ обоснование наличия нескольких производителей, ответственных за выпуск серии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, прилагается (пункт 4.7 раздела 4 заявки)

2.5.1.1. Участок, ответственный за тестирование (контроль) серии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи (если отличается от производителя, указанного в пункте 2.5.1 заявки):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание, какой контроль (методы контроля) проводит производственный участок:

- ☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.5 раздела 4 заявки)

Если применимо:

- ☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

2.5.2. Производитель(и) лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, и производственный(ые) участок(и):

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком функций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии лекарственного средства, прилагается (пункт 4.8 раздела 4 заявки)

Номер разрешения на производство:

☐ Копия разрешения на производство прилагается (пункт 4.5 раздела 4 заявки)

Если применимо:

☐ Копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Ф.И. Уполномоченного лица (QP) (если не указано в разрешении на производство лекарственных средств):

Производственный участок расположен в стране, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да, проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

2.5.4. Производитель(и) действующего вещества и производственный участок:

(Должен быть указан только конечный производитель)

Название действующего вещества:

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком производственных операций:

☐ Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе, включая участки контроля серии действующего вещества, прилагается (пункт 4.8 раздела 4 заявки)

☐ Для каждого действующего вещества декларация уполномоченного лица (QP) о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями GMP API, прилагается (пункт 4.9 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным органом страны, включенной в перечень стран, для которых Агентством Грузии не проводится проверка (инспекция) производства регистрируемого лекарственного средства на соответствие требованиям правил GMP?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API Агентством Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

Проводилась ли проверка (инспекция) производственного участка на соответствие требованиям GMP API компетентным(и) органом(и) другой(их) страны(н)?

☐ Нет

☐ Да

Если да:

☐ копия сертификата соответствия требованиям GMP API прилагается (пункт 4.6 раздела 4 заявки)

☐ Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество прилагается (пункт 4.10 раздела 4 заявки)

2.6. Качественный и количественный состав лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи

2.6.1. Качественный и количественный состав лекарственного средства изготовленного по утвержденной прописи

(содержание действующего(их) вещества (в) и вспомогательных веществ):

Должно быть указано, на какое количество рассчитан состав лекарственного средства изготовленного по утвержденной прописи.

Перечисляются действующее(ие) вещество(а) отдельно от вспомогательных веществ:

Таблица 1

Название действующего вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

Таблица 2

Название вспомогательного вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
3.			
...			

*для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: МНН**, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название;

**название действующего вещества должно быть указано по его МНН, рекомендованному ВОЗ, с указанием его соли или гидратной формы (при необходимости).

3. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

3.1. Сведения о регистрации лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи, в других странах

3.1.1. Лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, находится на рассмотрении в компетентных органах других стран с целью получения торговой лицензии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

страна, где лекарственное средство находится на рассмотрении:

дата подачи заявки о регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

3.1.2. Лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, зарегистрировано в другой(их) стране(их)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, прилагается подтверждение регистрации лекарственного средства и указываются следующие данные:

страна, где зарегистрировано лекарственное средство:

дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

☐ Копия торговой лицензии, выданной компетентным органом другой страны, прилагается (пункт 4.11 раздела 4 заявки).

Существуют различия в терапевтических показаниях лекарственного средства, зарегистрированного в другой(их) стране(ах), и лекарственного средства, представленного к государственной регистрации в Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются различия:

3.1.3. Лекарственному средству, изготовленному по утвержденной прописи, отказывали в выдаче и/или приостанавливали и/или аннулировали действие торговой лицензии компетентные органы других стран?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

☐ отказано в выдаче торговой лицензии компетентным органом
страна компетентного органа, отказавшего в выдаче торговой лицензии:

дата решения об отказе в выдаче торговой лицензии (год-месяц-число):

причина принятия решения в отказе:

☐ процедура регистрации лекарственного средства прекращена компетентным органом другой страны по желанию заявителя

страна компетентного органа:

дата прекращения регистрации (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

причина принятия решения прекратить процедуру регистрации лекарственного средства:

☐ действие торговой лицензии на лекарственное средство аннулировано компетентным органом другой страны по желанию ее владельца

страна компетентного органа, аннулировавшего действие торговой лицензии:

дата аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

причина принятия решения об аннулировании действия торговой лицензии:

☐ действие торговой лицензии приостановлено/аннулировано по решению компетентного органа другой страны

страна компетентного органа:

дата приостановки/аннулирования действия торговой лицензии (год-месяц-число):

торговое название лекарственного средства:

номер регистрации лекарственного средства:

причина принятия решения о приостановке/аннулировании действия торговой лицензии:

3.2. Товарный знак защищен в Грузии?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указываются следующие данные:

Номер документа	Дата выдачи документа	Срок действия документа	Владелец товарного знака

☐ Копия документа о защите товарного знака прилагается (пункт 4.12 раздела 4 заявки)

4. ДОКУМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИЛАГАЮТСЯ К ЗАЯВКЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИЗГОТОВЛЕННОГО ПО УТВЕРЖДЕННОЙ ПРОПИСИ (УКАЗЫВАЕТСЯ НЕОБХОДИМОЕ)

- ☐ 4.1. Доверенность на представление интересов заявителя при государственной регистрации в Грузии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи.
- ☐ 4.2. Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора.
- ☐ 4.3. Макеты или образцы упаковки лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи.
- ☐ 4.4. Подтверждение регистрации владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии.
- ☐ 4.5. Заверенная заявителем копия актуальной версии документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной регистрации адресу, выданного компетентным органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем.
- ☐ 4.6. Копии актуальных версий сертификата(ов) соответствия производства лекарственного средства требованиям GMP и производства действующих веществ требованиям GMP API.
- ☐ 4.7. Обоснование наличия нескольких производителей, ответственных за выпуск серии лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи.
- ☐ 4.8. Технологическая схема, демонстрирующая выполняемые операции и их последовательность, различными производственными участками, участвующими в производственном процессе лекарственного средства и действующего вещества, включая участки контроля серии.
- ☐ 4.9. Для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого, указанного в пункте 2.5.2 заявки, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в пункте 2.5.1 заявки, как ответственный за выпуск серии, о том, что

действующее вещество производится в соответствии с требованиями GMP API. В качестве альтернативы может быть представлена единая декларация, подписанная одним уполномоченным лицом (QP) от имени всех уполномоченных лиц (QP). Такая декларация должна ссылаться на проведенный аудит производителя действующего вещества и дату его проведения.

☐ 4.10. Копия письменного обязательства производителя действующего вещества информировать заявителя об изменениях в производственном процессе действующего вещества или спецификациях на действующее вещество.

☐ 4.11. Копии торговых лицензий на лекарственное средство, изготовленное по утвержденной прописи, выданных компетентными органами других стран.

☐ 4.12. Копия документа о защите товарного знака.

☐ 4.13. Декларация заявителя о ненарушении защищенных патентом прав третьей стороны в связи с регистрацией лекарственного средства, изготовленного по утвержденной прописи.

к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

УТВЕРЖДЕНО
приказ Агентства

№ _____

Торговая лицензия

№ _____

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СИЛА
ДЕЙСТВИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Терапевтические показания

4.2. Дозы и способ применения

4.3. Противопоказания

4.4. Специальные предупреждения и меры предосторожности при
применении

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие
формы взаимодействия

4.6. Применение в период беременности и кормления грудью

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и

работать с механизмами

4.8. Побочные реакции

4.9. Передозировка

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

5.2. Фармакокинетические свойства

5.3. Доклинические данные по безопасности

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ:

6.1. Вспомогательные вещества

6.2. Основные несовместимости

6.3. Срок годности

6.4. Специальные меры предосторожности при хранении

6.5. Тип и состав первичной упаковки

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного средства или отходов, полученных от такого лекарственного средства, при наличии

7. ВЛАДЕЛЕЦ ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ

8. НОМЕР (НОМЕРА) ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ

9. ДАТА ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРВОЙ ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ ИЛИ ЕЕ ПРОДЛЕНИЯ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА КРАТКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ

11. ДОЗИМЕТРИЯ (если применимо)

12. ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (если применимо)

к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

УТВЕРЖДЕНО
приказ Агентства

№ _____

Торговая лицензия
№ _____

**ТЕКСТ МАРКИРОВКИ УПАКОВКИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Название лекарственного средства:

Сила действия:

Лекарственная форма:

Упаковка:

Владелец торговой лицензии:

От имени владельца
торговой лицензии

подпись

имя и фамилия

М.П.

должность

дата (год-месяц-число)

I. ДАННЫЕ, КОТОРЫЕ УКАЗЫВАЮТСЯ НА УПАКОВКЕ* ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Название лекарственного средства}, {Вид упаковки}**

*вторичной упаковке, а в случае ее отсутствия — на первичной упаковке

**если лекарственное средство представлено в нескольких видах упаковки (например, пачка, флакон, пр.) предложения относительно текста маркировки заполняются для каждого вида упаковки отдельно в одном документе

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Торговое название} {сила действия} {лекарственная форма} {МНН, а в случае его отсутствия - общепринятое название}

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

<1 таблетка/капсула содержит> {название действующего вещества}
{количество действующего вещества}

<1 мл содержит> {название действующего вещества} {количество
действующего вещества}

<1 доза содержит> {название действующего вещества} {количество
действующего вещества}

<1 г/мг содержит> {название действующего вещества} {количество
действующего вещества}

3. ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

{Лекарственная форма} {содержимое количество действующего вещества}
{количество единиц/доз} {размер упаковки, при необходимости}

5. МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

6. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ, А ТАКЖЕ ВНЕ ПОЛЯ ЗРЕНИЯ ДЕТЕЙ

7. ИНЫЕ ОСОБЫЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРИ ИХ НАЛИЧИИ

8. ДАТА ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ

Годен до

9. ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**10. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, ЧТО ДЕЛАТЬ С НЕИСПОЛЬЗОВАННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ ИЛИ ОТХОДАМИ, КОТОРЫЕ ОСТАЮТСЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРИ ИХ НАЛИЧИИ****11. НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ, ВЛАДЕЛЬЦА ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ**

<Производитель> – {наименование} {адрес} {страна}

<Владелец торговой лицензии>, при необходимости – {наименование} {адрес} {страна}

12. НОМЕР ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**13. НОМЕР СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

<Серия> {номер}

14. ЕСЛИ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА – ИНФОРМАЦИЯ ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ**15. ИНФОРМАЦИЯ, ПРИВЕДЕННАЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

II. ДАННЫЕ, КОТОРЫЕ УКАЗЫВАЮТСЯ НА ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Название лекарственного средства}, {Вид упаковки}*

*если лекарственное средство представлено в нескольких видах упаковки, предложения относительно текста маркировки заполняются для каждого вида упаковки отдельно в одном документе

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Торговое название} {сила действия} {лекарственная форма} {МНН, а в случае его отсутствия - общепринятое название}

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

<1 таблетка/капсула содержит> {название действующего вещества} {количество действующего вещества}

<1 мл содержит> {название действующего вещества} {количество действующего вещества}

<1 доза содержит> {название действующего вещества} {количество действующего вещества}

<1 г/мг содержит> {название действующего вещества} {количество действующего вещества}

3. ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

{Лекарственная форма} {содержимое количество действующего вещества} {количество единиц/доз} {размер упаковки, при необходимости}

5. МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

6. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ, А ТАКЖЕ ВНЕ ПОЛЯ ЗРЕНИЯ ДЕТЕЙ

7. ИНЫЕ ОСОБЫЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРИ ИХ НАЛИЧИИ

8. ДАТА ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ

Годен до

9. ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

10. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, ЧТО ДЕЛАТЬ С НЕИСПОЛЬЗОВАННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ ИЛИ ОТХОДАМИ, КОТОРЫЕ ОСТАЮТСЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРИ ИХ НАЛИЧИИ
--

11. НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ, ВЛАДЕЛЬЦА ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ

<Производитель> – {наименование} {адрес} {страна}

<Владелец торговой лицензии>, при необходимости – {наименование} {адрес} {страна}

12. НОМЕР ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
--

13. НОМЕР СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
--

<Серия> {номер}

14. ЕСЛИ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА – ИНФОРМАЦИЯ ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ

15. ИНФОРМАЦИЯ, ПРИВЕДЕННАЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ

III. МИНИМАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, КОТОРЫЕ УКАЗЫВАЮТСЯ НА ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НЕБОЛЬШОГО РАЗМЕРА

{Название лекарственного средства}, {Вид упаковки}*

*если лекарственное средство представлено в нескольких видах упаковки, предложения относительно текста маркировки заполняются для каждого вида упаковки отдельно в одном документе

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Торговое название} {сила действия} {лекарственная форма} {МНН, а в случае его отсутствия - общепринятое название}

2. МАССА, ОБЪЕМ ИЛИ КОЛИЧЕСТВО ЕДИНИЦ ДОЗИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В УПАКОВКЕ

3. МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

4. ДАТА ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ

Гожен до

5. НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И/ИЛИ ЕГО ЛОГОТИП

<Производитель> – {наименование}

При необходимости – {логотип производителя}

6. НОМЕР СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

<Серия> {номер}

IV. МИНИМАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, КОТОРЫЕ УКАЗЫВАЮТСЯ НА ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ФОРМЕ БЛИСТЕРА

{Название лекарственного средства}, {Вид упаковки}

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

{Торговое название} {сила действия} {лекарственная форма} {МНН, а в случае его отсутствия - общепринятое название}

2. НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И/ИЛИ ЕГО ЛОГОТИП

<Производитель> – {наименование} {адрес} {страна}
При необходимости – {логотип производителя}

3. ДАТА ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ

Годен до

4. НОМЕР СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

<Серия> {номер}

Приложение 6
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

**Приказ Агентства о
регистрации
лекарственного средства
№ _____**

**Торговая лицензия
№ _____**

**НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ
ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Название лекарственного средства:

Сила действия:

Лекарственная форма:

Упаковка:

Владелец торговой лицензии:

От имени владельца
торговой лицензии

подпись

имя и фамилия

М.П.

должность

дата (год-месяц-число)

Владелец торговой лицензии: {наименование}, {страна}

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
{Название лекарственного средства}

I. Общая информация о лекарственном средстве

1. Сила действия и лекарственная форма

Лекарственная форма: {название лекарственной формы}

Действующее вещество: {название действующего вещества}

Сила действия:

2. Путь(и) введения: {название пути введения}

3. Качественный и количественный состав лекарственного средства

(содержание действующего(их) вещества(в) и вспомогательных веществ):

Должно быть указано, на какое количество рассчитан состав лекарственного средства (например, 1 капсула)

Название действующего вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

Название вспомогательного вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

*для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: МНН**, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название;

**название действующего вещества должно быть указано по его МНН, рекомендованному ВОЗ, с указанием его соли или гидратной формы (при необходимости)

Информация о любых отклонениях в содержании не указывается в таблице, но должна быть указана ниже:

действующее(ие) вещество(а):

вспомогательные вещества:

4. Упаковка: {описание упаковки лекарственного средства с использованием перечня стандартных терминов действующего издания Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии}

Описание:

Для каждого вида упаковки:

Размер(ы) упаковки:

Срок годности:

Срок годности (после первого открытия упаковки/контейнера):

Срок годности (после растворения или разведения):

Условия хранения:

Условия хранения после первого открытия:

5. Производитель лекарственного средства: {наименование} {страна}

II. Спецификация на лекарственное средство

{Название лекарственного средства}

Наименование показателя контроля	Критерии приемлемости	Метод контроля

III. Описание выполнения процедур контроля показателей спецификации на лекарственное средство (аналитических методик)

{Название лекарственного средства}

1.

2.

...

N.

Приложение 7
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ЗАЯВКА
о государственной перерегистрации лекарственного средства

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

От имени владельца торговой лицензии подаю заявку о перерегистрации лекарственного средства и подтверждаю, что:

качество лекарственного средства, методы производства и контроля регулярно обновлялись по процедуре внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство с учетом научно-технического прогресса;

никакие изменения не были внесены в регистрационное досье на лекарственное средство, кроме тех, которые были утверждены Агентством согласно требованиям Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного постановлением Правительства Грузии;

☐ доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается к заявке;

☐ документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается к заявке;

☐ оплату за проведение экспертизы регистрационного досье на лекарственное средство при его перерегистрации гарантирую.

Подпись

Имя и фамилия

Должность

Адрес, e-mail

<p>Название (торговое) лекарственного средства:</p> <p>Действующее(ие) вещество(а):</p> <p>Фармакотерапевтическая группа (группа, код АТХ (АТС)):</p> <p>Лекарственная форма и сила действия:</p> <p>Путь(и) введения:</p> <p>Упаковка лекарственного средства:</p> <p>Номер торговой лицензии:</p>	<p>Владелец торговой лицензии: Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:</p> <p>Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:</p> <p>Страна: Телефон/факс: e-mail:</p> <p>Представитель владельца торговой лицензии: Ф.И. контактного лица:</p> <p>Наименование юридического лица или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:</p> <p>Юридический адрес или адрес проживания физического лица индивидуального предпринимателя:</p> <p>Страна: Телефон/факс: e-mail:</p>
--	--

Дата первой регистрации лекарственного средства в Грузии:	
Дата окончания срока действия торговой лицензии в Грузии:	

Производители зарегистрированного лекарственного средства

Производитель (или импортер), ответственный за выпуск серии лекарственного средства (как указано в листке-вкладыше и на упаковке лекарственного средства):

(указываются все производители, ответственные за выпуск серии лекарственного средства)

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

Телефон/факс:

e-mail:

Лаборатория контроля качества иммунологических лекарственных средств (вакцин) и лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы (например, Официальная лаборатория по контролю качества лекарственных средств (Official Medicines Control Laboratory)):

Наименование лаборатории:

Адрес местонахождения лаборатории:

Страна местонахождения лаборатории:

Телефон/факс:

e-mail:

Производственный(ые) участок(и), ответственный(ые) за тестирование (контроль качества) серии лекарственного средства:

(указываются все производители, ответственные за тестирование (контроль качества) серии лекарственного средства)

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Производитель(и) лекарственного средства и производственный(ые) участок(и):

(Включая участки производства любого разбавителя/растворителя в отдельном контейнере, который является частью лекарственного средства.)

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком функций:

Производитель(и) действующего вещества и производственный(ые) участок(и)

(Должны быть указаны все производственные участки, задействованные в производственном процессе каждого источника действующего вещества, включая участки контроля качества / контроля в процессе производства. Указание только посредников или поставщиков неприемлемо. Для лекарственных средств, полученных с применением биотехнологий, должны быть указаны все участки хранения главного и рабочего банков клеток, а также производственные участки приготовления рабочего банка клеток. Соответствующая информация должна быть приведена для каждого производственного участка.)

Название действующего вещества:

Наименование производителя:

Адрес местонахождения производственного участка:

Страна местонахождения производственного участка:

Телефон/факс:

e-mail:

Краткое описание выполняемых производственным участком производственных операций:

Качественный и количественный состав лекарственного средства

(содержание действующего (их) вещества (в) и вспомогательных веществ):

Должно быть указано, на какое количество рассчитан состав лекарственного средства (например, 1 капсула)

Перечисляются действующие вещества отдельно от вспомогательных веществ:

Таблица 1

Название действующего вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
...			

Таблица 2

Название вспомогательного вещества*	Количество	Единица	Ссылка/Монография
1.			
2.			
3.			
...			

*для каждого вещества должно быть указано только одно его название в таком порядке первоочередности: МНН**, название согласно Европейской фармакопее, другой фармакопее, используемой в Грузии, общепринятое название, научное название;

**название действующего вещества должно быть указано по его МНН, рекомендованному ВОЗ, с указанием его соли или гидратной формы (при необходимости).

Информация о любых отклонениях в содержании в лекарственном средстве:***

действующего (их) вещества(в):
вспомогательных веществ:

***Информация о любых отклонениях в содержании в лекарственном средстве действующего(их) и вспомогательных веществ в таблицах 1 и 2 не указывается.

Действующая информация на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)****	Предложенная информация на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)****

****Действующие и предложенные тексты краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша, маркировки упаковки могут быть представлены владельцем

торговой лицензий в виде приложений к заявке о государственной перерегистрации лекарственного средства.

ДОКУМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИЛАГАЮТСЯ К ЗАЯВКЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- ☐ 1. Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии при государственной перерегистрации лекарственного средства в Грузии.
- ☐ 2. Документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора.
- ☐ 3. Список всех зарегистрированных дозировок и упаковок лекарственного средства, которые подаются с целью государственной перерегистрации;
- ☐ 4. Данные о квалифицированном лице, ответственном за фармаконадзор в Грузии.
- ☐ 5. Данные о контактном лице, ответственном за работу с рекламациями и отзывами лекарственного средства.
- ☐ 6. Список стран, в которых лекарственное средство зарегистрировано/размещено на рынке, с указанием формы выпуска лекарственного средства и даты его размещения на рынке.
- ☐ 7. Перечень, составленный в хронологическом порядке, всех заявок о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, поданных в Агентство с момента регистрации или последней перерегистрации лекарственного средства в Грузии: список всех утвержденных изменений (типа IА/ІВ, типа II, изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочных ограничений)) и тех изменений, которые находятся на рассмотрении в Агентстве, с указанием номера процедуры внесения изменения, присвоенного владельцем торговой лицензии (если применимо), даты подачи заявки, даты утверждения Агентством изменения (если утверждено) и краткого описания изменения.
- ☐ 8. Перечень всех обязательств владельца торговой лицензии, введенных при регистрации (перерегистрации) лекарственного средства и в пострегистрационном периоде, составленный в хронологическом порядке, информация о выполнении обязательств, включая сроки (в случае их введения).
- ☐ 9. Перечень невыполненных владельцем торговой лицензии, обязательств, введенных при государственной регистрации (перерегистрации) лекарственного средства и в пострегистрационном периоде (если применимо).
- ☐ 10. Заверенная владельцем торговой лицензии копия актуальной версии документа на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств в заявленной лекарственной форме и по указанному в заявке о государственной перерегистрации адресу, выданного компетентным

органом страны, в которой размещено производство. Если согласно законодательству страны, в которой размещено производство, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем.

☐ 11. Копии актуализированных версий документов, подтверждающих соответствие производителя(ей) лекарственного средства требованиям правил надлежащего производства (GMP) (за последние три года).

☐ 12. Для каждого действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого, указанного в заявке, владельца разрешения на производство лекарственных средств, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство лекарственных средств, указанного в заявке, как ответственный за выпуск серии, о том, что действующее вещество производится в соответствии с требованиями GMP API. Владелец торговой лицензии может представить единую декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом (QP) от имени всех уполномоченных лиц (QP). Такая декларация должна ссылаться на проведенный аудит производителя действующего вещества и дату его проведения.

Приложение 8
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

МАТЕРИАЛЫ
для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное
средство в течение срока действия торговой лицензии

А. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

А.1. Изменение наименования и/или адреса владельца торговой лицензии	Условия, которые должны быть выполне ны	Докумен ты, которые должны представ лены	Тип измене ния
	1	1, 2	IA_{ну}

Условия

1. Владелец торговой лицензии должно оставаться то же юридическое лицо, или филиал (представительство) иностранного юридического лица, или индивидуальный предприниматель.

Документы

1. Документ соответствующего компетентного органа (например, Торговой палаты), в котором указано новое наименование и/или новый адрес владельца торговой лицензии.

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества

лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку) (при необходимости).

А.2. Изменение (торгового) названия лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	ІБ

Условия

1. Предложенное название не должно нарушать прав третьих сторон.

Документы

1. Обоснование владельцем торговой лицензии изменения названия лекарственного средства (составляется в произвольной форме).
2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

А.3. Изменение названия действующего вещества или вспомогательного вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	ІА_{ну}

Условия

1. Действующее вещество или вспомогательное вещество должно остаться тем же.

Документы

1. Подтверждение принятия названия ВОЗ или копия перечня международных непатентованных названий. Подтверждение, что изменение соответствует

Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии (если применимо). Для растительных лекарственных средств – декларация о том, что название соответствует требованиям актуального Руководства по качеству растительных лекарственных средств и Руководства по декларированию растительных субстанций и растительных препаратов в (традиционных) растительных лекарственных средствах, опубликованных ЕМА.

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

А.4. Изменение наименования и/или адреса: производителя (включая, где применимо, производственного участка, ответственного за контроль качества); или владельца мастер-файла на действующее вещество; или поставщика действующего вещества, исходного материала, реагента или промежуточного продукта, которые используются в производстве действующего вещества (если указано в регистрационном досье), при отсутствии сертификата соответствия Европейской фармакопее в регистрационном досье; или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2, 3	IA

Условия

1. Местонахождение производства и все производственные операции не должны изменяться.

Документы

1. Документ соответствующего компетентного органа (например, Торговой палаты), в котором указано новое наименование и/или новый адрес.

2. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

3. В случае изменения наименования владельца мастер-файла на действующее вещество – обновленное письменное согласие владельца мастер-файла на доступ Агентства к мастер-файлу.

А.5. Изменение наименования и/или адреса производителя/импортера готового лекарственного средства (включая производственного участка, ответственного за выпуск серии или контроль качества серии)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) деятельность производителя/импортера включает выпуск серии	1	1, 2	IA_{ну}
б) деятельность производителя/импортера не включает выпуск серии	1	1, 2	IA

Условия

1. Местонахождение производства и все производственные операции не должны изменяться.

Документы

1. Копия измененного разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств или другого документа, выданного соответствующим компетентным органом страны, в которой размещено производство (если согласно законодательству страны, в которой размещено производство (производственный участок), разрешение (лицензия) на производство лекарственных средств существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем), в котором указано новое наименование и/или адрес производителя/импортера готового лекарственного средства (если применимо); или документ соответствующего компетентного органа (например, Торговой палаты), в котором указано новое наименование и/или новый адрес.

2. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку) (при необходимости).

А.6. Изменение кода АТХ (АТС)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	IA

Условия

1. Присвоение нового или изменение кода АТХ (АТС) ВОЗ.

Документы

1. Подтверждение присвоения ВОЗ кода АТХ (АТС) или копия перечня кодов АТХ (АТС).
2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

А.7. Удаление производственного участка действующего вещества, промежуточного продукта или готового лекарственного средства, участка по упаковке, производителя, отвечающего за выпуск серии, участка проведения контроля качества серии или поставщика исходного материала, реагента или вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье) (*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1, 2	1, 2	IA

Условия

1. Должен остаться, по меньшей мере, один утвержденный ранее производственный участок/производитель, выполняющий ту же функцию, что исключаемый участок.
2. Удаление не должно быть обусловлено критическими несоответствиями, касающимися производства.

Документы

1. Заявка о внесении изменений должна содержать информацию о действующем и предложенном производителях, как указано в пункте 2.5 заявки о государственной регистрации лекарственного средства, форма которой приведена в приложениях 1-3 к данному Порядку.

2. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку) (при необходимости).

(*) Если Агентством было направлено уведомление производителю о намерении провести проверку (инспекцию) удаляемого производственного участка, владелец торговой лицензии обязан незамедлительно уведомить Агентство о таких изменениях.

А.8. Изменения даты проведения аудита с целью проверки соответствия производителя действующего вещества правилам GMP API (*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			IA

Документы

1. Письменное подтверждение производителя готового лекарственного средства о проверке (аудите) соответствия производителя действующего вещества правилам надлежащего производства (GMP API).

(*) Данное изменение не применяется, если информация каким-либо образом уже была предоставлена в компетентные органы (например, посредством декларации Уполномоченного лица (QP)).

Б. ИЗМЕНЕНИЯ ПО КАЧЕСТВУ

Б.1. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

Б.1.а). Производство

Б.І.а.1. Изменение производителя исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества, или изменение производителя действующего вещества (включая, где применимо, производственного участка, ответственного за контроль качества), при отсутствии в регистрационном досье сертификата соответствия Европейской фармакопее	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) предложенный производитель является частью той же фармацевтической корпорации, что и действующий производитель	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ІА_{ну}
б) введение производителя действующего вещества с предоставлением мастер-файла на действующее вещество			ІІ
в) предложенный производитель использует метод синтеза или условия производства, которые существенно отличаются и потенциально могут изменить важные характеристики качества действующего вещества, такие как качественный и/или количественный профиль примесей, требующих квалификации, или физико-химические свойства действующего вещества, влияющие на биодоступность			ІІ
г) новый производитель материала, для которого требуется оценка вирусной безопасности и/или риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии			ІІ
д) изменение касается биологического действующего вещества или исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производстве биологического/иммунологического лекарственного средства			ІІ
е) изменения в процедурах контроля качества (анализа) действующего вещества: замена или добавление участка для проведения контроля качества (анализа) серии действующего вещества	2, 4	1, 5	ІА

ж) введение нового производителя действующего вещества без предоставления мастер-файла на действующее вещество, требующее значительного обновления соответствующих разделов регистрационного досье, касающихся действующего вещества			II
з) добавление альтернативного производственного участка по стерилизации действующего вещества с использованием метода Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии		1, 2, 4, 5, 8	IB
и) введение нового производственного участка по микронизации	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
к) изменения в процедурах контроля качества (анализа) биологического действующего вещества: замена или добавление участка для проведения контроля качества (анализа) серии, включая участка, использующего биологический/иммунологический/иммунохимический метод контроля качества (анализа)			II
л) новое место хранения главного банка клеток и/или рабочих банков клеток		1, 5	IB

Условия

1. Для исходных материалов и реагентов спецификации (включая контроль в процессе производства, методы контроля (анализа) всех материалов) должны быть идентичны действующим спецификациям. Для промежуточных продуктов и действующих веществ спецификации (включая контроль в процессе производства, методы контроля (анализа) всех материалов), способ производства (включая размер серии) и детальный метод синтеза должны быть идентичны действующим.
2. Действующее вещество не является стерильным и не является биологическим/иммунологическим.
3. В случае использования в производственном процессе материалов человеческого или животного происхождения, у производителя не должно быть какого-либо нового поставщика, для которого требуется оценка вирусной безопасности или оценка соответствия требованиям Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии, принятого Европейской Комиссией.

4. Трансфер (перенесение) производства с предыдущего производственного участка на новый участок был успешно завершен.

5. Спецификация на действующее вещество относительно размера частиц и соответствующий метод контроля (анализа) должны оставаться теми же.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье (при необходимости).

2. Декларация владельца торговой лицензии или владельца мастер-файла на действующее вещество (если применимо) о том, что метод синтеза (или в случае растительных лекарственных средств (если применимо) – метод изготовления, место происхождения, изготовление растительной субстанции и способ производства), процедуры контроля качества и спецификации действующего вещества и исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества (если применимо), не изменились.

3. Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии для любого нового источника материала или (где применимо) документальное подтверждение, что этот источник с риском передачи возбудителя губчатой энцефалопатии был ранее оценен компетентным органом и было продемонстрировано его соответствие Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии, принятому Европейской Комиссией. Информация должна включать следующее: наименование производителя, виды и ткани животных, из которых получен материал, страна происхождения животного сырья, его использование и предыдущее одобрение компетентным органом.

4. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум двух серий (минимум опытно-промышленных) действующего вещества, полученного от действующего и предложенного производителя/производственного участка.

5. Заявка о внесении изменений должна содержать информацию о действующем и предложенном производителях, как указано в пункте 2.5 заявки о государственной регистрации лекарственного средства, форма которой приведена в приложениях 1-3 к данному Порядку.

6. Декларация уполномоченного лица (QP) каждого указанного в заявке владельца разрешения на производство, который использует действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого

владельца разрешения на производство, указанного в заявке как ответственный за выпуск серии. Эти декларации должны констатировать, что указанный в заявке производитель(и) действующего вещества работает согласно требованиям правил GMP API. Единая декларация может быть приемлема в случаях, указанных в примечании к изменению Б.П.б.1.

7. Обязательство производителя действующего вещества информировать владельца торговой лицензии о любых изменениях в производственном процессе, спецификациях и процедурах контроля качества (анализа) действующего вещества (где применимо).

8. Подтверждение, что предложенный производственный участок имеет соответствующее разрешение на производство лекарственной формы, или лекарственного средства, или на выполнение производственной операции, а именно:

для производственного участка в Грузии – копия действующего разрешения на производство лекарственных средств;

для производственного участка, находящегося за пределами Грузии, – копия сертификата GMP, выданного за последние три года компетентным органом страны, включенной в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, или Агентством Грузии.

Б.І.а.2. Изменения в производственном процессе действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительное изменение в производственном процессе действующего вещества	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	ІА
б) значительное изменение в производственном процессе действующего вещества, которое может оказывать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства (*)			ІІ
в) изменение, касающееся биологического/иммунологического действующего вещества или использования другого химического действующего вещества в производстве биологического/иммунологического действующего вещества, что может оказывать существенное влияние			ІІ

на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства, и не связано с протоколом			
г) изменение относится к растительному лекарственному средству и касается: географического источника происхождения сырья, способа производства или изготовления растительной субстанции			II
д) незначительное изменение в закрытой части мастер-файла на действующее вещество		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Не должно быть негативных изменений в качественном и количественном составе (профиле) примесей или в физико-химических свойствах действующего вещества.
2. Метод синтеза действующего вещества не должен быть изменен, а именно: промежуточные продукты остаются теми же и не используются новые реагенты, катализаторы или растворители. В случае растительных лекарственных средств – географический источник происхождения сырья, изготовление растительной субстанции и способ производства остаются теми же.
3. Спецификации на действующее вещество или промежуточные продукты не должны изменяться.
4. Изменение должно быть полностью описано в открытой части мастер-файла на действующее вещество (при необходимости).
5. Действующее вещество не является биологическим/иммунологическим.
6. Изменение не должно касаться географического источника происхождения, способа производства или изготовления растительного лекарственного средства.
7. Изменение не должно касаться закрытой части мастер-файла на действующее вещество.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье и мастер-файла на действующее вещество (где применимо), включая сравнение действующего и нового производственного процесса.

2. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум двух серий действующего вещества (минимум опытно-промышленных), изготовленных согласно действующего и нового производственного процесса.

3. Копии действующих спецификаций на действующее вещество.

4. Декларация владельца торговой лицензии или владельца мастер-файла на действующее вещество (где применимо) о том, что изменения в качественном и количественном составе (профиле) примесей или в физико-химических свойствах отсутствуют, метод синтеза остается тем же, а также не изменяются спецификации на действующее вещество или промежуточные продукты.

(*) Для химических действующих веществ – значительные изменения в методе синтеза или условиях производства, которые потенциально могут изменить важные характеристики качества действующего вещества, такие как качественный и/или количественный состав (профиль) примесей, требующих квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность.

Б.1.а.3. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) действующего вещества или промежуточного продукта, используемого в производственном процессе действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) увеличение до 10 раз по сравнению с действующим размером серии	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
б) уменьшение до 10 раз	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
в) изменение, требующее оценки сравнимости биологического/иммунологического действующего вещества			II
г) увеличение более чем в 10 раз по сравнению с действующим размером серии		1, 2, 3, 4	IB
д) размер серии биологического/иммунологического действующего вещества увеличивается/уменьшается без изменения производственного процесса (например, дублирование линии)		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Изменения в производственном процессе должны быть обусловлены только увеличением или уменьшением объема производства, например, использованием оборудования другой производительности.
2. В наличии должны быть результаты контроля качества (анализа) как минимум двух серий предложенного размера согласно спецификации.
3. Лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим.
4. Изменение не должно оказывать негативного влияния на воспроизводимость производственного процесса.
5. Изменение не должно быть обусловлено непредвиденными случаями, возникающими в производственном процессе, или проблемами, связанными со стабильностью.
6. Спецификации на действующее вещество/промежуточные продукты должны оставаться теми же.
7. Действующее вещество не является стерильным.
8. Новый размер серии должен находиться в 10-кратном диапазоне размера серии, заявленного при регистрации лекарственного средства, или при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, при условии, что эти изменения не были заявлены как изменения типа IA.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Номера проконтролированных (проанализированных) серий предложенного размера.
3. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум одной промышленной серии действующего вещества или промежуточного продукта (если применимо) действующего и предложенного размеров серии. Данные о последующих двух полных промышленных сериях должны быть представлены владельцем торговой лицензии по запросу Агентства, а также, если по результатам контроля качества (анализа) получены результаты, не соответствующие спецификации (с предложенными мерами).
4. Копии действующих спецификаций на действующее вещество (и промежуточный продукт, при необходимости).

5. Декларация владельца торговой лицензии или владельца мастер-файла на действующее вещество (где применимо) о том, что изменения в производственном процессе обусловлены только увеличением или уменьшением объема производства, например ввиду использования оборудования другой производительности; что изменение не оказывает негативного влияния на воспроизводимость производственного процесса и не является результатом непредвиденных случаев, возникающих в производственном процессе, или проблем, связанных со стабильностью, и что спецификации на действующее вещество/промежуточные продукты остаются теми же.

Б.1.а.4. Изменение в процедурах контроля (испытания) или критериях приемлемости, которые применяются для проведения контроля в процессе производства действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление новой процедуры контроля (испытания) и критериев приемлемости	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) удаление несущественной процедуры контроля (испытания)	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
г) расширение критериев приемлемости для показателя контроля, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества			II
д) удаление процедуры контроля (испытания), что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества			II
е) добавление или замена процедуры контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II).

2. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, например, появление новой некавалифицированной примеси; изменение пределов (критериев приемлемости) общего содержания примесей.

3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться:
новым нестандартным методом или
стандартным методом, который используется новым способом.
6. Новый метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент для контроля биологического действующего вещества (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Параметр спецификации не должен являться критическим параметром, например таким как:
количественное определение;
примеси (за исключением определенного растворителя, не используемого в производстве действующего вещества);
любая критическая физическая характеристика, например размер частиц, насыпная плотность или плотность после усадки порошков;
идентификация;
вода;
любое требование по изменению частоты проведения процедуры контроля (испытания).

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных процедур контроля (испытаний), которые применяются для проведения контроля в процессе производства действующего вещества.
3. Детальное описание нового нефармакопейного аналитического метода и данные его валидации (где применимо).
4. Данные контроля качества (анализа) двух промышленных серий (трех промышленных серий для биологического действующего вещества, если не обосновано другое) действующего вещества по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование/оценка риска владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости), подтверждающее

несущественность или устарелость контроля (испытания) в процессе производства.

6. Обоснование владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости) новой процедуры контроля (испытания), которая применяется для контроля в процессе производства действующего вещества, и критериев приемлемости.

Б.І.а.5. Изменения в действующем веществе сезонных, предпандемичных или пандемичных вакцин против гриппа человека	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) замена штамма(ов) в сезонных, предпандемичных или пандемичных вакцинах против гриппа человека			II

Б.І.б). Контроль действующего вещества

Б.І.б.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на действующее вещество, исходный материал/промежуточный продукт/реагент, которые используются в производственном процессе действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА_{ну}
б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	1, 2, 8	1, 2, 6	ІА
г) удаление параметра спецификации, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества и/или готового лекарственного средства			II
д) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации на действующее вещество			II
е) расширение критериев приемлемости, указанных в спецификации на исходные			II

материалы/промежуточные продукты, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества и/или готового лекарственного средства			
ж) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических веществ)		1, 2, 3, 4, 5, 7	ИБ
з) замена в спецификации на действующее вещество внутренних (in-house) требований на требования монографии фармакопей, которая не используется в Грузии (при отсутствии монографии на действующее вещество в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии)		1, 2, 3, 4, 5, 7	ИБ

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II).
2. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, например, появлением новой неквалифицированной примеси; изменением пределов (критериев приемлемости) общего содержания примесей.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля качества (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.
6. Новый метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент для контроля биологического действующего вещества (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).

7. Изменение не должно касаться примеси, оказывающей генотоксическое действие. Для конечного действующего вещества контроль любой новой примеси должен отвечать требованиям фармакопей, используемых в Грузии. При контроле остаточных растворителей необходимо руководствоваться требованиями руководств ICH.

8. Параметр спецификации не должен являться критическим параметром, например таким как:

количественное определение;

примеси (за исключением определенного растворителя, не используемого в производстве действующего вещества);

любая критическая физическая характеристика, например размер частиц, насыпная плотность или плотность после усадки порошков;

идентификация;

вода;

любое требование по изменению частоты проведения процедуры контроля (испытания).

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций.

3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).

4. Данные контроля качества (анализа) двух промышленных серий (трех промышленных серий для биологического действующего вещества, если не обосновано другое) соответствующего вещества по всем параметрам спецификации.

5. Сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум одной опытно-промышленной серии, содержащей действующее вещество, отвечающее действующей и предложенной спецификациям (где это применимо). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.

6. Обоснование/оценка риска владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости), подтверждающее несущественность или устарелость изменяемого параметра спецификации.

7. Обоснование владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости) нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.І.б.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) действующего вещества или исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	1, 2, 3, 4,	1, 2	ІА
б) удаление процедуры контроля (испытания) для действующего вещества или исходного материала/реагента/промежуточного продукта, если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	7	1	ІА
в) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление) для реагента, что не оказывает существенного влияния на качество действующего вещества	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	ІА
г) существенное изменение или замена биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания) биологического действующего вещества, в котором используется биологический реагент			ІІ
д) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление) для действующего вещества или исходного материала/промежуточного продукта		1, 2	ІБ

Условия

1. Должны быть проведены согласно соответствующим руководствам, указанным в части 3 статьи 26 Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного данным постановлением Правительства Грузии, исследования по валидации, демонстрирующие, как минимум, эквивалентность предложенной и действующей процедур контроля (испытания).

2. Не должно быть никаких изменений в пределах (критериях приемлемости) общего содержания примесей; не должны быть выявлены новые невалифицированные примеси.
3. Метод контроля (анализа) должен оставаться тем же (например, изменяется длина колонки или температура, но не тип колонки или метод).
4. Метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент для контроля биологического действующего вещества (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.
6. Действующее вещество не является биологическим/иммунологическим.
7. Должна быть в наличии утвержденная альтернативная процедура контроля (испытания) параметра спецификации и эта процедура не была утверждена по результатам внесения изменений типа IA/IA_{ну}.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание процедуры контроля (испытания), резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации в отношении примесей (при необходимости).
2. Сравнительные результаты валидации или, если обосновано, сравнительные результаты контроля качества (анализа), которые демонстрируют эквивалентность действующей и предложенной процедур контроля. Это требование не применимо в случае добавления новой процедуры контроля.

Б.1.в. Система упаковка/укупорка

Б.1.в.1. Изменение в первичной упаковке действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) качественного и/или количественного состава первичной упаковки	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

б) качественного и/или количественного состава первичной упаковки стерильных и не замороженных биологических/иммунологических действующих веществ			II
в) жидких действующих веществ (нестерильных)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Условия

1. Предложенный упаковочный материал должен быть, как минимум эквивалентен действующему упаковочному материалу в отношении соответствующих свойств.
2. Должны быть начаты исследования стабильности в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности и оценены соответствующие параметры стабильности, как минимум, двух опытно-промышленных или промышленных серий и на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии удовлетворительные данные по стабильности как минимум за три месяца. Однако если предложенная упаковка является более устойчивой, чем действующая, данные стабильности за три месяца могут быть еще недоступны. Исследования стабильности должны быть завершены. Если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности/периода повторного контроля действующего вещества результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.
3. Изменение не должно касаться первичной упаковки стерильных, жидких и биологических/иммунологических действующих веществ.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Соответствующие данные по новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например для O₂, CO₂, влажности), включая подтверждение, что упаковочный материал соответствует фармакопейным требованиям или законодательству Европейского Союза по пластиковым упаковочным материалам и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.
3. При необходимости, подтверждение отсутствия взаимодействия между содержимым упаковки и упаковочным материалом (например, отсутствует

перенесение компонентов предложенного упаковочного материала к содержимому и отсутствуют потери компонентов продукта (действующего вещества) в упаковке), включая подтверждение, что упаковочный материал соответствует фармакопейным требованиям или законодательству Европейского Союза по пластиковым упаковочным материалам и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.

4. Декларация владельца торговой лицензии или владельца мастер-файла на действующее вещество (при необходимости) о том, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (с указанием номеров серий), а также, при необходимости, декларация о том, что на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии минимальные требуемые удовлетворительные данные исследования стабильности и эти данные не указывают на наличие проблемы. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности действующего вещества результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

5. Результаты исследований стабильности, проведенных согласно руководствам ИСН по исследованию стабильности, по соответствующим параметрам стабильности, как минимум, для двух опытно-промышленных или промышленных серий действующего вещества за, как минимум, три месяца. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности действующего вещества результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

6. Сравнение спецификаций действующей и предложенной первичной упаковки (если применимо).

Б.І.в.2. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на первичную упаковку действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
--	---	---	----------------------

а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) добавление или замена параметра спецификации по результатам исследования безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости, указанных в спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II), кроме случаев, когда необходимость внесения изменения была определена при ранее проводимых экспертизах как часть последующих мер.
2. Изменение не должно быть следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства упаковочного материала или при хранении действующего вещества.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций.
3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).

4. Данные контроля качества (анализа) двух серий первичной упаковки по всем параметрам спецификации.

5. Обоснование/оценка риска владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости), подтверждающее несущественность или устарелость изменяемого параметра спецификации.

6. Обоснование владельцем торговой лицензии или владельцем мастер-файла на действующее вещество (при необходимости) нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.І.в.3. Изменение в процедуре контроля (испытания) первичной упаковки действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	1, 2, 3	1, 2	ІА
б) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	1, 3, 4	1, 2	ІА
в) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	5	1	ІА

Условия

1. Должны быть проведены согласно соответствующим руководствам, указанным в части 3 статьи 26 Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного данным постановлением Правительства Грузии, исследования по валидации, демонстрирующие, как минимум, эквивалентность предложенной и действующей процедур контроля (испытания).

2. Метод контроля (анализа) должен оставаться тем же (например, изменяется длина колонки или температура, но не тип колонки или метод).

3. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.

4. Действующее вещество/готовое лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим.

5. Должна быть в наличии утвержденная альтернативная процедура контроля (испытания) параметра спецификации и эта процедура не была утверждена по результатам внесения изменений типа IA/IA_{ну}.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание процедуры контроля (испытания), резюме данных по валидации.

2. Сравнительные результаты валидации или, если обосновано, сравнительные результаты контроля (анализа), которые демонстрируют эквивалентность действующей и предложенной процедур контроля (испытания). Это требование не применимо в случае добавления новой процедуры контроля (испытания) первичной упаковки действующего вещества.

Б.І.г. Стабильность

Б.І.г.1. Изменение периода повторного контроля/периода хранения или условий хранения действующего вещества (при отсутствии в регистрационном досье сертификата соответствия Европейской фармакопее, включающего период повторного контроля)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) период повторного контроля/период хранения действующего вещества			
1. уменьшение периода повторного контроля/периода хранения	1	1, 2, 3	IA
2. увеличение периода повторного контроля, основанное на экстраполяции данных исследований стабильности, проведенных не в соответствии с руководствами ICH по исследованию стабильности (*)			II
3. увеличение периода хранения биологического/иммунологического действующего вещества на основании результатов исследований, проведенных не в соответствии с протоколом исследования стабильности, представленном в			II

регистрационном досье на лекарственное средство			
4. увеличение или введение периода повторного контроля/периода хранения на основании результатов исследований в реальном времени		1, 2, 3	IB
б) условия хранения действующего вещества			
1. более жесткие условия хранения действующего вещества	1	1, 2, 3	IA
2. изменение условий хранения биологического/иммунологического действующего вещества, если исследования стабильности не проводились в соответствии с протоколом исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство			II
3. изменение условий хранения действующего вещества		1, 2, 3	IB
в) изменение в протоколе исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	1, 2	1, 4	IA

Условия

1. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства или в виду проблем со стабильностью.
2. Изменения не должны касаться расширения критериев приемлемости контролируемых параметров, исключения параметра по изучению стабильности или уменьшения частоты контроля.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, которые должны содержать результаты исследований стабильности в реальном времени, проведенные согласно соответствующим руководствам ИСН по исследованию стабильности как минимум для двух (трех в случае биологических лекарственных средств) опытно-промышленных или промышленных серий действующего вещества в действующей упаковке. Исследования стабильности должны покрывать длительность требуемого периода повторного контроля или требуемые условия хранения.

2. Подтверждение, что исследования стабильности выполнены согласно протоколу исследования стабильности, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство. Исследования стабильности должны демонстрировать соответствие спецификациям.

3. Копии действующих спецификаций на действующее вещество.

4. Обоснование предложенных изменений.

(*) Период повторного контроля не применим для биологических/иммунологических действующих веществ.

Б.І.д. Проектное пространство и пострегистрационный протокол управления изменениями

Б.І.д.1. Введение нового проектного пространства или расширение представленного в регистрационном досье на лекарственное средство проектного пространства для действующего вещества, касающегося (*):	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) одной единицы операции производственного процесса действующего вещества, включая контроля в процессе производства и/или процедур контроля (испытания)		1, 2, 3	II
б) процедур контроля (испытания) исходных материалов/реагентов/промежуточных продуктов и/или действующего вещества		1, 2, 3	II

Документы

1. Результаты исследований по разработке лекарственного средства, производственного процесса и аналитических методик (например, изучение взаимодействия разных параметров, формирующих проектное пространство, включая оценку риска и многомерные исследования, при необходимости), демонстрирующие (где это применимо), что было достигнуто функциональное взаимодействие свойств материала и параметров процесса, которые могут влиять на критические характеристики качества действующего вещества.

2. Описание проектного пространства в виде таблицы, включая переменные (свойства материала и параметры процесса, при необходимости) и их предложенные диапазоны.

3. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

(*) Проектное пространство было разработано согласно соответствующим европейским и международным научным руководствам.

Б.І.д.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями для действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1, 2, 3	II

Документы

1. Детальное описание предложенного изменения.
2. Протокол управления изменением для действующего вещества.
3. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

Б.І.д.3. Исключение из регистрационного досье на лекарственное средство протокола управления изменениями для действующего вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	IA_{ну}

Условия

1. Исключение протокола управления изменениями для действующего вещества не должно быть обусловлено непредвиденными случаями или результатами контроля качества (испытаний) действующего вещества, которые выходят за пределы спецификаций, возникающими при имплементации изменения(й), описанного(ых) в протоколе управления изменениями, и не должно оказывать какого-либо влияния на уже имеющуюся в регистрационном досье на лекарственное средство информацию.

Документы

1. Обоснование предложенного исключения протокола управления изменениями для действующего вещества.
2. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

Б.І.д.4. Изменения в протоколе управления изменениями, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) существенные изменения в протоколе управления изменениями			П
б) несущественные изменения в протоколе управления изменениями, не изменяющие стратегию, которая определена в протоколе		1	ІБ

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что любое изменение должно находиться в пределах действующих критериев приемлемости. Также предоставляется декларация о том, что для биологических/иммунологических лекарственных средств оценка сравнимости не требуется.

Б.І.д.5. Введение (имплементация) изменений, предусмотренных протоколом управления изменениями, представленным в регистрационном досье на лекарственное средство	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) введение (имплементация) изменения не требует никаких дополнительных сопроводительных данных	1	1, 2, 4	ІА_{ну}
б) введение (имплементация) изменения требует дополнительных сопроводительных данных		1, 2, 3, 4	ІБ
в) введение (имплементация) изменения для биологического/иммунологического лекарственного средства		1, 2, 3, 4, 5	ІБ

Условия

1. Предложенное изменение должно быть выполнено в полном соответствии с протоколом управления изменениями, представленным в регистрационном досье на лекарственное средство.

Документы

1. Ссылка на протокол управления изменениями.
2. Декларация о том, что изменение соответствует протоколу управления изменениями, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство, и что результаты исследования соответствуют критериям приемлемости, указанным в протоколе управления изменениями. Также предоставляется декларация о том, что для биологических/иммунологических лекарственных средств оценка сравнимости не требуется.
3. Результаты исследований, проведенных согласно протоколу управления изменениями, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство.
4. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
5. Копии действующих спецификаций на действующее вещество.

Б.П. ГОТОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Б.П.а. Описание и состав

Б.П.а.1. Изменение или добавление штампов, выпуклостей или других маркировок, включая замену или добавление красок, используемых для маркировки лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) изменения штампов, выпуклостей или других маркировок	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{нч}
б) изменения деления (риски, насечки и другие), предназначенного для деления на равные дозы		1, 2, 3	IB

Условия

1. Спецификации при выпуске и по истечению срока годности готового лекарственного средства не должны изменяться (кроме внешнего вида).
2. Любая краска должна отвечать соответствующим требованиям законодательства в сфере обращения лекарственных средств.
3. Деления (риски, насечки и другие) не предназначены для деления на равные дозы.

4. Любые маркировки на лекарственном средстве, предназначенные для различения дозировок, не должны быть полностью удалены.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая детальное изображение (рисунки) или письменное описание существующего и предложенного внешнего вида, а также (при необходимости) обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

2. Образцы готового лекарственного средства (при необходимости).

3. Результаты соответствующих испытаний, описанных в фармакопеях, используемых в Грузии (далее – фармакопейные испытания), демонстрирующие эквивалентность (соответствие) характеристик/правильного дозирования лекарственного средства.

Б.П.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) таблетки с немедленным высвобождением, капсулы, суппозитории и pessaries	1, 2, 3, 4	1, 4	IA_{ну}
б) гастрорезистентные лекарственные формы, лекарственные формы с модифицированным или пролонгированным высвобождением и делимые таблетки, предназначенные для деления на равные дозы		1, 2, 3, 4, 5	IB
в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного средства с другим объемом наполнения (*)			II

Условия

1. Должно быть проведено сравнение профилей растворимости лекарственного средства с действующими и новыми формами или размерами (при необходимости). Для растительных лекарственных средств, когда тест на растворимость не может быть проведен, – должны быть в наличии сравнительные данные по времени распадаемости.
2. Спецификации при выпуске и по истечению срока годности готового лекарственного средства не должны изменяться (кроме размера).
3. Качественный и количественный состав, а также средняя масса не должны изменяться.
4. Изменение не должно касаться таблеток с риской, предназначенной для деления таблетки на равные дозы.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая детальное изображение (рисунки) действующей и предложенной формы или размера, а также при необходимости обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).
2. Сравнительные данные растворимости как минимум одной опытно-промышленной серии лекарственного средства действующего и нового размера или формы, демонстрирующие отсутствие существенных различий (согласно Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.
3. Обоснование отсутствия необходимости предоставления данных нового исследования биоэквивалентности согласно актуальному Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА.
4. Образцы готового лекарственного средства (при необходимости).

5. Результаты соответствующих фармакопейных испытаний, демонстрирующие эквивалентность (соответствие) характеристик/правильного дозирования лекарственного средства.

(*) При любом изменении в силе действия лекарственного средства владельцем торговой лицензии должна подаваться заявка о внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Б.П.а.3. Изменения в составе (вспомогательных веществах) готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) изменения во вкусовых добавках или красителях			
1. добавление, исключение или замена вкусовой добавки или красителя	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{ну}
2. увеличение или уменьшение содержания вкусовой добавки или красителя	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
б) другие вспомогательные вещества			
1. любое незначительное изменение (корректирование) количественного состава вспомогательных веществ в готовом лекарственном средстве	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. качественные или количественные изменения одного или нескольких вспомогательных веществ, что может оказывать существенное влияние на безопасность, качество или эффективность лекарственного средства			II
3. изменение в биологическом/иммунологическом лекарственном средстве			II
4. любое новое вспомогательное вещество, включающее использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка данных по вирусной безопасности или по риску передачи возбудителей губчатой энцефалопатии			II

5. изменение, подтверждающееся исследованием биоэквивалентности			II
6. замена одного вспомогательного вещества другим вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками и подобного уровня		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB

Условия

1. Не должно происходить изменений в функциональных характеристиках лекарственной формы, например, время распадаемости, профиль растворимости.
2. Любое незначительное корректирование состава для сохранения общей массы должно проводиться вспомогательным веществом, составляющим основную часть состава готового лекарственного средства.
3. Спецификация готового лекарственного средства может изменяться только в части внешнего вида (описания)/запаха/вкуса и в части исключения показателя качества относительно идентификации вспомогательного вещества (если применимо).
4. Должны быть начаты исследования стабильности в соответствии с руководствами ICH по исследованию стабильности (с указанием номеров серий) и оценены соответствующие параметры стабильности, как минимум, двух опытно-промышленных или промышленных серий; и у владельца торговой лицензии в наличии удовлетворительные данные по стабильности как минимум за три месяца (на момент имплементации для изменений типа IA и на момент подачи заявки о внесении изменений – для изменений типа IB), демонстрирующие подобие профиля стабильности к действующему профилю. Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что исследования стабильности будут завершены. Владелец торговой лицензии также должен гарантировать, что если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения. Кроме того, в соответствующих случаях должны быть проведены исследования фотостабильности.
5. Любые новые вспомогательные вещества должны соответствовать требованиям к красителям и вкусовым добавкам, утвержденным приказом Министра.

6. Любой новый компонент не должен включать использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка данных по вирусной безопасности или оценка соответствия требованиям Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии, принятого Европейской Комиссией.
7. Изменение не должно влиять на различие дозировок и не должно оказывать негативного воздействия на вкусовую приемлемость педиатрических лекарственных форм (если применимо).
8. Профиль растворимости как минимум двух опытно-промышленных серий лекарственного средства предложенного состава в сравнении с действующим должен демонстрировать отсутствие значительных различий (согласно актуальному Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА). Для растительных лекарственных средств, когда тест на растворимость не может быть проведен, - должны быть в наличии сравнительные данные по времени распадаемости.
9. Изменение не должно быть обусловлено проблемами, связанными со стабильностью, и/или не должно приводить к проблемам, связанным с безопасностью, а именно с различием дозировок.
10. Лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим лекарственным средством.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая метод идентификации любого нового красителя (при необходимости) и при необходимости обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).
2. Декларация о том, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с руководствами ICH по исследованию стабильности (с указанием номеров серий), а также, при необходимости, декларация о том, что на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии

минимальные требуемые удовлетворительные данные исследования стабильности и эти данные не указывают на наличие проблемы. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

3. Результаты исследований стабильности, проведенных согласно руководствам ИСН по исследованию стабильности, по соответствующим параметрам стабильности, как минимум, для двух опытно-промышленных или промышленных серий за, как минимум, три месяца. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению утвержденного срока годности результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

4. Образец лекарственного средства с новым составом (при необходимости).

5. Сертификат соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии на любой новый материал животного происхождения с риском передачи губчатой энцефалопатии или (где применимо) документальное подтверждение, что определенный исходный материал, несущий риск передачи возбудителя губчатой энцефалопатии, был ранее оценен компетентным органом, и было продемонстрировано его соответствие Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии, принятому Европейской Комиссией. Информация должна включать следующее для каждого материала: наименование производителя, виды и ткани животных, из которых получен материал, страна происхождения животного сырья и его использование.

6. Данные, демонстрирующие, что новое вспомогательное вещество не влияет на методы контроля качества (анализа) готового лекарственного средства, указанные в спецификации (при необходимости).

7. Обоснование изменения/выбора вспомогательных веществ должно быть представлено соответствующими данными фармацевтической разработки (включая аспекты стабильности и антимикробные консерванты, при необходимости).

8. Для твердых лекарственных форм сравнительные данные профиля растворимости как минимум двух опытно-промышленных серий готового лекарственного средства действующего и предложенного состава. Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.

9. Обоснование отсутствия необходимости предоставления данных нового исследования биоэквивалентности согласно актуальному Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА.

Б.П.а.4. Изменение массы покрытия (оболочки) лекарственных форм для орального применения или изменение массы оболочки капсулы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) твердые лекарственные формы для орального применения	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) гастрорезистентные лекарственные формы, лекарственные формы с модифицированным или пролонгированным высвобождением, для которых покрытие (оболочка) является критическим фактором в механизме высвобождения			II

Условия

1. Профиль растворимости как минимум двух опытно-промышленных серий лекарственного средства предложенного состава должен быть соизмерим с лекарственным средством действующего состава. Для растительных лекарственных средств, когда тест на растворимость не может быть проведен, - время распадаемости лекарственного средства предложенного состава должно быть соизмеримо с лекарственным средством действующего состава.

2. Покрытие (оболочка) не должна быть критическим фактором в механизме высвобождения.

3. Спецификация готового лекарственного средства может быть изменена только в части массы и размеров (если применимо).

4. Должны быть начаты исследования стабильности в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности, как минимум, на двух опытно-промышленных или промышленных сериях и у владельца торговой

лицензии в наличии удовлетворительные данные по стабильности как минимум за три месяца (на момент имплементации изменения). Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что исследования стабильности будут завершены. Владелец торговой лицензии также должен гарантировать, что если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Декларация о том, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (с указанием номеров серий), а также, при необходимости, декларация о том, что на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии минимальные требуемые удовлетворительные данные исследования стабильности и эти данные не указывают на наличие проблемы. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения. Кроме того, в соответствующих случаях должны быть проведены исследования фотостабильности лекарственного средства.

Б.П.а.5. Изменение концентрации монодозового лекарственного средства для разового парентерального применения, когда содержание действующего вещества в единице дозы (то есть сила действия) не изменяется	Условия, которые должны быть выполне ны	Докумен ты, которые должны представ лены	Тип измене ния
			II
Б.П.а.6. Исключение из упаковки с лекарственным средством контейнера с растворителем	Условия, которые должны быть выполне ны	Докумен ты, которые должны представ лены	Тип измене ния

		1, 2	ИБ
--	--	-------------	-----------

Документы

1. Обоснование исключения из упаковки с лекарственным средством контейнера с растворителем, включая заявление об альтернативных способах получения растворителя, необходимого для безопасного и эффективного применения лекарственного средства.

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

Б.П.б) Производство

Б.П.б.1.Замена или добавление производственного участка для части или всего производственного процесса готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) участок вторичной упаковки	1, 2	1, 3, 8	ІА_{ну}
б) участок первичной упаковки	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	ІА_{ну}
в) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа) серии и вторичной упаковки, для биологических/иммунологических лекарственных средств или лекарственных форм комплексного (сложного) производственного процесса			ІІ
г) участок, для которого требуется первичная проверка (инспекция) или проверка (инспекция) производства конкретного лекарственного средства			ІІ
д) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	ІБ

серии, первичной и вторичной упаковки, для нестерильных лекарственных средств			
е) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа) серии и вторичной упаковки, для стерильных лекарственных средств (включая те, которые произведены с использованием асептического метода), кроме биологических/иммунологических лекарственных средств		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ИБ

Условия

1. Должны быть удовлетворительные результаты проверки (инспекции) производственного участка на соответствие требованиям правил GMP за последние три года, проведенной органом страны, включенной в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, или Агентством Грузии.
2. Участок должен иметь разрешение (лицензию) на производство соответствующих лекарственных форм или лекарственного средства, выданное соответствующим компетентным органом страны, в которой размещено производство.
3. Лекарственное средство не является стерильным.
4. При необходимости (например, для суспензий и эмульсий) должна быть в наличии схема валидации производства или валидация производства должна быть успешно выполнена на новом участке, по крайней мере, на трех промышленных сериях согласно актуальному протоколу.
5. Лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим.

Документы

1. Подтверждение того, что предложенный производственный участок имеет разрешение (лицензию) на производство соответствующих лекарственных форм или лекарственного средства, а именно:
для производственного участка в Грузии – копия действующего разрешения на производство лекарственных средств;
для производственного участка, находящегося за пределами Грузии, – копия разрешения (лицензии) на производство или другого документа, выданного соответствующим компетентным органом страны, в которой размещен производственный участок, на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств (если согласно законодательству страны, в

которой размещен производственный участок, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, предоставляется распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем), а также копия сертификата GMP, выданного за последние три года компетентным органом страны, включенной в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, или Агентством Грузии.

2. Информация о номерах серий (≥ 3), соответствующих размерам серий и дате их производства, которые использовались в исследованиях по валидации, данные по валидации или протокол (схема) валидации (где применимо).

3. Заявка о внесении изменений должна четко идентифицировать действующего и предложенного производителей готового лекарственного средства, как указано в пункте 2.5 заявки о государственной регистрации лекарственного средства, форма которой приведена в приложениях 1-3 к данному Порядку.

4. Копии действующих спецификаций при выпуске и по истечению срока годности лекарственного средства (при необходимости).

5. Данные контроля качества (анализа) одной промышленной серии и двух опытно-промышленных серий, моделирующих производственный процесс (или двух промышленных серий), изготовленных на предложенном участке, и сравнительные данные на трех последних сериях, изготовленных на действующем участке; данные о последующих двух полных промышленных сериях должны быть представлены владельцем торговой лицензии по запросу Агентства, а также, если по результатам контроля качества (анализа) получены результаты, не соответствующие спецификации (с предложенными мерами).

6. Для мягких и жидких лекарственных форм, в которых действующее вещество присутствует в нерастворенной форме, необходимые данные по валидации, включая микроскопическое изображение распределения и морфологию частиц или данные, полученные при помощи другого соответствующего метода визуализации.

7. Если новый производственный участок использует действующее вещество в качестве исходного материала – декларация уполномоченного лица (QP) о том, что действующее вещество производится согласно требованиям правил GMP API (*).

8. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

9. Если производство лекарственного средства и производственная операция по первичной упаковке лекарственного средства проводятся на разных производственных участках – данные по определению и валидации условий транспортировки и хранения продукции в форме in bulk.

(*) Декларация уполномоченного лица (QP) в отношении действующих веществ

Каждый владелец разрешения на производство лекарственных средств, использующий действующие вещества в качестве исходного материала, должен представить соответствующую декларацию.

Кроме того, требуется дополнительная декларация уполномоченного лица (QP), ответственного за сертификацию серии, в случае если выпуск серии проводится на другом производственном участке.

Если владелец разрешения на производство только один, следует предоставлять только одну декларацию уполномоченного лица (QP).

Если производителей больше одного, может быть представлена единая декларация, подписанная одним уполномоченным лицом (QP), в следующих случаях:

с декларации понятно, что она составлена от имени всех задействованных уполномоченных лиц (QP);

в наличии письменный контракт, отвечающий требованиям правил GMP, в котором четко определены обязательства каждой из сторон и уполномоченное лицо (QP), подписывающее декларацию и несущее ответственность за соблюдение правил GMP API при производстве действующих веществ.

Декларация уполномоченного лица (QP) не требуется для крови или компонентов крови.

Б.П.б.2. Изменение, касающееся импортера, изменение, касающееся выпуска серии и контроля качества (анализа) готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) замена или добавление участка по контролю качества (анализу) серии	1, 2, 3	1, 2, 5	IA
б) замена или добавление участка по контролю качества (анализу) серии биологического/иммунологического лекарственного средства, а также участка, который проводит контроль качества (анализ) с использованием любого биологического/иммунологического метода контроля (анализа)			II
в) замена или добавление производителя, ответственного за импорт и/или выпуск серии			
1. не включая контроль качества (анализ) серии	1	1, 2, 3, 4, 5	IA_{ну}
2. включая контроль качества (анализ) серии	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5	IA_{ну}
3. включая контроль качества (анализ) серии биологического/иммунологического			II

лекарственного средства, а также участка, который проводит контроль качества (анализ) с использованием любого биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (анализа)			
---	--	--	--

Условия

1. Производственный участок должен иметь соответствующее разрешение (лицензию) на производство лекарственных средств, выданное соответствующим компетентным органом страны, в которой размещено производство.
2. Лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим.
3. Трансфер (перенесение) на новый производственный участок или лабораторию контроля качества был успешно выполнен.

Документы

1. Подтверждение того, что предложенный участок имеет разрешение (лицензию) на производство лекарственных средств, а именно:
для производственного участка в Грузии – копия действующего разрешения на производство лекарственных средств;
для производственного участка, находящегося за пределами Грузии, – копия разрешения (лицензии) на производство или другого документа, выданного соответствующим компетентным органом страны, в которой размещен производственный участок, на право осуществления деятельности по производству лекарственных средств (если согласно законодательству страны, в которой размещен производственный участок, разрешение (лицензия) на производство существует только в электронном виде, - распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная заявителем), а также копия сертификата GMP, выданного за последние три года компетентным органом страны, включенной в перечень, утвержденный постановлением Правительства Грузии, или Агентством Грузии.
2. Заявка о внесении изменений должна четко идентифицировать действующего и предложенного производителей готового лекарственного средства, импортеров, участков по контролю качества (анализу) серии и выпуску серии, как указано в пункте 2.5 заявки о государственной регистрации лекарственного средства, форма которой приведена в приложениях 1-3 к данному Порядку.
3. Для лекарственных средств, зарегистрированных по централизованной процедуре в Европейском Союзе, - контактные данные лица в ЕС/ЕЭС,

ответственного за работу с рекламациями и отзыв лекарственного средства (при необходимости).

4. Декларация уполномоченного лица (QP), ответственного за сертификацию серии, о том, что производитель(и) действующего вещества, указанный в регистрационном досье на лекарственное средство, соответствует требованиям правил GMP API. В случаях, указанных в примечании к изменению Б.П.б.1, допускается предоставление единой декларации уполномоченного лица (QP).

5. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая, при необходимости, обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

Б.П.б.3. Изменение в производственном процессе готового лекарственного средства, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительное изменение в производственном процессе	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
б) значительные изменения в производственном процессе, которые могут оказывать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства			II
в) лекарственное средство является биологическим/иммунологическим и изменение требует оценки сравнимости			II
г) введение нестандартного метода конечной стерилизации			II
д) введение или увеличение (допустимого) избытка действующего вещества			II
е) незначительное изменение в производственном процессе водной суспензии для орального применения		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Условия

1. Не должно быть изменений в качественном и количественном составе (профиле) примесей или в физико-химических свойствах.
2. Изменение должно касаться твердых лекарственных форм для орального применения с немедленным высвобождением/оральных растворов и при этом лекарственное средство не должно быть биологическим/иммунологическим или растительным лекарственным средством;
или изменение должно касаться параметра(ов) процесса, которые при предыдущей экспертизе были определены как такие, которые не оказывают влияния на качество готового лекарственного средства (независимо от типа лекарственного средства и/или лекарственной формы).
3. Принцип производства, включая отдельные производственные этапы (стадии), не должен изменяться, например обработка промежуточных продуктов, а также не должно быть изменений в каких-либо растворителях, используемых в производственном процессе.
4. Действующий производственный процесс должен соответствующим образом контролироваться и не должно быть изменений в контроле процесса производства (расширение или исключение критериев приемлемости).
5. Спецификации на готовое лекарственное средство или промежуточные продукты не должны изменяться.
6. Новый производственный процесс должен обеспечить производство лекарственного средства, идентичного зарегистрированному лекарственному средству в отношении всех аспектов качества, безопасности и эффективности.
7. Должны быть начаты исследования стабильности в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности, как минимум, на одной опытно-промышленной или промышленной серии и у владельца торговой лицензии в наличии данные исследования стабильности как минимум за три месяца. Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая прямое сравнение действующего и предложенного производственного процесса.

2. Для мягких и жидких лекарственных средств, в которых действующее вещество присутствует в нерастворенной форме: соответствующие данные по валидации изменения, включая микроскопическое изображение частиц для проверки видимых изменений в морфологии; сравнительные данные распределения частиц, полученные при помощи соответствующего метода.
3. Для твердых лекарственных форм: данные профиля растворимости одной репрезентативной промышленной серии, изготовленной по новому производственному процессу, и сравнительные данные с тремя последними сериями, изготовленными по действующему производственному процессу; данные о последующих двух полных промышленных сериях должны быть представлены владельцем торговой лицензии по запросу Агентства, а также, если получены результаты, не соответствующие спецификации (с предложенными мерами). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.
4. Обоснование отсутствия необходимости предоставления данных нового исследования биоэквивалентности согласно актуальному Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА.
5. В случае изменения параметра(ов) производственного процесса, которые не оказывают влияния на качество готового лекарственного средства, декларация о том, что подтверждение отсутствия такого влияния получено на основании ранее утвержденной оценки риска.
6. Копии действующих спецификаций при выпуске и по истечению срока годности готового лекарственного средства.
7. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум одной серии, произведенной по предложенному и действующему производственному процессу. Данные о последующих двух полных промышленных сериях должны быть представлены владельцем торговой лицензии по запросу Агентства, а также, если по результатам контроля качества (анализа) получены результаты, не соответствующие спецификации (с предложенными мерами).
8. Декларация о том, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (с указанием номеров серий), и были оценены соответствующие параметры стабильности, как минимум, одной опытно-промышленной или промышленной серии; и у владельца торговой лицензии в наличии удовлетворительные результаты исследования стабильности как минимум за три месяца на момент подачи заявки о внесении

изменений, демонстрирующие подобие профиля стабильности к существующему профилю. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

Б.П.б.4. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) увеличение до 10 раз по сравнению с действующим размером серии	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) уменьшение до 10 раз	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
в) изменение, требующее оценки сравнимости биологического/иммунологического лекарственного средства, или изменение размера серии, требующее проведения нового исследования биоэквивалентности			II
г) изменение, касающееся всех других лекарственных форм комплексного (сложного) производственного процесса			II
д) увеличение более чем в 10 раз по сравнению с действующим размером серии для лекарственных форм для орального применения с немедленным высвобождением		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
е) размер серии биологического/иммунологического лекарственного средства увеличивается/уменьшается без изменения производственного процесса (например, дублирование линии)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Условия

1. Изменение не должно влиять на воспроизводимость и/или однородность лекарственного средства.

2. Изменение должно касаться только лекарственных форм для орального применения с немедленным высвобождением или нестерильных жидких лекарственных форм.
3. Любые изменения метода производства и/или контроля в процессе производства должны быть только теми изменениями, которые вызваны изменением размера серии, например, использование оборудования другой производительности.
4. В наличии должна быть схема валидации или валидация производства должна быть успешно выполнена, по крайней мере, на трех промышленных сериях предложенного размера серии согласно актуальному протоколу валидации и актуальным руководствам по валидации производства.
5. Лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим лекарственным средством.
6. Изменение не должно быть обусловлено непредвиденными случаями, возникающими в производственном процессе, или проблемами, связанными со стабильностью.
7. Новый размер серии должен находиться в 10-кратном диапазоне размера серии, заявленного при регистрации лекарственного средства или при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, при условии, что эти изменения не были изменениями типа IA.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум одной промышленной серии действующего и предложенного размеров серии готового лекарственного средства. Данные о последующих двух полных промышленных сериях должны быть представлены владельцем торговой лицензии по запросу Агентства, а также, если по результатам контроля качества (анализа) получены результаты, несоответствующие спецификации (с предложенными мерами).
3. Копии действующих спецификаций при выпуске и по истечению срока годности готового лекарственного средства.
4. Информация о номерах серий (≥ 3), соответствующих размерам серий и дате их производства, которые использовались в исследованиях по валидации, или протокол (схема) валидации (при необходимости).

5. Результаты исследований по валидации.

6. Результаты исследований стабильности, проведенных согласно руководствам ИСН по исследованию стабильности, по соответствующим параметрам стабильности, как минимум, для одной опытно-промышленной или промышленной серии за, как минимум, три месяца. Также должны быть представлены гарантии, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения. Для биологических/иммунологических лекарственных средств: декларация, что оценка сравнимости не требуется.

Б.П.6.5. Изменение в процедурах контроля (испытания) или критериях приемлемости, которые применяются для проведения контроля в процессе производства готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление новой процедуры контроля (испытания) и критериев приемлемости	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
в) удаление несущественной процедуры контроля (испытания)	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
г) удаление процедуры контроля (испытания), что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства			II
д) расширение критериев приемлемости для показателей контроля, что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства			II
е) добавление или замена процедуры контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II).

2. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, например, появлением новой невалифицированной примеси, изменением пределов (критериев приемлемости) общего содержания примесей.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться:
новым нестандартным методом или
стандартным методом, который используется новым способом.
6. Новый метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент для контроля биологического действующего вещества (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Процедура контроля (испытания) не должна касаться контроля критического параметра, например:
количественного определения;
примесей (за исключением определенного растворителя, не используемого в производстве);
любой критической физической характеристики (размер частиц, насыпная плотность или плотность после усадки и другой характеристики);
идентификации (кроме случаев, когда утверждена приемлемая альтернативная процедура контроля (испытания));
микробиологического контроля (кроме случаев, когда для лекарственной формы не требуется проведение данного контроля).

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных процедур контроля (испытаний), которые применяются для проведения контроля в процессе производства, а также критериев приемлемости.
3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).

4. Данные контроля качества (анализа) двух промышленных серий (трех промышленных серий для биологического лекарственного средства, если не обосновано другое) готового лекарственного средства по всем параметрам спецификации.

5. Сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум одной опытно-промышленной серии, произведенной с использованием действующих и новых методов контроля (испытания) в процессе производства (где это применимо). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.

6. Обоснование/оценка риска, подтверждающее несущественность или устарелость контроля (испытания) в процессе производства.

7. Обоснование нового контроля (испытания) в процессе производства и критериев приемлемости.

Б.П.в) Контроль вспомогательных веществ

Б.П.в.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на вспомогательное вещество	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
г) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации			II
д) удаление параметра спецификации, который может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства			II
е) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических лекарственных средств)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

ж) замена в спецификации на вспомогательное вещество внутренних (in-house) требований на требования монографии фармакопей, которая не используется в Грузии (при отсутствии монографии на вспомогательное вещество в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	ИБ
--	--	----------------------------	-----------

Условия

1. Изменение не должно является следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II).
2. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, например, появлением новой некачественной примеси; изменением пределов (критериев приемлемости) общего содержания примесей.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля качества (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.
6. Метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение не должно касаться примеси, оказывающей генотоксическое действие.
8. Параметр спецификации не должен являться критическим параметром, например таким как: примеси (за исключением определенного растворителя, не используемого в производстве вспомогательного вещества); любая критическая физическая характеристика (размер частиц, насыпная плотность или плотность после усадки и другая характеристика);

идентификация (кроме случаев, когда утверждена приемлемая альтернативная процедура контроля (испытания));
 микробиологический контроль (кроме случаев, когда для лекарственной формы не требуется проведение данного контроля).

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций.
3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).
4. Данные контроля качества (анализа) двух промышленных серий (трех промышленных серий для биологических вспомогательных веществ) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.
5. Сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум одной опытно-промышленной серии, содержащей вспомогательное вещество, соответствующее действующей и предложенной спецификациям (где это применимо). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.
6. Обоснование отсутствия необходимости предоставления данных нового исследования биоэквивалентности согласно актуальному Руководству по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств, утвержденному постановлением Правительства Грузии, или Руководству по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, опубликованному ЕМА (при необходимости).
7. Обоснование/оценка риска, подтверждающее несущественность или устарелость параметра спецификации.
8. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.П.в.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) вспомогательного вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA

б) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	5	1	IA
в) существенное изменение или замена биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания), в котором используется биологический реагент			II
г) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)		1, 2	IB

Условия

1. Должны быть проведены согласно соответствующим руководствам, указанным в части 3 статьи 26 Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного данным постановлением Правительства Грузии, исследования по валидации, демонстрирующие, как минимум, эквивалентность предложенной и действующей процедур контроля (испытания).
2. Не должно быть никаких изменений в пределах (критериях приемлемости) общего содержания примесей; не должны быть выявлены новые невалифицированные примеси.
3. Метод контроля (анализа) должен оставаться тем же (например, изменяется длина колонки или температура, но не тип колонки или метод).
4. Метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Должна быть в наличии утвержденная альтернативная процедура контроля (испытания) параметра спецификации и эта процедура не была утверждена по результатам внесения изменений типа IA/IA_{ну}.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание процедуры контроля (испытания) вспомогательного вещества, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации в отношении примесей (при необходимости).

2. Сравнительные результаты валидации или, если обосновано, сравнительные результаты контроля качества (анализа), которые демонстрируют эквивалентность действующей и предложенной процедур контроля (испытания) вспомогательного вещества. Это требование не применимо в случае добавления новой процедуры контроля (испытания).

Б.П.в.3. Замена источника получения вспомогательного вещества или реагента с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) замена материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии на материал растительного или синтетического происхождения			
1. для вспомогательных веществ или реагентов, не используемых в производстве биологического/иммунологического действующего вещества или биологического/иммунологического лекарственного средства	1	1	IA
2. для вспомогательных веществ или реагентов, используемых в производстве биологического/иммунологического действующего вещества или биологического/иммунологического лекарственного средства		1, 2	IB
б) изменение или введение материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии или замена материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии на другой материал с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии без сертификата соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии			II

Условия

1. Спецификации при выпуске и по истечению срока годности на вспомогательное вещество и готовое лекарственное средство не должны изменяться.

Документы

1. Декларация производителя или владельца торговой лицензии о том, что материал имеет исключительно растительное или синтетическое происхождение.
2. Результаты исследования эквивалентности материалов, их влияния на производство конечного материала и влияния на характеристики (например, параметры растворимости) готового лекарственного средства.

Б.П.в.4. Изменение в синтезе или регенерации нефармакопейного вспомогательного вещества (при наличии описания в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) незначительное изменение в синтезе или регенерации нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
б) изменение в спецификациях или изменение физико-химических свойств вспомогательного вещества, что может оказывать влияние на качество готового лекарственного средства			II
в) вспомогательное вещество является биологическим/иммунологическим веществом			II

Условия

1. Метод синтеза и спецификации не должны изменяться, а также должны отсутствовать изменения в качественном и количественном составе (профиле) примесей (за исключением остаточных растворителей, при условии, что они контролируются согласно руководствам ICH), или в физико-химических свойствах.
2. Вспомогательное вещество не должно являться адъювантом для вакцин.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

2. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) как минимум двух серий (как минимум опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенного по действующему и предложенному процессу.

3. Сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум двух серий (как минимум опытно-промышленных) (где применимо). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадемости.

4. Копии действующей и новой (при необходимости) спецификаций на вспомогательное вещество.

Б.П.г) Контроль готового лекарственного средства

Б.П.г.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на готовое лекарственное средство	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{ну}
б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра, такого как запах и вкус или идентификация красителя или вкусовой добавки)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
г) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации			II
д) удаление параметра спецификации, что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства			II
е) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических лекарственных средств)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
ж) обновление досье с целью приведения в соответствие с обновленной общей монографией Европейской фармакопеи или	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA_{ну}

другой фармакопеи, используемой в Грузии, на готовое лекарственное средство(*)			
з) изменение в досье с целью приведения в соответствие с требованиями статьи 2.9.40 «Однородность дозированных единиц» Европейской фармакопеи на замену статьям 2.9.5 «Однородность массы» или 2.9.6 «Однородность содержания»	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II), если только материалы к изменению не были ранее оценены и утверждены при другой процедуре.
2. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, например, появлением новой неквалифицированной примеси; изменением пределов (критериев приемлемости) общего содержания примесей.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.
6. Метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент для контроля биологического действующего вещества.
7. Изменение не должно касаться каких-либо примесей (включая тех, которые оказывают генотоксическое действие) или растворения.
8. Изменение должно касаться обновления критериев приемлемости показателя «Микробиологическая чистота», при условии, что действующие критерии приемлемости показателя «Микробиологическая чистота» соответствуют редакции Европейской фармакопеи, действующей до января 2008 года, не

включают никаких дополнительных специфических видов контроля для определенной лекарственной формы за пределами фармакопейных требований и предложенный вид контроля соответствует гармонизированной монографии фармакопей.

9. Параметр спецификации или предложение для определенной лекарственной формы не должен касаться критического параметра, например такого как: количественное определение; примеси (за исключением определенного растворителя, не используемого в производстве готового лекарственного средства); любая критическая физическая характеристика (твердость или истираемость таблеток без оболочки, размеры и другая характеристика); контроль (испытание), требуемое для определенной лекарственной формы согласно требованиям общих статей фармакопей; любой запрос по выборочному контролю.

10. Предложенный метод контроля (испытания) должен полностью соответствовать таблице 2.9.40.-1 статьи 2.9.40 Европейской фармакопей и не должен включать альтернативное предложение по контролю однородности дозированных единиц с использованием метода определения однородности массы вместо метода определения однородности содержания, если последний указывается в таблице 2.9.40.-1.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций.
3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).
4. Данные контроля качества (анализа) двух промышленных серий (трех промышленных серий для биологических лекарственных средств, если не обосновано другое) готового лекарственного средства по всем параметрам спецификации.
5. Сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум одной опытно-промышленной серии, которая соответствует действующей и предложенной спецификациям (где это применимо). Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.
6. Обоснование/оценка риска, подтверждающее несущественность или устарелость параметра спецификации.

7. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

(*) Не является обязательным уведомление Агентства об изменениях в регистрационном досье на лекарственное средство, которые вносятся для приведения в соответствие с обновленной монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, в случае если регистрационное досье зарегистрированного лекарственного средства содержит ссылку в виде формулировки «в соответствии с действующей редакцией фармакопеи». Данное изменение применимо к случаям, когда регистрационное досье на лекарственное средство не содержит ссылок на обновленную монографию фармакопеи и изменение вносится с целью приведения ссылки на эту монографию.

Б.П.г.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
б) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	4	1	IA
в) существенное изменение или замена биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания), в котором используется биологический реагент, или замена биологического препарата сравнения (стандартного препарата), не указанного в утвержденном протоколе			II
г) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)		1, 2	IB
д) обновление процедуры контроля (испытания) с целью приведения ее в соответствие с обновленной общей монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии	2, 3, 4, 5	1	IA
е) приведение в соответствие с Европейской фармакопеей или другой фармакопеей, используемой в Грузии, и удаление ссылки на устаревший внутренний (in-house) метод контроля (испытания) и его номер (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Условия

1. Должны быть проведены согласно соответствующим руководствам, указанным в части 3 статьи 26 Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного данным постановлением Правительства Грузии, исследования по валидации, демонстрирующие, как минимум, эквивалентность предложенной и действующей процедур контроля (испытания).
2. Не должно быть никаких изменений в пределах (критериях приемлемости) общего содержания примесей; не должны быть выявлены новые невалифицированные примеси.
3. Метод контроля (анализа) должен оставаться тем же (например, изменяется длина колонки или температура, но не тип колонки или метод).
4. Метод контроля (испытания) не должен являться биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим методом или методом, в котором используется биологический реагент (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Действующая процедура контроля (испытания) должна уже иметь ссылку на общую монографию Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, и любые изменения в процедуре контроля (испытания) незначительны по своей природе и не требуют обновления регистрационного досье.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание процедуры контроля (испытания), резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации в отношении примесей (при необходимости).
2. Сравнительные результаты валидации или, если обосновано, сравнительные результаты контроля качества (анализа), которые демонстрируют эквивалентность действующей и предложенной процедур контроля. Это требование не применимо в случае добавления новой процедуры контроля (испытания).

(*) Не является обязательным уведомление Агентства об изменениях в регистрационном досье на лекарственное средство, которые вносятся для приведения в соответствие с обновленной монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, в случае если регистрационное досье зарегистрированного лекарственного средства содержит ссылку в виде формулировки «в соответствии с действующей редакцией фармакопеи».

Б.П.г.3. Изменения, касающиеся введения выпуска в реальном времени или выпуска по параметрам в производстве готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II

Б.П.д. Система упаковка/укупорка

Б.П.д.1. Изменение в первичной упаковке готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) качественного и количественного состава первичной упаковки			
1. твердые лекарственные формы	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. стерильные лекарственные средства и биологические/иммунологические лекарственные средства			II
4. изменение, касающееся снижения степени защиты упаковки, при наличии соответствующих изменений в условиях хранения и/или уменьшении срока годности лекарственного средства			II
б) изменение типа контейнера или добавление нового контейнера(*)			
1. твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. стерильные лекарственные средства и биологические/иммунологические лекарственные средства			II
3. изъятие первичной упаковки, которое не приводит к полному удалению из рынка силы действия или лекарственной формы лекарственного средства	4	1, 8	IA

Условия

1. Изменение должно касаться того же типа упаковки/контейнера (например, замена блистера на блистер) лекарственного средства.
2. Предложенный упаковочный материал должен быть, как минимум, эквивалентен действующему упаковочному материалу в отношении соответствующих свойств.
3. Должны быть начаты исследования стабильности лекарственного средства в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности и оценены соответствующие параметры стабильности, как минимум, двух опытно-промышленных или промышленных серий и на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии удовлетворительные результаты стабильности как минимум за три месяца. Однако если предложенная упаковка является более устойчивой, чем действующая (например, блистер большей толщины), данные стабильности за три месяца могут быть еще недоступны. Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.
4. Оставшийся размер(ы) упаковки (форма выпуска) лекарственного средства должен соответствовать режиму дозирования лекарственного средства и длительности лечения, указанным в краткой характеристике лекарственного средства.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая при необходимости обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

2. Соответствующие данные по новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например для O₂, CO₂, влажности).
3. При необходимости, подтверждение отсутствия взаимодействия между содержимым упаковки и упаковочным материалом (например, отсутствие перенесения компонентов предложенного упаковочного материала к содержимому упаковки и отсутствие потерь компонентов лекарственного средства в упаковке), включая подтверждение, что упаковочный материал соответствует фармакопейным требованиям или законодательству Европейского Союза по пластиковым упаковочным материалам и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.
4. Декларация о том, что требуемые исследования стабильности лекарственного средства начаты в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (с указанием номеров серий лекарственного средства), а также при необходимости декларация о том, что на момент имплементации изменения у владельца торговой лицензии в наличии минимальные требуемые удовлетворительные данные по стабильности и эти данные не указывают на наличие проблемы. Также должны быть представлены гарантии, что исследования будут завершены, и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.
5. Результаты исследований стабильности лекарственного средства, проведенных согласно руководствам ИСН по исследованию стабильности, по соответствующим параметрам стабильности, как минимум, для двух опытно-промышленных или промышленных серий лекарственного средства за, как минимум, три месяца. Также должны быть представлены гарантии, что исследования будут завершены, и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.
6. Сравнительная таблица спецификаций действующей и предложенной первичной упаковки (при необходимости).
7. Образцы новой упаковки/укупорки (при необходимости).

8. Декларация о том, что оставшийся размер(ы) упаковки (форма выпуска) лекарственного средства соответствует режиму дозирования лекарственного средства и длительности лечения, указанным в утвержденной Агентством краткой характеристике лекарственного средства.

(*) Если изменение приводит к новой лекарственной форме, заявитель должен подавать заявку о внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Б.П.д.2. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на первичную упаковку готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) добавление или замена параметра спецификации по результатам исследования безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменение не должно являться следствием какого-либо обязательства, взятого владельцем торговой лицензии при ранее проводимых экспертизах по пересмотру критериев приемлемости, указанных в спецификации (например, при государственной регистрации лекарственного средства или при внесении изменений типа II).
2. Изменение не должно быть следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства.
3. Любое изменение должно быть в ранее утвержденных пределах критериев приемлемости.
4. Процедура контроля (испытания) должна оставаться той же или изменения в процедуре должны быть незначительны.
5. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться:

новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций на первичную упаковку.
3. Детальное описание нового аналитического метода и данные его валидации (где применимо).
4. Данные контроля качества (анализа) двух серий первичной упаковки по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование/оценка риска, подтверждающее несущественность или устарелость параметра спецификации.
6. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.П.д.3. Изменение в процедуре контроля (испытания) первичной упаковки готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	1, 2, 3	1, 2	IA
б) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	5	1	IA

Условия

1. Должны быть проведены согласно соответствующим руководствам, указанным в части 3 статьи 26 Порядка государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядка экспертизы лекарственных средств, утвержденного данным постановлением Правительства Грузии, исследования по

валидации, демонстрирующие, как минимум, эквивалентность предложенной и действующей процедур контроля (испытания).

2. Метод контроля (анализа) должен оставаться тем же (например, изменяется длина колонки или температура, но не тип колонки или метод).

3. Любой новый метод контроля (испытания) не должен являться: новым нестандартным методом или стандартным методом, который используется новым способом.

4. Действующее вещество/готовое лекарственное средство не является биологическим/иммунологическим.

5. Должна быть в наличии утвержденная альтернативная процедура контроля (испытания) параметра спецификации и эта процедура не была утверждена по результатам внесения изменений типа IA/IA_{ну}.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание процедуры контроля (испытания), резюме данных по валидации.

2. Сравнительные результаты валидации или, если обосновано, сравнительные результаты контроля (анализа), которые демонстрируют эквивалентность действующей и новой процедур контроля. Это требование не применимо в случае добавления новой процедуры контроля.

Б.П.д.4. Изменение формы или размеров контейнера или укупорки (первичной упаковки)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) нестерильные лекарственные средства	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
б) изменение формы или размеров основной части упаковочного материала, что может оказывать существенное влияние на доставку, применение, безопасность или стабильность готового лекарственного средства			II
в) стерильные лекарственные средства		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Не должно быть изменений в качественном или количественном составе контейнера (упаковки).
2. Изменение не должно касаться основной части упаковочного материала, что может оказывать влияние на доставку, применение, безопасность или стабильность готового лекарственного средства.
3. В случае изменения в упаковке свободного пространства над лекарственным средством или изменения соотношения поверхность/объем, должны быть начаты исследования стабильности лекарственного средства в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности, а также оценены соответствующие параметры стабильности, как минимум, двух опытно-промышленных серий (трех в случае биологических/иммунологических лекарственных средств) или промышленных серий и у владельца торговой лицензии в наличии результаты стабильности как минимум за три месяца (шесть месяцев в случае биологических/иммунологических лекарственных средств). Владелец торговой лицензии должен гарантировать, что исследования стабильности будут завершены и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание, детальные рисунки и состав упаковки и укупорочного материала, а также при необходимости обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).
2. Образцы новой упаковки/укупорки (при необходимости).
3. Результаты исследований по ревалидации для стерильных лекарственных средств, прошедших конечную стерилизацию, с указанием (где применимо) номеров серий, использованных в исследованиях по ревалидации.

4. В случае изменения в упаковке свободного пространства над лекарственным средством или изменения соотношения поверхность/объем, – декларация о том, что исследования стабильности лекарственного средства начаты в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (с указанием номеров серий), а также, при необходимости, декларация о том, что у владельца торговой лицензии в наличии минимальные требуемые удовлетворительные данные по стабильности как минимум за три месяца (на момент имплементации для изменений типа IА и на момент подачи заявки о внесении изменений – для изменений типа IБ), и эти данные не указывают на наличие проблемы. Владелец торговой лицензии должен представить гарантии того, что исследования стабильности будут завершены, и если при проведении исследований стабильности будут получены результаты, не соответствующие спецификациям, или будет существовать вероятность получения по истечению срока годности лекарственного средства результатов, не соответствующих спецификациям, данные исследований стабильности (с предложенными мерами) будут представлены в Агентство сразу же после получения таких результатов или возникновения вероятности их получения.

Б.П.д.5. Изменение размера упаковки готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) изменение количества единиц (например, таблеток, ампул и прочее) в упаковке			
1. изменение в диапазоне зарегистрированных размеров упаковки	1, 2	1, 3	IА_{ну}
2. изменение вне диапазона зарегистрированных размеров упаковки		1, 2, 3	IБ
б) удаление размера(ов) упаковки	3	1, 2	IА
в) изменение массы/объема наполнения стерильных мультidosных (или моноidosных, частичного использования) парентеральных лекарственных средств, в том числе биологических/иммунологических лекарственных средств(*)			II
г) изменение массы/объема наполнения непарентеральных мультidosных (или моноidosных, частичного использования) лекарственных средств(*)		1, 2, 3	IБ

Условия

1. Новый размер упаковки должен соответствовать дозированию и длительности лечения, указанным в утвержденной Агентством краткой характеристике лекарственного средства.
2. Материал первичной упаковки не должен изменяться.
3. Оставшийся размер упаковки лекарственного средства должен соответствовать режиму дозирования лекарственного средства и длительности лечения, указанным в утвержденном Агентством краткой характеристике лекарственного средства.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая, при необходимости, обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).
 2. Обоснование нового/оставшегося размера упаковки, демонстрирующее, что новый/оставшийся размер упаковки лекарственного средства соответствует режиму дозирования лекарственного средства и длительности лечения, указанным в утвержденной Агентством краткой характеристике лекарственного средства.
 3. Декларация о том, что исследования стабильности лекарственного средства будут проведены в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности, если изменение может привести к изменению параметров стабильности лекарственного средства. Данные по исследованиям стабильности подаются в Агентство только при получении результатов, не соответствующих спецификациям (с предложенными мерами).
-

(*) При любом изменении в силе действия лекарственного средства владельцем торговой лицензии должна подаваться заявка о внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Б.П.д.6. Изменение какой-либо части материала первичной упаковки, не контактирующей с готовым лекарственным средством (например, цвет крышечек с контролем первого открытия (flip-off), цвет кодовых колец на ампулах, изменение	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
---	---	---	----------------------

контейнера для иглы (разные виды пластика))			
а) изменение, влияющее на информацию на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)	1	1	IA_{нп}
б) изменение, не влияющее на информацию на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)	1	1	IA

Условия

1. Изменение не должно касаться части упаковочного материала, который может оказывать влияние на доставку, применение, безопасность или стабильность готового лекарственного средства.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая, при необходимости, обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

Б.П.д.7. Изменение поставщика компонентов упаковки или медицинских изделий (если указано в регистрационном досье)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) исключение поставщика	1	1	IA
б) замена или добавление поставщика	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
в) какое-либо изменение в поставщиках спейсеров для дозированных ингаляторов			II

Условия

1. Не должны быть удалены компоненты упаковки или медицинское изделие.

2. Не должны изменяться качественный и количественный состав компонентов упаковки/медицинского изделия и проектные спецификации.
3. Спецификации и методы контроля качества должны быть как, минимум, эквивалентны.
4. Метод и условия стерилизации должны оставаться теми же (если применимо).

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
2. Для медицинских изделий к лекарственному средству – подтверждение соответствия медицинских изделий основным требованиям согласно Закону Грузии «О медицинских изделиях» (подтверждение маркировки медицинского изделия знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии).
3. Сравнительная таблица действующих и новых спецификаций компонентов упаковки или медицинских изделий, при необходимости.

Б.П.е) Стабильность

Б.П.е.1. Изменение срока годности или условий хранения готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) уменьшение срока годности готового лекарственного средства			
1. для упаковки лекарственного средства, в которой лекарственное средство размещается на рынке	1	1, 2, 3	IA _{ну}
2. после первого открытия упаковки	1	1, 2, 3	IA _{ну}
3. после разведения или растворения	1	1, 2, 3	IA _{ну}
б) увеличение срока годности готового лекарственного средства			
1. для упаковки лекарственного средства, в которой лекарственное средство размещается на рынке (подтверждается данными исследований в реальном времени)		1, 2, 3	IB

2. после первого открытия упаковки (подтверждается данными исследований в реальном времени)		1, 2, 3	ИБ
3. после разведения или растворения (подтверждается данными исследований в реальном времени)		1, 2, 3	ИБ
4. увеличение срока годности, основанное на экстраполяции данных исследований стабильности, проведенных не в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности (*)			II
5. увеличение срока годности биологического/иммунологического лекарственного средства, если исследования стабильности проводились по протоколу исследования стабильности, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство		1, 2, 3	ИБ
в) изменение условий хранения биологического лекарственного средства, если исследования стабильности проводились не по протоколу исследования стабильности, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство			II
г) изменение условий хранения готового лекарственного средства или лекарственного средства после разведения/растворения		1, 2, 3	ИБ
д) изменение в протоколе исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	1, 2	1, 4	IA

Условия

1. Изменение не должно являться следствием непредвиденных случаев, возникающих в процессе производства, или в виду проблем со стабильностью.
2. Изменение не должно касаться расширения критериев приемлемости контролируемых параметров, исключения параметра стабильности или уменьшения частоты контроля.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, которые должны содержать результаты исследований стабильности в реальном времени (на весь срок годности), проведенные согласно соответствующим руководствам ИСН по исследованию стабильности как минимум для двух опытно-промышленных^(**) серий готового лекарственного средства в зарегистрированной упаковке и/или (если применимо) после первого открытия упаковки или разведения/растворения лекарственного средства. Результаты исследований стабильности должны также содержать результаты соответствующих микробиологических исследований (если применимо).
2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).
3. Копия действующей спецификации на готовое лекарственное средство по истечению срока годности и, где применимо, спецификаций на лекарственное средство после разведения/растворения лекарственного средства или первого открытия упаковки.
4. Обоснование владельцем торговой лицензии предложенного(ых) изменения(й).

(*) Экстраполяция не применима для биологических/иммунологических лекарственных средств.

(**) Опытно-промышленная серия может быть приемлема, при условии предоставления обязательства владельца торговой лицензии подтвердить срок годности лекарственного средства на промышленной серии лекарственного средства.

Б.П.ж) Проектное пространство и пострегистрационный протокол управления изменениями

Б.П.ж.1. Введение нового проектного пространства или расширение представленного в регистрационном досье на лекарственное средство проектного пространства для готового лекарственного средства, касающегося:	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) одной или более единицы операции производственного процесса готового		1, 2, 3	II

лекарственного средства, включая контроля в процессе производства и/или процедур контроля (испытания)			
б) процедур контроля (испытания) вспомогательных веществ/промежуточных продуктов и/или готового лекарственного средства		1, 2, 3	II

Документы

1. Результаты исследований по разработке лекарственного средства, производственного процесса (включая оценку риска и многомерные исследования, при необходимости), демонстрирующие, что было достигнуто функциональное взаимодействие свойств материала и параметров процесса, которые могут влиять на критические характеристики качества готового лекарственного средства.
2. Описание проектного пространства в виде таблицы, включая переменные (свойства материала и параметры процесса, при необходимости) и их предложенные диапазоны.
3. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

Б.П.ж.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями для готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1, 2, 3	II

Документы

1. Детальное описание предложенного изменения.
2. Протокол управления изменениями для готового лекарственного средства.
3. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

Б.П.ж.3. Исключение из регистрационного досье на лекарственное средство протокола управления изменениями для готового лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения

	1	1, 2	IA_{Hy}
--	----------	-------------	------------------------

Условия

1. Исключение протокола управления изменениями для готового лекарственного средства не должно быть обусловлено непредвиденными случаями или результатами контроля качества (испытаний), которые выходят за пределы спецификаций, возникающими при имплементации изменения(й), описанного(ых) в протоколе управления изменениями, и не должно оказывать какого-либо влияния на уже имеющуюся в регистрационном досье на лекарственное средство информацию.

Документы

1. Обоснование предложенного исключения протокола управления изменениями для готового лекарственного средства.

2. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

Б.П.ж.4. Изменения в протоколе управления изменениями, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) существенные изменения в протоколе управления изменениями			II
б) несущественные изменения в протоколе управления изменениями, не изменяющие стратегию, которая определена в протоколе		1	IB

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что любое изменение должно находиться в пределах действующих критериев приемлемости. Также предоставляется декларация о том, что для биологических/иммунологических лекарственных средств оценка сравнимости не требуется.

Б.П.ж.5. Введение (имплементация) изменений, предусмотренных протоколом управления изменениями, представленным в регистрационном досье на лекарственное средство	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
---	---	---	----------------------

а) введение (имплементация) изменения не требует никаких дополнительных сопроводительных данных	1	1, 2, 4	IA_{ну}
б) введение (имплементация) изменения требует дополнительных сопроводительных данных		1, 2, 3, 4	ИБ
в) введение (имплементация) изменения для биологического/иммунологического лекарственного средства		1, 2, 3, 4, 5	ИБ

Условия

1. Предложенное изменение должно быть выполнено в полном соответствии с протоколом управления изменениями, представленным в регистрационном досье на лекарственное средство, и требует немедленного уведомления после имплементации изменения.

Документы

1. Ссылка на протокол управления изменениями.
2. Декларация о том, что изменение соответствует протоколу управления изменениями, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство, и что результаты исследования соответствуют критериям приемлемости, указанным в протоколе управления изменениями. Также предоставляется декларация о том, что для биологических/иммунологических лекарственных средств оценка сравнимости не требуется.
3. Результаты исследований, проведенных согласно протоколу управления изменениями, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство.
4. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
5. Копии действующих спецификаций на готовое лекарственное средство.

Б.П.3) Безопасность инородных (посторонних) агентов

Б.П.3.1. Обновление информации раздела регистрационного досье «Оценка безопасности инородных (посторонних) агентов» (раздел 3.2.А.2)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
---	---	---	----------------------

а) исследования, связанные со стадиями производственного процесса, которые проводились впервые касательно одного или более инородных (посторонних) агентов			II
б) замена устаревших исследований, связанных со стадиями производственного процесса и инородными (посторонними) агентами, о которых уже указывалось в регистрационном досье			
1. с изменением (модификацией) оценки риска			II
2. без изменения (модификации) оценки риска		1, 2, 3	IB

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая введение новых исследований по изучению способности стадии производственного процесса инактивировать/уменьшить инородные (посторонние) агенты.

2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку риска.

3. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку) (при необходимости).

Б.ИИ. СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ/СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ГУБЧАТОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ/МОНОГРАФИИ

Б.ИИ.1. Предоставление нового или обновленного сертификата соответствия Европейской фармакопее или удаление сертификата соответствия Европейской фармакопее: для действующего вещества; для исходного материала/реагента/промежуточного	Условия, которые должны быть выполне ны	Докумен ты, которые должны представ лены	Тип измене ния
--	--	---	-------------------------------

продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества;			
для вспомогательного вещества			
а) сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи			
1. новый сертификат от действующего производителя	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{ну}
2. обновленный сертификат от действующего производителя	1, 2, 3, 4, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. новый сертификат от нового производителя (замена или введение)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{ну}
4. удаление сертификатов (в случае мультиплетного сертификата на материал)	8	3	IA
5. новый сертификат на нестерильное действующее вещество, используемое в производстве стерильного лекарственного средства, когда вода используется на последних стадиях синтеза и материал не свободен от эндотоксинов		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
б) сертификат соответствия действующего вещества/исходного материала/реагента/ промежуточного продукта или вспомогательного вещества Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии			
1. новый сертификат на действующее вещество от нового или действующего производителя	3, 5, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA_{ну}
2. новый сертификат на исходный материал/реагент/промежуточный продукт или вспомогательное вещество от нового или действующего производителя	3, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. обновленный сертификат от действующего производителя	7	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. удаление сертификатов (в случае мультиплетного сертификата на материал)	8	3	IA
5. новый/обновленный сертификат от действующего/нового производителя, использующего материалы			II

человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка риска в отношении потенциальной контаминации инородными (посторонними) агентами			
--	--	--	--

Условия

1. Спецификации при выпуске и по истечению срока годности готового лекарственного средства не должны изменяться.
2. Должны оставаться неизменными (кроме случаев, когда происходит сужение критериев приемлемости) дополнительные (к Европейской фармакопее) спецификации в отношении примесей (за исключением остаточных растворителей, при условии их соответствия требованиям ИСН) и специфические требования в отношении продукта (например, профили размеров частиц, полиморфная форма) (если применимо).
3. Производственный процесс действующего вещества, исходного материала/реагента/промежуточного продукта не должен включать использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка данных вирусной безопасности.
4. Непосредственно перед использованием действующего вещества должен проводиться его контроль качества (анализ) в случаях, если период повторного контроля качества (анализа) действующего вещества не включен в сертификат соответствия Европейской фармакопее или если данные по периоду повторного контроля качества (анализа) действующего вещества не представлены в регистрационном досье на лекарственное средство.
5. Действующее вещество/исходный материал/реагент/промежуточный продукт/вспомогательное вещество не являются стерильными.
6. Для растительных действующих веществ: способ производства, физическая форма, экстрагент и соотношение растительная субстанция/растительный препарат не должны изменяться.
7. Если в производстве лекарственного средства для парентерального применения используется желатин животного происхождения (полученный из костей), владелец торговой лицензии должен гарантировать, что он производится только согласно соответствующим требованиям страны происхождения.
8. Для вещества должен оставаться как минимум один его производитель, содержащийся в регистрационном досье на лекарственное средство.

9. Если нестерильное действующее вещество используется в производстве стерильного лекарственного средства, то согласно сертификату соответствия Европейской фармакопеи вода не должна использоваться на последних стадиях синтеза или, если вода используется, - действующее вещество не должно содержать бактериальные эндотоксины.

Документы

1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской фармакопеи.
2. В случае добавления производственного участка – заявка о внесении изменений, четко идентифицирующая действующего и предложенного производителей, как указано в пункте 2.5 заявки о государственной регистрации лекарственного средства, форма которой приведена в приложениях 1-3 к данному Порядку.
3. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.
4. Документ, в котором представлена информация о каких-либо материалах, подлежащих оценке согласно Руководству по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств, применяемых для человека и в ветеринарии, принятому Европейской Комиссией, включая материалы, используемые в производстве действующего вещества/вспомогательного вещества (если применимо). Для каждого материала информация должна включать следующее: наименование производителя, виды и ткани животных, из которых получен материал, страна происхождения животного сырья и его использование.
5. Если применимо для действующего вещества – декларация уполномоченного лица (QP) каждого указанного в заявке владельца разрешения на производство, использующего действующее вещество в качестве исходного материала, и декларация уполномоченного лица (QP) каждого владельца разрешения на производство, указанного в заявке, как ответственный за выпуск серии. Эти декларации должны констатировать, что указанный в заявке производитель(и) действующего вещества работает согласно требованиям правил GMP API. Единая декларация может быть приемлема в случаях, указанных в примечании к изменению Б.П.б.1. Поскольку любые изменения (обновления) в сертификаты на действующее вещество и промежуточные продукты связаны, производство промежуточных продуктов также требует декларации уполномоченного лица (QP) в том случае, если по сравнению с предыдущим сертификатом соответствия Европейской фармакопее существуют изменения в списке производственных участков.

6. Подтверждение соответствия воды, используемой на последних стадиях синтеза действующего вещества, соответствующим требованиям к качеству воды фармацевтического качества.

Б.Ш.2. Изменение, связанное с приведением в соответствие с Европейской фармакопеей или другой фармакопеей, используемой в Грузии(*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) изменение в спецификации(ях) вещества, ранее не указанного в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, с целью приведения в соответствие с такой фармакопеей			
1. действующее вещество	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA_{нy}
2. вспомогательное вещество/исходный материал для действующего вещества	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
б) изменение, связанное с приведением в соответствие с обновленной монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) изменение в спецификациях, связанное с заменой требований фармакопеи, используемой в Грузии, на требования Европейской фармакопеи	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Условия

1. Изменение должно вноситься исключительно для приведения в соответствие с требованиями Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии. Все тесты (испытания), указанные в спецификации, после внесения изменения должны соответствовать фармакопейным стандартам, за исключением каких-либо дополнительных тестов (испытаний).

2. Указанные в спецификации дополнительные к фармакопейным требования в отношении специфических свойств продукта (например, профили размеров частиц, полиморфная форма, или, к примеру, биоисследования, агрегаты) не должны изменяться.

3. Не должно быть существенных изменений в качественном и количественном составе (профиле) примесей (кроме случаев сужения критериев приемлемости, указанных в спецификации).

4. Дополнительная валидация нового или измененного фармакопейного метода не требуется.

5. Для растительных действующих веществ: способ производства, физическая форма, экстрагент и соотношение растительная субстанция/растительный препарат не должны изменяться.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье.

2. Сравнительная таблица действующих и предложенных спецификаций.

3. Данные контроля качества (анализа) (в виде сравнительной таблицы) двух промышленных серий соответствующего вещества по всем параметрам предложенной спецификации и, если применимо, сравнительные данные профиля растворимости готового лекарственного средства как минимум одной опытно-промышленной серии. Для растительных лекарственных средств могут быть приемлемы сравнительные данные по распадаемости.

4. Данные, демонстрирующие пригодность монографии для контроля вещества, например сравнение потенциальных примесей с указанными в примечании к монографии.

(*) Не является обязательным уведомление Агентства об изменениях в регистрационном досье на лекарственное средство, которые вносятся для приведения в соответствие с обновленной монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, в случае если регистрационное досье зарегистрированного лекарственного средства содержит ссылку в виде формулировки «в соответствии с действующей редакцией фармакопеи».

Б.IV. МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ

Б.IV.1. Изменение медицинского изделия, предназначенного для измерения дозы или введения лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) добавление или замена медицинского изделия, не являющегося неотъемлемой частью первичной упаковки лекарственного средства			
1. медицинское изделие с маркировкой знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 4	IA_{ну}

2. спейсер для дозированных ингаляторов или другое медицинское изделие, которое может оказывать существенное влияние на доставку действующего вещества лекарственного средства (например, небулайзер)			II
б) исключение медицинского изделия	4	1, 5	IA_{ну}
в) добавление или замена медицинского изделия, являющегося неотъемлемой частью первичной упаковки(*)			II

Условия

1. Предложенное медицинское изделие для измерения или введения дозы должно точно давать необходимую дозу лекарственного средства согласно утвержденного в краткой характеристике дозирования лекарственного средства. Результаты исследований по предоставлению точной необходимой дозы лекарственного средства должны быть в наличии.
2. Новое медицинское изделие должно быть совместимо с лекарственным средством.
3. Изменение не должно приводить к существенным изменениям в информации на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки).
4. Лекарственное средство, как и раньше, может быть точно введено.
5. Медицинское изделие не должно использоваться в качестве растворителя к лекарственному средству.
6. Если медицинское изделие имеет функцию дозирования, маркировка знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии должна включать и функцию дозирования.

Документы

1. Изменения в соответствующие разделы регистрационного досье, включая описание, детальные рисунки и состав материала медицинского изделия, информацию о поставщике (при необходимости), а также при необходимости обновленную информацию на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества

лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

2. Подтверждение соответствия медицинского изделия основным требованиям согласно Закону Грузии «О медицинских изделиях» (подтверждение маркировки медицинского изделия знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии).

3. Данные, подтверждающие правильность, точность введения лекарственного средства с помощью медицинского изделия и его совместимость с лекарственным средством.

4. Образцы лекарственного средства, содержащего новое медицинское изделие (при необходимости).

5. Обоснование исключения из упаковки с лекарственным средством медицинского изделия.

(*) Если изменение приводит к новой лекарственной форме, заявитель должен подавать заявку о внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

Б.V. ДРУГИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Б.V.a) ПМФ/ВАМФ (мастер файл на плазму/мастер-файл на вакцинный антиген)

Б.V.a.1. Включение нового, обновленного или измененного ПМФ в регистрационное досье на лекарственное средство (процедура 2-го этапа для ПМФ)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) первичное включение нового ПМФ, влияющего на свойства готового лекарственного средства			П
б) первичное включение нового ПМФ, не влияющего на свойства готового лекарственного средства		1, 2, 3, 4	ИБ
в) включение обновленного/измененного ПМФ, если изменения влияют на свойства готового лекарственного средства		1, 2, 3, 4	ИБ
г) включение обновленного/измененного ПМФ, если изменения не влияют на свойства готового лекарственного средства	1	1, 2, 3, 4	IA_{HY}

Условия

1. Обновленный или измененный ПМФ получил сертификат соответствия европейскому законодательству или законодательству Грузии.

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что сертификат на ПМФ и отчет компетентного органа о проведенной оценке ПМФ полностью применимы к зарегистрированному лекарственному средству, а владелец ПМФ предоставил сертификат на ПМФ, отчет о проведенной оценке ПМФ и сам ПМФ владельцу торговой лицензии (в случае, когда владелец торговой лицензии не является владельцем ПМФ); сертификат на ПМФ и отчет о проведенной оценке ПМФ заменяют предыдущую документацию на ПМФ для данной торговой лицензии на лекарственное средство.

2. Сертификат на ПМФ и отчет компетентного органа о проведенной оценке ПМФ.

3. Экспертное заключение с описанием всех изменений, внесенных в сертифицированный ПМФ, и оценкой потенциального влияния изменений на готовое лекарственное средство, включая оценку специфических для лекарственного средства рисков.

4. Заявка о внесении изменений должна четко идентифицировать действующий и новый сертификат на ПМФ (номер кода) в регистрационном досье на лекарственное средство. При необходимости, заявка о внесении изменений должна содержать точную информацию обо всех других ПМФ, имеющих отношение к лекарственному средству, даже если они не являются предметом заявки о внесении изменений.

Б.V.a.2. Включение нового, обновленного или измененного ВАМФ в регистрационное досье на лекарственное средство (процедура 2-го этапа для ВАМФ)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) первичное включение нового ВАМФ			П
б) включение обновленного/измененного ВАМФ, если изменения влияют на свойства готового лекарственного средства		1, 2, 3, 4	ИБ
в) включение обновленного/измененного ВАМФ, если изменения не влияют на свойства готового лекарственного средства	1	1, 2, 3, 4	IA_{HY}

Условия

1. Обновленный или измененный ВАМФ получил сертификат соответствия европейскому законодательству или законодательству Грузии.

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что сертификат на ВАМФ и отчет компетентного органа о проведенной оценке ВАМФ полностью применимы к зарегистрированному лекарственному средству, а владелец ВАМФ предоставил сертификат на ВАМФ, отчет о проведенной оценке ВАМФ и сам ВАМФ владельцу торговой лицензии (в случае, когда владелец торговой лицензии не является владельцем ВАМФ); сертификат на ВАМФ и отчет о проведенной оценке ВАМФ заменяют предыдущую документацию на ВАМФ для данной торговой лицензии на лекарственное средство.

2. Сертификат на ВАМФ и отчет компетентного органа о проведенной оценке ВАМФ.

3. Экспертное заключение с описанием всех изменений, внесенных в сертифицированный ВАМФ, и оценкой потенциального влияния изменений на готовое лекарственное средство, включая оценку специфических для лекарственного средства рисков.

4. Заявка о внесении изменений должна четко идентифицировать действующий и новый сертификат на ВАМФ (номер кода) в регистрационном досье на лекарственное средство. При необходимости, заявка о внесении изменений должна содержать точную информацию обо всех других ВАМФ, имеющих отношение к лекарственному средству, даже если они не являются предметом заявки о внесении изменений.

В. ИЗМЕНЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ БЕЗОПАСНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ, ФАРМАКОНАДЗОРА

В.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В.1.1. Изменение(я) в краткой характеристике лекарственного средства, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше (по решению Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) лекарственное средство является предметом решения Агентства или	1	1, 2, 3	IA _{ну}

компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство			
б) лекарственное средство не является предметом решения Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, но изменение вводится во исполнение принятого компетентным органом решения и не требует предоставления от владельца торговой лицензии новых дополнительных данных	1	1, 2, 3	ИБ
в) лекарственное средство не является предметом решения Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, но изменение вводится во исполнение принятого компетентным органом решения и требует предоставления от владельца торговой лицензии новых дополнительных данных		1, 3	II

Условия

1. Изменение должно вноситься по решению Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, и не требует предоставления дополнительной информации и/или дальнейшей оценки данных, касающихся лекарственного средства.

Документы

1. Ссылка на соответствующее решение Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство (если применимо).
2. Декларация владельца торговой лицензии о том, что предложенная краткая характеристика лекарственного средства, текст маркировки упаковки и аннотация-вкладыш соответствуют разделам, которые прилагаются к решению Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство (если применимо).
3. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

В.І.2. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше генерического/гибридного/биоподобного лекарственного средства после внесения такого же изменения для референтного лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) изменение(я) не требует(ют) предоставления владельцем торговой лицензии новых дополнительных данных		1, 2	ІБ
б) изменение(я) требует(ют) обоснования новыми дополнительными данными, представленными владельцем торговой лицензии (например, данные по сравнимости)			ІІ

Документы

1. Запрос Агентства и/или компетентного органа другой страны о необходимости внесения изменения(й) (если применимо).

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки на упаковке лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

В.І.3. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше лекарственного средства на основании оценки периодически обновляемого отчета по безопасности или данных пострегистрационных исследований безопасности лекарственного средства, или как результат оценки отчета исследований, проведенных на детях	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) изменение согласовано с Агентством или компетентным органом страны, где зарегистрировано лекарственное средство	1	1, 2	ІА_{ну}
б) изменение(я) требует(ют) обоснования новыми дополнительными данными,			ІІ

представленными владельцем торговой лицензии			
---	--	--	--

Условия

1. Изменение должно вноситься по решению Агентства или компетентного органа страны, где зарегистрировано лекарственное средство, и не требует предоставления дополнительной информации и/или дальнейшей оценки данных, касающихся лекарственного средства.

Документы

1. Ссылка на соответствующее решение/оценку Агентства или компетентного органа страны, где зарегистрировано лекарственное средство.

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки на упаковке лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

В.І.4. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше лекарственного средства в связи с новыми данными по качеству, доклиническими, клиническими данными или данными по фармаконадзору(*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II

(*) Это изменение не применяется, если новые данные были представлены при внесении изменений В.І.13. В таком случае изменение(я) в краткую характеристику, текст маркировки упаковки и/или аннотацию-вкладыш лекарственного средства вносятся в рамках изменения В.І.13.

В.І.5. Изменение, касающееся отпуска лекарственного средства	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) генерического/гибридного/биоподобного лекарственного средства после внесения		1, 2	ІБ

изменения, касающегося отпуска референтного лекарственного средства			
б) все другие изменения в отношении отпуска лекарственного средства			II

Документы

1. Подтверждение изменения категории отпуска референтного лекарственного средства (например, ссылка на соответствующее решение Европейской Комиссии).

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

В.І.6. Изменение(я) в терапевтическом(их) показании(ях)(*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) изменение терапевтического показания или добавление нового терапевтического показания			II
б) исключение терапевтического показания			ІБ

(*) если изменение вносится по решению Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, или – в случае генерических/гибридных/биоподобных лекарственных средств – в связи с внесением такого же изменения в регистрационное досье на референтное лекарственное средство, должны применяться соответственно пункты В.І.1 и В.І.2.

В.І.7. Удаление (*):	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) лекарственной формы		1, 2	ІБ
б) силы действия		1, 2	ІБ

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что оставшиеся формы выпуска лекарственного средства соответствуют режиму дозирования лекарственного средства и длительности лечения, указанным в краткой характеристике лекарственного средства.

2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку; изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 10 к данному Порядку).

(*) Если удаляемая лекарственная форма или сила действия лекарственного средства является предметом отдельной торговой лицензии, которая не содержит другие лекарственные формы или силы действия данного лекарственного средства, для ее удаления владелец торговой лицензии обращается в Агентство с просьбой аннулировать действие торговой лицензии. При этом заявка о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство не подается.

В.І.8. Введение или изменение краткого описания (резюме) системы фармаконадзора для лекарственных средств(*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) введение краткого описания (резюме) системы фармаконадзора, изменение квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, (включая контактные данные) и/или изменение местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора		1, 2	ІА_{ну}

Документы

1. Краткая характеристика (резюме) системы фармаконадзора, или обновления соответствующих ее элементов (при необходимости):

- подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор, а также подписанная заявителем декларация о наличии у него всех ресурсов, необходимых для выполнения обязанностей по фармаконадзору за

лекарственными средствами в Грузии, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах»;
 контактные данные квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор в Грузии;
 - местонахождение мастер-файла системы фармаконадзора

2. Мастер-файл системы фармаконадзора (при наличии).

(*) Это изменение касается введения мастер-файла системы фармаконадзора, независимо от того содержит регистрационное досье на лекарственное средство детальное описание системы фармаконадзора или нет.

В.І.9. Изменение(я) в существующую систему фармаконадзора, как описано в детальном описании системы фармаконадзора (*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) изменение квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, и/или его контактных данных и/или процедуры поддержки системы фармаконадзора	1	1	ІА_{ну}
б) изменение(я) в базе данных по безопасности и/или основных контрактных соглашений для выполнения обязательств по фармаконадзору, и/или изменения участка осуществления деятельности по фармаконадзору	1, 2, 3	1	ІА_{ну}
в) другое изменение(я) в детальном описании системы фармаконадзора, не влияющее на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение размещения основного места хранения/архива, административные изменения)	1	1	ІА
г) изменение(я) в детальном описании системы фармаконадзора после оценки того же детального описания системы фармаконадзора в отношении другого лекарственного средства того же владельца торговой лицензии(**)	4	1, 2	ІА_{ну}

Условия

1. Система фармаконадзора не должна изменяться.

2. Система базы данных по безопасности должна быть отвалидирована (если применимо).
3. Перенесение данных с других систем баз данных было отвалидировано (если применимо).
4. Такие же изменения в детальном описании системы фармаконадзора должны вводиться для всех лекарственных средств того же владельца торговой лицензии (такая же конечная версия детального описания системы фармаконадзора).

Документы

1. Последняя версия детального описания системы фармаконадзора и, если применимо, последняя версия специального дополнения в отношении лекарственного средства, которые должны включать в случае изменений квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор:

- а) резюме нового квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор;
- б) новая декларация владельца торговой лицензии и квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, об их наличии и о ресурсах (способах) уведомления о побочных реакциях, подписанная новым квалифицированным лицом, ответственным за фармаконадзор, и владельцем торговой лицензии, и отображающая любые другие следующие изменения, например организационной схемы.

Если квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор и/или его контактные данные не включены в детальное описание системы фармаконадзора или детальное описание системы фармаконадзора не существует, предоставление пересмотренной версии детальное описание системы фармаконадзора не требуется и владельцем торговой лицензии подается только заявка о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

2. Ссылка на заявку (процедуру внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство) и лекарственное средство, для которого было внесено изменение(я).

(*) Касается изменений к существующей системе фармаконадзора лекарственных средств, для которой еще не введен мастер-файл системы фармаконадзора.

(**) Оценка детальное описание системы фармаконадзора, представленного как часть новой заявки о государственной регистрации лекарственного средства/заявки о внесении изменения, которое приводит к расширению торговой лицензии на лекарственное средство/заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, может привести к необходимости внесения других изменений в детальное описание системы фармаконадзора по требованию Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство. В этом случае то(те) же изменение(я)

может быть введено(ы) в детальное описание системы фармаконадзора для других торговых лицензий на лекарственные средства того же владельца торговой лицензии путем группировки этих изменений типа IА_{ну} в одной заявке.

В.І.10. Изменение частоты и/или даты подачи периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств(*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	IА_{ну}

Условия

1. Изменение частоты и/или даты подачи периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства должно быть согласовано с компетентным органом.

Документы

1. Ссылка на согласование компетентным органом изменения частоты и/или даты подачи периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства.
2. Пересмотренная частота и/или дата подачи периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства.

(*) Это изменение применимо только в случаях, когда периодичность предоставления периодически обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства, указанная в торговой лицензии, отличается от периодичности предоставления отчетов по безопасности, установленной законодательством Грузии, а также в случаях, когда требуется предоставление такого отчета.

В.І.11. Введение или изменение(я) обязательств и условий выдачи торговой лицензии, включая план управления рисками	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) введение текста, согласованного с Агентством	1	1, 2	IА_{ну}
б) введение изменения(й), требующего(их) дальнейшего обоснования новыми дополнительными данными от владельца торговой лицензии, когда требуется существенная оценка Агентством (*)			II

Условия

1. Изменение должно вводить действие по требованию Агентства, и не требует предоставления дополнительной информации и/или дальнейшей оценки данных, касающихся лекарственного средства.

Документы

1. Ссылка на соответствующее решение Агентства.
2. Обновление соответствующего раздела регистрационного досье.

(*) Введение плана управления рисками по решению Агентства всегда требует проведения существенной оценки.

В.І.12. Включение или удаление символа в виде черного треугольника и дополнительной информации о том, что лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности (*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1, 2	ІА_{ну}

Условия

1. Лекарственное средство включено или исключено из перечня лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу, утвержденного приказом Агентства.

Документы

1. Ссылка на перечень лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу, утвержденный приказом Агентства.
2. Обновленная информация на лекарственное средство (краткая характеристика лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 4 к данному Порядку; проект аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство, отвечающий требованиям, утвержденным приказом Министра; текст маркировки упаковки лекарственного средства по форме, приведенной в приложении 5 к данному Порядку).

(*) Это изменение применяется в случаях, когда включение или удаление символа в виде черного треугольника и дополнительной информации о том, что лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его

безопасности, не является частью другой процедуры (например, процедуры перерегистрации лекарственного средства или внесения изменения, которое приводит к изменению информации на лекарственное средство).

В.І.13. Другие изменения, не описанные в данном приложении, которые включают предоставление результатов исследований в Агентство (*)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II

(*) В случаях, когда экспертиза Агентством предоставленных документов и данных приводит к изменению(ям) в краткой характеристике лекарственного средства, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше, соответствующие изменения в эти документы являются частью данного изменения.

Это изменение не применяется к изменениям, которые могут рассматриваться как изменения типа ІВ согласно любого пункта данного приложения.

Г. ПМФ/ВАМФ (мастер файл на плазму/мастер-файл на вакцинный антиген)

Г.1. Изменение наименования и/или адреса владельца сертификата на ВАМФ	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1	ІА_{ну}

Условия

1. Владелец сертификата на ВАМФ должно оставаться то же юридическое лицо, или филиал (представительство) иностранного юридического лица, или индивидуальный предприниматель.

Документы

1. Документ соответствующего компетентного органа (например, Торговой палаты), в котором указано новое наименование и/или новый адрес владельца сертификата на ВАМФ.

Г.2. Изменение наименования и/или адреса владельца сертификата на ПМФ	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения

	выполне ны	представ лены	
	1	1	IA_{ну}

Условия

1. Владельцем сертификата на ПМФ должно оставаться то же юридическое лицо, или филиал (представительство) иностранного юридического лица, или индивидуальный предприниматель.

Документы

1. Документ соответствующего компетентного органа (например, Торговой палаты), в котором указано новое наименование и/или новый адрес владельца сертификата на ПМФ.

Г.3. Изменение или передача собственности на ПМФ от действующего владельца ПМФ новому владельцу (другому юридическому лицу)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{ну}

Документы

1. Документ, содержащий наименование и адрес действующего владельца ПМФ, а также наименование и адрес лица, которому будет передан ПМФ, вместе с предложенной датой имплементации – подписанный действующим владельцем и тем, кому будет передан ПМФ (далее – стороны).

2. Копия последней страницы сертификата на ПМФ.

3. Подтверждение учреждения нового владельца ПМФ (выписка из торгового (коммерческого) реестра, его перевод на английский и грузинский язык), подписанное сторонами.

4. Подтверждение передачи новому владельцу ПМФ полной документации ПМФ с момента первичной сертификации ПМФ – подписанное сторонами.

5. Доверенность, содержащая контактные данные лица, ответственного за представление интересов владельца ПМФ в Агентстве, подписанная новым владельцем ПМФ.

6. Письмо-соглашение о выполнении всех обязательств, которые остались не выполненными предыдущим владельцем ПМФ (при наличии таковых), подписанное новым владельцем ПМФ.

Г.4. Изменение наименования и/или адреса учреждения (центра) службы крови, включая центра сбора крови/плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1, 2	1, 2, 3	IA

Условия

1. Учреждение (центр) службы крови должен оставаться тем же юридическим лицом.
2. Изменение должно являться административным изменением (например, слияние, передача полномочий); изменение наименования учреждения (центра) службы крови/центра сбора крови/плазмы при условии, что само учреждение (центр) службы крови осталось тем же.

Документы

1. Декларация о том, что изменение не приводит к изменению системы качества в учреждении (центре) службы крови.
2. Декларация о том, что отсутствуют изменения в списке центров сбора крови/плазмы.
3. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.5. Замена или добавление центра сбора крови/плазмы в рамках учреждения (центра) службы крови, уже включенного в ПМФ	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1, 2, 3	IB

Документы

1. Эпидемиологические данные по вирусным маркерам, относящиеся к центру сбора крови/плазмы, за последние 3 года. Для только открытых центров или если данные еще не доступны – декларация владельца торговой лицензии о

том, что эпидемиологические данные будут представлены при следующем ежегодном их обновлении.

2. Декларация владельца торговой лицензии о том, что центр работает в тех же условиях, что и другие центры учреждения (центра) службы крови, согласно контракту между учреждением (центром) службы крови и владельцем ПМФ.

3. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.6. Удаление или изменение статуса (функционирующий/не функционирующий) учреждения(й)/центра(ов) по сбору крови/плазмы или тестированию донаций и пулов плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
	1, 2	1	IA

Условия

1. Удаление или изменение статуса не должно быть связано с несоблюдением правил GMP.

2. Учреждение(я)/центр(ы) должны соответствовать требованиям законодательства в отношении проверок (инспекций) в случае изменения статуса с не функционирующего на функционирующий.

Документы

1. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.7. Добавление нового учреждения (центра) службы крови для сбора крови/плазмы, не включенного в ПМФ	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
			II

Г.8. Замена или добавление центра крови для тестирования донаций и/или пулов плазмы в рамках учреждения (центра) службы крови, уже включенного в ПМФ			
		1, 2	IB

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что тестирование донаций и/или пулов плазмы проводится центром крови согласно тем же стандартным операционным процедурам и/или методам контроля, которые действуют в учреждении (центре) службы крови.

2. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.9. Добавление нового учреждения (центра) службы крови для тестирования донаций и/или пулов плазмы, не включенного в ПМФ	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			П
Г.10. Замена или добавление нового учреждения (центра) службы крови или центра(ов) крови для хранения плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1, 2	ИБ

Документы

1. Декларация владельца торговой лицензии о том, что хранение плазмы осуществляется согласно тем же стандартным операционным процедурам, которые действуют в учреждении (центре) службы крови.

2. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.11. Удаление учреждения (центра) службы крови или центра(ов) крови для хранения плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1	IA

Условия

1. Удаление учреждения (центра) службы крови или центра(ов) крови для хранения плазмы не должно быть связано с несоблюдением правил GMP.

Документы

1. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.12. Замена или добавление организации, осуществляющей транспортировку плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1	IB

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ и приложений к нему, включая список всех учреждений (центров) службы крови, пользующихся услугами организации, осуществляющей транспортировку плазмы, резюме системы на месте по обеспечению транспортировки плазмы при надлежащих условиях (время, температура и соответствие требованиям правил GMP), а также подтверждение, что условия транспортировки валидируются.

Г.13. Удаление организации, осуществляющей транспортировку плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1	IA

Условия

1. Удаление организации, осуществляющей транспортировку плазмы, не должно быть связано с несоблюдением организацией правил GMP.

Документы

1. Обновленные разделы ПМФ и приложений к нему.

Г.14. Добавление тест-набора, имеющего маркировку знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии, для тестирования	Условия, которые должны	Документы, которые	Тип изменения
---	--------------------------------	---------------------------	----------------------

индивидуальных донаций, в качестве нового тест-набора или в качестве замены существующего тест-набора	быть выполнены	должны представлены	
	1	1, 2	IA

Условия

1. Новый тест-набор должен иметь маркировку знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии.

Документы

1. Перечень мест, где проводится тестирование индивидуальных донаций при помощи тест-набора.

2. Обновленные соответствующие разделы ПМФ и приложений к нему, включая обновленную информацию по тестированию индивидуальных донаций согласно Руководству по требованиям к научным данным ПМФ, опубликованному ЕМА.

Г.15. Добавление тест-набора, не имеющего маркировки знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии, для тестирования индивидуальных донаций, в качестве нового тест-набора или в качестве замены существующего тест-набора	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
а) новый тест-набор не был ранее внесен в ПМФ для тестирования донаций в любом учреждении (центре) службы крови			II
б) новый тест-набор был ранее внесен в ПМФ для тестирования донаций в другом(их) учреждении(ях) (центре(ах)) службы крови		1, 2	IA

Документы

1. Перечень центров, где проводится и будет проводиться тестирование индивидуальных донаций с использованием тест-набора.

2. Обновленные соответствующие разделы ПМФ и приложений к нему, включая обновленную информацию по тестированию согласно Руководству по требованиям к научным данным ПМФ, опубликованному ЕМА.

Г.16.Изменение набора/метода для тестирования пулов (антиген или антитело или NAT-тестирование (технологии амплификации нуклеиновых кислот))	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II
Г.17.Введение или продление процедуры карантинного хранения	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
	1	1	IA

Условия

1. Процедура карантинного хранения должна быть более строгой (например, выдача разрешения на использование крови и ее компонентов только после повторного тестирования доноров).

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ, включая обоснование введения или продления периода карантинного хранения, места проведения карантинного хранения, а также, при изменениях в процедуре карантинного хранения, – алгоритм принятия решения при новых условиях.

Г.18.Исключение или сокращение периода карантинного хранения	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1	IB

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ.

Г.19. Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешки, бутылки)	Условия, которые должны	Документы, которые	Тип изменения
---	--------------------------------	---------------------------	----------------------

	быть выполне ны	должны представ лены	
а) новые контейнеры для крови с маркировкой знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии	1, 2	1	IA
б) новые контейнеры для крови без маркировки знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии			II

Условия

1. Контейнер для крови должен иметь маркировку знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии.
2. Критерии к качеству крови в контейнере не должны изменяться.

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ и приложений к нему, включая название контейнера для крови, его производителя, спецификацию раствора антикоагулянта, подтверждение маркировки знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии, а также наименование учреждений (центров) службы крови, использующих этот контейнер.

Г.20. Изменение в хранении/транспортировке плазмы	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны быть представлены	Тип изменения
а) условий хранения и/или транспортировки плазмы	1	1	IA
б) максимального срока хранения плазмы	1, 2	1	IA

Условия

1. Изменение должно приводить к ужесточению условий хранения/транспортировки и соответствовать требованиям монографии Европейской фармакопеи «Плазма крови для фракционирования».
2. Максимальный срок хранения плазмы должен быть короче предыдущего срока.

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ и приложения к нему, включая детальное описание новых условий хранения/транспортировки, подтверждение валидации условий хранения/транспортировки, а также наименование учреждений (центров) службы крови, для которых применимо данное изменение (если применимо)

Г.21. Введение тестирования на вирусные маркеры, если это введение будет оказывать существенное влияние на оценку вирусной безопасности	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II
Г.22. Изменение в приготовлении пулов плазмы (например, метод приготовления, размер пула, хранение образцов пулов плазмы)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
		1	IB

Документы

1. Обновленные соответствующие разделы ПМФ.

Г.23. Изменение в мерах, которые будут предприняты, если ретроспективно будет установлено, что донация(и) должна быть исключена из процесса (процедура «look-back»)	Условия, которые должны быть выполнены	Документы, которые должны представлены	Тип изменения
			II

Приложение 9
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ЗАЯВКА

о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

Номер процедуры внесения изменения, присвоенный владельцем торговой лицензии	<hr/>
---	-------

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

**От имени владельца торговой лицензии подаю заявку о внесении
изменения(й) в регистрационное досье на лекарственное средство и
подтверждаю, что:**

- ☐ нет никаких других изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, кроме указанных в этой заявке (за исключением изменений, заявленных параллельно и указанных в разделе заявки «Другие заявки»);
- ☐ все условия, касающиеся заявленного изменения, выполнены (если применимо);
- ☐ для изменений типа IA: все документы, необходимые для данных изменений, поданы;
- ☐ документ, удостоверяющий уплату регистрационного сбора, прилагается к заявке (если применимо);
- ☐ оплату за проведение экспертизы материалов по внесению изменению в регистрационное досье на лекарственное средство гарантирую.

Изменение(я) будет(ут) введено(ы) (имплементировано(ы))*:

- ☐ со следующего цикла производства лекарственного средства;
- ☐ с даты _____

*Только для изменений типа IB и II

Подпись

Имя и фамилия

Должность

Адрес, e-mail

Дата (год-месяц-число)

Тип изменения(й) (выберите необходимое):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> тип IA _{ну} | <input type="checkbox"/> одно изменение |
| <input type="checkbox"/> тип IA | <input type="checkbox"/> группа изменений |
| <input type="checkbox"/> тип IB | |
| <input type="checkbox"/> тип II | |

Изменение(я)* касается:

- ☐ терапевтического показания
- ☐ безопасности
- ☐ временных срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного средства (срочные ограничения)
- ☐ качества
- ☐ ежегодного изменения штаммового состава вакцин против гриппа человека
- ☐ других изменений

*Только для изменений типа IB и II

Владелец торговой лицензии:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

Представитель владельца торговой лицензии:

Ф.И. контактного лица:

Наименование юридического лица, или фамилия и имя физического лица или индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес или адрес проживания физического лица или индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

☐ Доверенность на представление интересов владельца торговой лицензии прилагается

Лекарственное средство, которого касается данная заявка:

Название (торговое) лекарственного средства	Действующее (ие) вещество(а)	Лекарственная форма	Сила действия	Номер торговой лицензии

Тип(ы) изменения(й)

Из представленного ниже перечня выбирается соответствующее изменение, и информация о нем приводится в таком виде:

Номер и название изменения согласно представленной ниже классификации	Тип процедуры
<input checked="" type="checkbox"/> х) изменение согласно представленной ниже классификации	тип

Типы изменений, на которые не распространяется заявка, исключаются из заявки.

А. Административное изменение	Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/> Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

	Тип процедуры	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/> А.1. Изменение наименования и/или адреса владельца торговой лицензии	<input type="checkbox"/> IA _{ну} <input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

	Тип процедуры
<input type="checkbox"/> А.2. Изменение (торгового) названия лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IB

	Тип процедуры	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/> А.3. Изменение названия действующего вещества или вспомогательного вещества	<input type="checkbox"/> IA _{ну} <input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

	Тип процедуры	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/> А.4. Изменение наименования и/или адреса: производителя (включая, где применимо, производственного	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB*	

участка, ответственного за контроль качества); или владельца мастер-файла на действующее вещество; или поставщика действующего вещества, исходного материала, реагента или промежуточного продукта, которые используются в производстве действующего вещества (если указано в регистрационном досье), при отсутствии сертификата соответствия Европейской фармакопее в регистрационном досье; или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье)			
--	--	--	--

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

A.5. Изменение наименования и/или адреса производителя/импортера готового лекарственного средства (включая производственного участка, ответственного за выпуск серии или контроль качества серии)		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) деятельность производителя/импортера включает выпуск серии	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) деятельность производителя/импортера не включает выпуск серии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	A.6. Изменение кода АТХ (АТС)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Тип процедуры	
----------------------	--

<input type="checkbox"/>	А.7. Удаление производственного участка действующего вещества, промежуточного продукта или готового лекарственного средства, участка по упаковке, производителя, отвечающего за выпуск серии, участка проведения контроля качества серии или поставщика исходного материала, реагента или вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье)*	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB**	Дата введения (имплементации) изменения:
--------------------------	--	-----------------------------	-------------------------------	---

*если Агентством было направлено уведомление производителю о намерении провести проверку (инспекцию) удаляемого производственного участка, владелец торговой лицензии обязан незамедлительно уведомить Агентство о таких изменениях;

**если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II.

		Тип процедуры	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	А.8. Изменения даты проведения аудита с целью проверки соответствия производителя действующего вещества правилам GMP API	<input type="checkbox"/> IA	

Б.1.а. Изменение в производстве действующего вещества		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

Б.1.а.1. Изменение производителя исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества, или изменение производителя действующего вещества (включая, где применимо, производственного участка, ответственного за контроль качества), при отсутствии в регистрационном досье сертификата соответствия Европейской фармакопее	Тип процедуры
--	---------------

<input type="checkbox"/>	а) предложенный производитель является частью той же фармацевтической корпорации, что и действующий производитель	<input type="checkbox"/> IА _{нy}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) введение производителя действующего вещества с предоставлением мастер-файла на действующее вещество	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	в) предложенный производитель использует метод синтеза или условия производства, которые существенно отличаются и потенциально могут изменить важные характеристики качества действующего вещества, такие как качественный и/или количественный профиль примесей, требующих квалификации, или физико-химические свойства действующего вещества, влияющие на биодоступность	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	г) новый производитель материала, для которого требуется оценка вирусной безопасности и/или риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	д) изменение касается биологического действующего вещества или исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производстве биологического/иммунологического лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	е) изменения в процедурах контроля качества (анализа) действующего вещества: замена или добавление участка для проведения контроля качества (анализа) серии действующего вещества	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	ж) введение нового производителя действующего вещества без предоставления мастер-файла на действующее вещество, требующее значительного обновления	<input type="checkbox"/> II		

	соответствующих разделов регистрационного досье, касающихся действующего вещества			
<input type="checkbox"/>	з) добавление альтернативного производственного участка по стерилизации действующего вещества с использованием метода Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии	<input type="checkbox"/> ИБ		
<input type="checkbox"/>	и) введение нового производственного участка по микронизации	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	к) изменения в процедурах контроля качества (анализа) биологического действующего вещества: замена или добавление участка для проведения контроля качества (анализа) серии, включая участка, использующего биологический/иммунологический/и иммунохимический метод контроля качества (анализа)	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	л) новое место хранения главного банка клеток и/или рабочих банков клеток	<input type="checkbox"/> ИБ		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
				Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.1.а.2. Изменения в производственном процессе действующего вещества		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) незначительное изменение в производственном процессе действующего вещества	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) значительное изменение в производственном процессе действующего вещества, которое может оказывать существенное влияние на качество, безопасность	<input type="checkbox"/> II		

	или эффективность лекарственного средства				
<input type="checkbox"/>	в) изменение, касающееся биологического/иммунологического действующего вещества или использования другого химического действующего вещества в производстве биологического/иммунологического действующего вещества, что может оказывать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного средства, и не связано с протоколом	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	г) изменение относится к растительному лекарственному средству и касается: географического источника происхождения сырья, способа производства или изготовления растительной субстанции	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	д) незначительное изменение в закрытой части мастер-файла на действующее вещество	<input type="checkbox"/>	IB		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.1.а.3. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) действующего вещества или промежуточного продукта, используемого в производственном процессе действующего вещества		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) увеличение до 10 раз по сравнению с действующим размером серии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) уменьшение до 10 раз	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	в) изменение, требующее оценки сравнимости биологического/иммунологического действующего вещества	<input type="checkbox"/> II	
<input type="checkbox"/>	г) увеличение более чем в 10 раз по сравнению с действующим размером серии	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/>	д) размер серии биологического/иммунологического действующего вещества увеличивается/уменьшается без изменения производственного процесса (например, дублирование линии)	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II
			Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.1.а.4. Изменение в процедурах контроля (испытания) или критериях приемлемости, которые применяются для проведения контроля в процессе производства действующего вещества		Тип процедуры	
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*
<input type="checkbox"/>	б) добавление новой процедуры контроля (испытания) и критериев приемлемости	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественной процедуры контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*
<input type="checkbox"/>	г) расширение критериев приемлемости для показателя контроля, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества	<input type="checkbox"/> II	
<input type="checkbox"/>	д) удаление процедуры контроля (испытания), что может оказывать	<input type="checkbox"/> II	

	существенное влияние на качество действующего вещества				
<input type="checkbox"/>	е) добавление или замена процедуры контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества		<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.1.а.5. Изменения в действующем веществе сезонных, предпандемичных или пандемичных вакцин против гриппа человека		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) замена штамма(ов) в сезонных, предпандемичных или пандемичных вакцинах против гриппа человека		<input type="checkbox"/> II	

Б.1.б. Изменение в контроле действующего вещества		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/> Другое изменение		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.1.б.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на действующее вещество, исходный материал/промежуточный продукт/реагент, которые используются в производственном процессе действующего вещества		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) удаление параметра спецификации, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества и/или готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	д) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации на действующее вещество	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	е) расширение критериев приемлемости, указанных в спецификации на исходные материалы/промежуточные продукты, что может оказывать существенное влияние на качество действующего вещества и/или готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	ж) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических веществ)	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	з) замена в спецификации на действующее вещество внутренних (in-house) требований на требования монографии фармакопеи, которая не используется в Грузии (при отсутствии монографии на действующее вещество в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии)	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
		Дата введения (имплементации) изменения:		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.б.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) действующего	Тип процедуры
---	----------------------

вещества или исходного материала/реагента/ промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества				
<input type="checkbox"/>	а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) удаление процедуры контроля (испытания) для действующего вещества или исходного материала/реагента/промежуточного продукта, если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление) для реагента, что не оказывает существенного влияния на качество действующего вещества	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) существенное изменение или замена биологического/ иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания) биологического действующего вещества, в котором используется биологический реагент	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	д) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление) для действующего вещества или исходного материала/промежуточного продукта	<input type="checkbox"/> IB		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.в. Изменение в системе упаковка/укупорка действующего вещества	Тип процедуры			
<input type="checkbox"/> Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

--	--	--	--	--

Б.1.в.1. Изменение в первичной упаковке действующего вещества		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) качественного и/или количественного состава первичной упаковки	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		
<input type="checkbox"/>	б) качественного и/или количественного состава первичной упаковки стерильных и не замороженных биологических/иммунологических действующих веществ	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	в) жидких действующих веществ (нестерильных)	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.1.в.2. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на первичную упаковку действующего вещества		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		
<input type="checkbox"/>	б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) добавление или замена параметра спецификации по результатам исследования безопасности или качества	<input type="checkbox"/> IB			

<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:
--------------------------	---------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.в.3. Изменение в процедуре контроля (испытания) первичной упаковки действующего вещества		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.г.1. Изменение периода повторного контроля/периода хранения или условий хранения действующего вещества (при отсутствии в регистрационном досье сертификата соответствия Европейской фармакопее, включающего период повторного контроля)		Тип процедуры		
а) период повторного контроля/период хранения действующего вещества				
<input type="checkbox"/>	1. уменьшение периода повторного контроля/периода хранения	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. увеличение периода повторного контроля, основанное на экстраполяции данных исследований стабильности, проведенных не в соответствии с руководствами ICH по исследованию стабильности	<input type="checkbox"/> II		

<input type="checkbox"/>	3. увеличение периода хранения биологического/иммунологического действующего вещества на основании результатов исследований, проведенных не в соответствии с протоколом исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	4. увеличение или введение периода повторного контроля/периода хранения на основании результатов исследований в реальном времени	<input type="checkbox"/> IB			
б) условия хранения действующего вещества					
<input type="checkbox"/>	1. более жесткие условия хранения действующего вещества	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. изменение условий хранения биологического/иммунологического действующего вещества, если исследования стабильности не проводились в соответствии с протоколом исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	3. изменение условий хранения действующего вещества	<input type="checkbox"/> IB			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) изменение в протоколе исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.д.1. Введение нового проектного пространства или расширение представленного в регистрационном досье на лекарственное средство	Тип процедуры
--	----------------------

проектного пространства для действующего вещества, касающегося:		
<input type="checkbox"/>	а) одной единицы операции производственного процесса действующего вещества, включая контроля в процессе производства и/или процедур контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> II
<input type="checkbox"/>	б) процедур контроля (испытания) исходных материалов/реагентов/промежуточных продуктов и/или действующего вещества	<input type="checkbox"/> II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	Б.І.д.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями для действующего вещества	<input type="checkbox"/> II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Б.І.д.3. Исключение из регистрационного досье на лекарственное средство протокола управления изменениями для действующего вещества	<input type="checkbox"/> ІА _{ну}	<input type="checkbox"/> ІБ*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.І.д.4. Изменения в протоколе управления изменениями, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) существенные изменения в протоколе управления изменениями	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	б) несущественные изменения в протоколе управления изменениями, не изменяющие стратегию, которая определена в протоколе	<input type="checkbox"/> ІБ			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> ІА	<input type="checkbox"/> ІБ	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.І.д.5. Введение (имплементация) изменений, предусмотренных протоколом управления изменениями, представленным в регистрационном досье на лекарственное средство		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) введение (имплементация) изменения не требует никаких дополнительных сопроводительных данных	<input type="checkbox"/> ІА _{ну}	<input type="checkbox"/> ІБ*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) введение (имплементация) изменения требует дополнительных сопроводительных данных	<input type="checkbox"/> ІБ			
<input type="checkbox"/>	в) введение (имплементация) изменения для биологического/иммунологического лекарственного средства	<input type="checkbox"/> ІБ			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> ІА	<input type="checkbox"/> ІБ	<input type="checkbox"/> ІІ	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа ІІ

Б.ІІ.а. Изменение в описании и составе готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> ІА	<input type="checkbox"/> ІБ	<input type="checkbox"/> ІІ	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.ІІ.а.1. Изменение или добавление штампов, выпуклостей или других маркировок, включая замену или добавление красок, используемых для маркировки лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) изменения штампов, выпуклостей или других маркировок	<input type="checkbox"/> ІА _{ну}	<input type="checkbox"/> ІБ*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) изменения деления (риски, насечки и другие), предназначенного для деления на равные дозы	<input type="checkbox"/> ІБ			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> ІА	<input type="checkbox"/> ІБ	<input type="checkbox"/> ІІ	

--	--	--	--	--	--

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) таблетки с немедленным высвобождением, капсулы, суппозитории и пессарии	<input type="checkbox"/> IА _{нy}	<input type="checkbox"/> IБ*		
<input type="checkbox"/>	б) гастрорезистентные лекарственные формы, лекарственные формы с модифицированным или пролонгированным высвобождением и делимые таблетки, предназначенные для деления на равные дозы	<input type="checkbox"/> IБ			
<input type="checkbox"/>	в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного средства с другим объемом наполнения	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.а.3. Изменения в составе (вспомогательных веществах) готового лекарственного средства		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
а) изменения во вкусовых добавках или красителях					
<input type="checkbox"/>	1. добавление, исключение или замена вкусовой добавки или красителя	<input type="checkbox"/> IА _{нy}	<input type="checkbox"/> IБ*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. увеличение или уменьшение содержания вкусовой добавки или красителя	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*		Дата введения (имплементации) изменения:
б) другие вспомогательные вещества					
<input type="checkbox"/>	1. любое незначительное изменение (корректирование) количественного состава вспомогательных веществ в готовом лекарственном средстве	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*		Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	2. качественные или количественные изменения одного или нескольких вспомогательных веществ, что может оказывать существенное влияние на безопасность, качество или эффективность лекарственного средства	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	3. изменение в биологическом/иммунологическом лекарственном средстве	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	4. любое новое вспомогательное вещество, включающее использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка данных по вирусной безопасности или по риску передачи возбудителей губчатой энцефалопатии	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	5. изменение, подтверждающееся исследованием биоэквивалентности	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	6. замена одного вспомогательного вещества другим вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками и подобного уровня	<input type="checkbox"/>	IB		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.а.4. Изменение массы покрытия (оболочки) лекарственных форм для орального применения или изменение массы оболочки капсулы		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) твердые лекарственные формы для орального применения	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		
<input type="checkbox"/>	б) гастрорезистентные лекарственные формы,	<input type="checkbox"/>	II		

	лекарственные формы с модифицированным или пролонгированным высвобождением, для которых покрытие (оболочка) является критическим фактором в механизме высвобождения				
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	Б.П.а.5. Изменение концентрации монодозового лекарственного средства для разового парентерального применения, когда содержание действующего вещества в единице дозы (то есть сила действия) не изменяется	<input type="checkbox"/> II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	Б.П.а.6. Исключение из упаковки с лекарственным средством контейнера с растворителем	<input type="checkbox"/> IB

Б.П.б. Изменение в производстве готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.П.б.1. Замена или добавление производственного участка для части или всего производственного процесса готового лекарственного средства		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) участок вторичной упаковки	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	б) участок первичной упаковки	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа) серии и вторичной упаковки, для биологических/иммунологических лекарственных средств или лекарственных форм комплексного (сложного) производственного процесса	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	г) участок, для которого требуется первичная проверка (инспекция) или проверка (инспекция) производства конкретного лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	д) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа) серии, первичной и вторичной упаковки, для нестерильных лекарственных средств	<input type="checkbox"/> IБ		
<input type="checkbox"/>	е) участок, на котором проводится любая производственная операция(и), кроме выпуска серии, контроля качества (анализа) серии и вторичной упаковки, для стерильных лекарственных средств (включая те, которые произведены с использованием асептического метода), кроме биологических/иммунологических лекарственных средств	<input type="checkbox"/> IБ		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ	<input type="checkbox"/> II
		Дата введения (имплементации) изменения:		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.6.2. Изменение импортера, изменение, касающееся выпуска	Тип процедуры
--	----------------------

серии и контроля качества (анализа) готового лекарственного средства					
<input type="checkbox"/>	а) замена или добавление участка по контролю качества (анализу) серии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) замена или добавление участка по контролю качества (анализу) серии биологического/иммунологического лекарственного средства, а также участка, который проводит контроль качества (анализ) с использованием любого биологического/иммунологического метода контроля (анализа)	<input type="checkbox"/> II			
в) замена или добавление производителя, ответственного за импорт и/или выпуск серии					
<input type="checkbox"/>	1. не включая контроль качества (анализ) серии	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	2. включая контроль качества (анализ) серии	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	3. включая контроль качества (анализ) серии биологического/иммунологического лекарственного средства, а также участка, который проводит контроль качества (анализ) с использованием любого биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (анализа)	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.6.3. Изменение в производственном процессе готового лекарственного средства, включая промежуточный продукт,	Тип процедуры
--	----------------------

используемый в производстве готового лекарственного средства					
<input type="checkbox"/>	а) незначительное изменение в производственном процессе	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) значительные изменения в производственном процессе, которые могут оказывать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	в) лекарственное средство является биологическим/иммунологическим и изменение требует оценки сравнимости	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	г) введение нестандартного метода конечной стерилизации	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	д) введение или увеличение (допустимого) избытка действующего вещества	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	е) незначительное изменение в производственном процессе водной суспензии для орального применения	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.б.4. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) увеличение до 10 раз по сравнению с действующим размером серии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) уменьшение до 10 раз	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	в) изменение, требующее оценки сравнимости	<input type="checkbox"/> II			

	биологического/иммунологического лекарственного средства, или изменение размера серии, требующее проведения нового исследования биоэквивалентности				
<input type="checkbox"/>	г) изменение, касающееся всех других лекарственных форм комплексного (сложного) производственного процесса	<input type="checkbox"/>	II		
<input type="checkbox"/>	д) увеличение более чем в 10 раз по сравнению с действующим размером серии для лекарственных форм для орального применения с немедленным высвобождением	<input type="checkbox"/>	IB		
<input type="checkbox"/>	е) размер серии биологического/иммунологического лекарственного средства увеличивается/уменьшается без изменения производственного процесса (например, дублирование линии)	<input type="checkbox"/>	IB		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.6.5. Изменение в процедурах контроля (испытания) или в критериях приемлемости, которые применяются для проведения контроля в процессе производства готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) добавление новой процедуры контроля (испытания) и критериев приемлемости	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественной процедуры контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	г) удаление процедуры контроля (испытания), что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	д) расширение критериев приемлемости для показателей контроля, что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	е) добавление или замена процедуры контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.в) Изменение в контроле вспомогательных веществ готового лекарственного средства		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

Б.П.в.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на вспомогательное вещество		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	
<input type="checkbox"/>	б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	г) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	д) удаление параметра спецификации, который может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	е) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических лекарственных средств)	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	ж) замена в спецификации на вспомогательное вещество внутренних (in-house) требований на требования монографии фармакопей, которая не используется в Грузии (при отсутствии монографии на вспомогательное вещество в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии)	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.в.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) вспомогательного вещества		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) существенное изменение или замена	<input type="checkbox"/> II		

	биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания), в котором используется биологический реагент	
<input type="checkbox"/>	г) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	<input type="checkbox"/> ИБ

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.в.3. Замена источника получения вспомогательного вещества или реагента с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии		Тип процедуры		
а) замена материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии на материал растительного или синтетического происхождения				
<input type="checkbox"/>	1. для вспомогательных веществ или реагентов, не использующихся в производстве биологического/иммунологического действующего вещества или биологического/иммунологического лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. для вспомогательных веществ или реагентов, использующихся в производстве биологического/иммунологического действующего вещества или биологического/иммунологического лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	б) изменение или введение материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии или замена материала с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии на другой материал с риском передачи возбудителей губчатой энцефалопатии без сертификата соответствия Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии	<input type="checkbox"/> II		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.в.4. Изменение в синтезе или регенерации нефармакопейного вспомогательного вещества (при наличии описания в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества		Тип процедуры				
<input type="checkbox"/>	а) незначительное изменение в синтезе или регенерации нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:		
<input type="checkbox"/>	б) изменение в спецификациях или изменение физико-химических свойств вспомогательного вещества, что может оказывать влияние на качество готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II				
<input type="checkbox"/>	в) вспомогательное вещество является биологическим/иммунологическим веществом	<input type="checkbox"/> II				
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.г) Изменение в контроле готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.П.г.1. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на готовое лекарственное средство		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	

<input type="checkbox"/>	б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра, такого как запах и вкус или идентификация красителя или вкусовой добавки)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) изменение за пределами критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	д) удаление параметра спецификации, что может оказывать существенное влияние на качество готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	е) добавление или замена параметра спецификации с соответствующим методом его контроля (испытания) по результатам исследования безопасности или качества (кроме биологических или иммунологических лекарственных средств)	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	ж) обновление досье с целью приведения в соответствие с обновленной общей монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии, на готовое лекарственное средство	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	з) изменение в досье с целью приведения в соответствие с требованиями статьи 2.9.40 «Однородность дозированных единиц» Европейской фармакопеи на замену статьям 2.9.5 «Однородность массы» или 2.9.6 «Однородность содержания»	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.г.2. Изменение в процедуре контроля (испытания) готового лекарственного средства		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) существенное изменение или замена биологического/иммунологического/иммунохимического метода контроля (испытания) или метода контроля (испытания), в котором используется биологический реагент, или замена биологического препарата сравнения (стандартного препарата), не указанного в утвержденном протоколе	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	г) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	д) обновление процедуры контроля (испытания) с целью приведения ее в соответствие с обновленной общей монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	е) приведение в соответствие с Европейской фармакопеей или другой фармакопеей, используемой в Грузии, и удаление ссылки на устаревший внутренний (in-house) метод контроля (испытания) и его номер	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	Б.П.г.3. Изменения, касающиеся введения выпуска в реальном времени или выпуска по	<input type="checkbox"/> II

	параметрам в производстве готового лекарственного средства	
--	---	--

Б.П.д) Изменение в системе упаковка/укупорка готового лекарственного средства	Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/> Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

Б.П.д.1. Изменение в первичной упаковке готового лекарственного средства		Тип процедуры		
а) качественного и количественного состава первичной упаковки				
<input type="checkbox"/>	1. твердые лекарственные формы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	3. стерильные лекарственные средства и биологические/иммунологические лекарственные средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	4. изменение, касающееся снижения степени защиты упаковки, при наличии соответствующих изменений в условиях хранения и/или уменьшении срока годности лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
б) изменение типа контейнера или добавление нового контейнера				
<input type="checkbox"/>	1. твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	2. стерильные лекарственные средства и биологические/иммунологические лекарственные средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	3. изъятие первичной упаковки, которое не приводит к полному удалению из рынка силы действия	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

	или лекарственной формы лекарственного средства				
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.2. Изменение в параметрах спецификации и/или критериях приемлемости параметров спецификации на первичную упаковку готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) сужение критериев приемлемости, указанных в спецификации	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) добавление в спецификацию нового параметра с соответствующим методом его контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление несущественного параметра спецификации (например, удаление устаревшего параметра)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) добавление или замена параметра спецификации по результатам исследования безопасности или качества	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.3. Изменение в процедуре контроля (испытания) первичной упаковки готового лекарственного средства		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) незначительные изменения в процедуре контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	б) другие изменения в процедуре контроля (испытания) (включая замену или добавление)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) удаление процедуры контроля (испытания), если утверждена альтернативная процедура контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.4. Изменение формы или размеров контейнера или укупорки (первичной упаковки)		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) нестерильные лекарственные средства	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	
<input type="checkbox"/>	б) изменение формы или размеров основной части упаковочного материала, что может оказывать существенное влияние на доставку, применение, безопасность или стабильность готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	в) стерильные лекарственные средства	<input type="checkbox"/> IB		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.5. Изменение размера упаковки готового лекарственного средства		Тип процедуры		
а) изменение количества единиц (например, таблеток, ампул и прочее) в упаковке				
<input type="checkbox"/>	1. изменение в диапазоне зарегистрированных размеров упаковки	<input type="checkbox"/> IА _{нч}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. изменение вне диапазона зарегистрированных размеров упаковки	<input type="checkbox"/> IБ		
<input type="checkbox"/>	б) удаление размера(ов) упаковки	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) изменение массы/объема наполнения стерильных	<input type="checkbox"/> II		

	мультидозных (или монодозных, частичного использования) парентеральных лекарственных средств, в том числе биологических/иммунологических лекарственных средств				
<input type="checkbox"/>	г) изменение массы/объема наполнения непарентеральных мультидозных (или монодозных, частичного использования) лекарственных средств		<input type="checkbox"/> ИБ		
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> ИА	<input type="checkbox"/> ИБ	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.6. Изменение какой-либо части материала первичной упаковки, не контактирующей с готовым лекарственным средством (например, цвет крышечек с контролем первого открытия (flip-off), цвет кодовых колец на ампулах, изменение контейнера для иглы (разные виды пластика))		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) изменение, влияющее на информацию на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)	<input type="checkbox"/> ИА _{ну}	<input type="checkbox"/> ИБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) изменение, не влияющее на информацию на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки)	<input type="checkbox"/> ИА	<input type="checkbox"/> ИБ*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.д.7. Изменение поставщика компонентов упаковки или медицинских изделий (если указано в регистрационном досье)		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) исключение поставщика	<input type="checkbox"/> ИА	<input type="checkbox"/> ИБ*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	б) замена или добавление поставщика	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) какое-либо изменение в поставщиках спейсеров для дозированных ингаляторов	<input type="checkbox"/> II		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.е.1. Изменение срока годности или условий хранения готового лекарственного средства		Тип процедуры		
а) уменьшение срока годности готового лекарственного средства				
<input type="checkbox"/>	1. для упаковки лекарственного средства, в которой лекарственное средство размещается на рынке	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. после первого открытия упаковки	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	3. после разведения или растворения	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
б) увеличение срока годности готового лекарственного средства				
<input type="checkbox"/>	1. для упаковки лекарственного средства, в которой лекарственное средство размещается на рынке (подтверждается данными исследований в реальном времени)	<input type="checkbox"/> IБ		
<input type="checkbox"/>	2. после первого открытия упаковки (подтверждается данными исследований в реальном времени)	<input type="checkbox"/> IБ		
<input type="checkbox"/>	3. после разведения или растворения (подтверждается данными исследований в реальном времени)	<input type="checkbox"/> IБ		

<input type="checkbox"/>	4. увеличение срока годности, основанное на экстраполяции данных исследований стабильности, проведенных не в соответствии с руководствами ИСН по исследованию стабильности	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	5. увеличение срока годности биологического/иммунологического лекарственного средства, если исследования стабильности проводились по протоколу исследования стабильности, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	в) изменение условий хранения биологического лекарственного средства, если исследования стабильности проводились не по протоколу исследования стабильности, представленному в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	г) изменение условий хранения готового лекарственного средства или лекарственного средства после разведения/растворения	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	д) изменение в протоколе исследования стабильности, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.ж.1. Введение нового проектного пространства или расширение представленного в регистрационном досье на лекарственное средство проектного пространства для готового лекарственного средства, касающегося:	Тип процедуры
---	----------------------

<input type="checkbox"/>	а) одной или более единицы операции производственного процесса готового лекарственного средства, включая контроля в процессе производства и/или процедур контроля (испытания)	<input type="checkbox"/> II
<input type="checkbox"/>	б) процедур контроля (испытаний) вспомогательных веществ/промежуточных продуктов и/или готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	Б.П.ж.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями для готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Б.П.ж.3. Исключение из регистрационного досье на лекарственное средство протокола управления изменениями для готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.ж.4. Изменения в протоколе управления изменениями, представленном в регистрационном досье на лекарственное средство		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) существенные изменения в протоколе управления изменениями	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	б) несущественные изменения в протоколе управления изменениями, не изменяющие стратегию, которая определена в протоколе	<input type="checkbox"/> IB			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

Б.П.ж.5. Введение (имплементация) изменений, предусмотренных протоколом управления изменениями,	Тип процедуры
--	----------------------

представленным в регистрационном досье на лекарственное средство					
<input type="checkbox"/>	а) введение (имплементация) изменения не требует никаких дополнительных сопроводительных данных	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) введение (имплементация) изменения требует дополнительных сопроводительных данных	<input type="checkbox"/> IБ			
<input type="checkbox"/>	в) введение (имплементация) изменения для биологического/иммунологического лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IБ			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ	<input type="checkbox"/> II	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.П.3.1. Обновление информации раздела регистрационного досье «Оценка безопасности инородных (посторонних) агентов» (раздел 3.2.A.2)		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	а) исследования, связанные со стадиями производственного процесса, которые проводились впервые касательно одного или более инородных (посторонних) агентов	<input type="checkbox"/> II
б) замена устаревших исследований, связанных со стадиями производственного процесса и инородными (посторонними) агентами, о которых уже указывалось в регистрационном досье		
<input type="checkbox"/>	1. с изменением (модификацией) оценки риска	<input type="checkbox"/> II
<input type="checkbox"/>	2. без изменения (модификации) оценки риска	<input type="checkbox"/> IB
Б.П.1. Предоставление нового или обновленного сертификата соответствия Европейской фармакопее или удаление		Тип процедуры

сертификата соответствия Европейской фармакопее: для действующего вещества; для исходного материала/реагента/промежуточного продукта, которые используются в производственном процессе действующего вещества; для вспомогательного вещества				
а) сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи				
<input type="checkbox"/>	1. новый сертификат от действующего производителя	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. обновленный сертификат от действующего производителя	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	3. новый сертификат от нового производителя (замена или введение)	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	4. удаление сертификатов (в случае мультиплетного сертификата на материал)	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	5. новый сертификат на нестерильное действующее вещество, используемое в производстве стерильного лекарственного средства, когда вода используется на последних стадиях синтеза и материал не свободен от эндотоксинов	<input type="checkbox"/> IБ		
б) сертификат соответствия действующего вещества/исходного материала/реагента/промежуточного продукта или вспомогательного вещества Европейской фармакопее относительно губчатой энцефалопатии				
<input type="checkbox"/>	1. новый сертификат на действующее вещество от нового или действующего производителя	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	2. новый сертификат на исходный материал/реагент/промежуточный продукт или вспомогательное вещество от нового или действующего производителя	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	3. обновленный сертификат от действующего производителя	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	4. удаление сертификатов (в случае мультиплетного сертификата на материал)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	5. новый/обновленный сертификат от действующего/нового производителя, использующего материалы человеческого или животного происхождения, для которых требуется оценка риска в отношении потенциальной контаминации инородными (посторонними) агентами	<input type="checkbox"/> II			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.III.2. Изменение, связанное с приведением в соответствие с Европейской фармакопеей или другой фармакопеей, используемой в Грузии		Тип процедуры		
а) изменение в спецификации(ях) вещества, ранее не указанного в Европейской фармакопее или другой фармакопее, используемой в Грузии, с целью приведения в соответствие с такой фармакопеей				
<input type="checkbox"/>	1. действующее вещество	<input type="checkbox"/> IА _{нy}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. вспомогательное вещество/исходный материал для действующего вещества	<input type="checkbox"/> IА	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	б) изменение, связанное с приведением в соответствие с обновленной монографией Европейской фармакопеи или другой фармакопеи, используемой в Грузии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) изменение в спецификациях, связанное с заменой требований фармакопеи, используемой в Грузии, на требования Европейской фармакопеи	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.IV. Изменение в медицинских изделиях		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

Б.IV.1. Изменение медицинского изделия, предназначенного для измерения дозы или введения лекарственного средства		Тип процедуры		
а) добавление или замена медицинского изделия, не являющегося неотъемлемой частью первичной упаковки лекарственного средства				
<input type="checkbox"/>	1. медицинское изделие с маркировкой знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	2. спейсер для дозированных ингаляторов или другое медицинское изделие, которое может оказывать существенное влияние на доставку действующего вещества лекарственного средства (например, небулайзер)	<input type="checkbox"/> II		

<input type="checkbox"/>	б) исключение медицинского изделия	<input type="checkbox"/> IА _{ну}	<input type="checkbox"/> IБ*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) добавление или замена медицинского изделия, являющегося неотъемлемой частью первичной упаковки	<input type="checkbox"/> II		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.V.a.1. Включение нового, обновленного или измененного ПМФ в регистрационное досье на лекарственное средство (процедура 2-го этапа для ПМФ)		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) первичное включение нового ПМФ, влияющего на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	б) первичное включение нового ПМФ, не влияющего на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	в) включение обновленного/измененного ПМФ, если изменения влияют на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	г) включение обновленного/измененного ПМФ, если изменения не влияют на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IA _{нy}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Б.V.a.2. Включение нового, обновленного или измененного ВАМФ в регистрационное досье на лекарственное средство (процедура 2-го этапа для ВАМФ)		Тип процедуры	
<input type="checkbox"/>	а) первичное включение нового ВАМФ	<input type="checkbox"/> II	
<input type="checkbox"/>	б) включение обновленного/измененного ВАМФ, если изменения влияют на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IБ	

<input type="checkbox"/>	в) включение обновленного/измененного ВАМФ, если изменения не влияют на свойства готового лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
--------------------------	---	---	------------------------------	--

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

В.І. Изменения, касающиеся безопасности/эффективности лекарственного средства		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

В.І.1. Изменение(я) в краткой характеристике лекарственного средства, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше (по решению Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство)		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) лекарственное средство является предметом решения Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	
<input type="checkbox"/>	б) лекарственное средство не является предметом решения Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, но изменение вводится во исполнение принятого компетентным органом решения и не требует предоставления от владельца торговой лицензии новых дополнительных данных	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	в) лекарственное средство не является предметом решения Агентства или компетентного органа страны, в которой зарегистрировано лекарственное средство, но изменение вводится во исполнение	<input type="checkbox"/> II		

	принятого компетентным органом решения и требует предоставления от владельца торговой лицензии новых дополнительных данных	
--	--	--

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

В.І.2. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше генерического/гибридного/биоподобного лекарственного средства после внесения такого же изменения для референтного лекарственного средства		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	а) изменение(я) не требует(ют) предоставления владельцем торговой лицензии новых дополнительных данных	<input type="checkbox"/> ІБ
<input type="checkbox"/>	б) изменение(я) требует(ют) обоснования новыми дополнительными данными, представленными владельцем торговой лицензии (например, данные по сравнимости)	<input type="checkbox"/> II

В.І.3. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше лекарственного средства на основании оценки периодически обновляемого отчета по безопасности или данных пострегистрационных исследований безопасности лекарственного средства, или как результат оценки отчета исследований, проведенных на детях		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) изменение согласовано с Агентством или компетентным органом страны, где зарегистрировано лекарственное средство	<input type="checkbox"/> ІА _{ну}	<input type="checkbox"/> ІБ*	
<input type="checkbox"/>	б) изменение(я) требует(ют) обоснования новыми дополнительными данными,	<input type="checkbox"/> II		

	представленными владельцем торговой лицензии				
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

	Тип процедуры
<input type="checkbox"/> В.1.4. Изменение(я) в краткой характеристике, тексте маркировки упаковки или аннотации-вкладыше лекарственного средства в связи с новыми данными по качеству, доклиническими, клиническими данными или данными по фармаконадзору	<input type="checkbox"/> II

В.1.5. Изменение, касающееся отпуска лекарственного средства	Тип процедуры
<input type="checkbox"/> а) генерического/гибридного/биоподобного лекарственного средства после внесения изменения, касающегося отпуска референтного лекарственного средства	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> б) все другие изменения в отношении отпуска лекарственного средства	<input type="checkbox"/> II

В.1.6. Изменение(я) в терапевтическом(их) показании(ях)	Тип процедуры
<input type="checkbox"/> а) изменение терапевтического показания или добавление нового терапевтического показания	<input type="checkbox"/> II
<input type="checkbox"/> б) исключение терапевтического показания	<input type="checkbox"/> IB

В.1.7. Удаление:	Тип процедуры
<input type="checkbox"/> а) лекарственной формы	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> б) силы действия	<input type="checkbox"/> IB

В.1.8. Введение или изменение краткого описания (резюме) системы	Тип процедуры
---	---------------

фармаконадзора для лекарственных средств				
<input type="checkbox"/>	а) введение краткого описания (резюме) системы фармаконадзора, изменение квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, (включая контактные данные) и/или изменение местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

В.1.9. Изменение(я) в существующую систему фармаконадзора, как описано в детальном описании системы фармаконадзора		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) изменение квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, и/или его контактных данных и/или процедуры поддержки системы фармаконадзора	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) изменение(я) в базе данных по безопасности и/или основных контрактных соглашений для выполнения обязательств по фармаконадзору, и/или изменения участка осуществления деятельности по фармаконадзору	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	в) другое изменение(я) в детальном описании системы фармаконадзора, не влияющее на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение размещения основного места хранения/архива, административные изменения)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	г) изменение(я) в детальном описании системы фармаконадзора после оценки того же детального описания системы фармаконадзора в отношении другого лекарственного средства того же владельца торговой лицензии	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:
--------------------------	---------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	В.І.10. Изменение частоты и/или даты подачи периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

В.І.11. Введение или изменение(я) обязательств и условий выдачи торговой лицензии, включая план управления рисками		Тип процедуры			
<input type="checkbox"/>	а) введение текста, согласованного с Агентством	<input type="checkbox"/> ІА _{ну}	<input type="checkbox"/> ІБ*	Дата введения (имплементации) изменения:	
<input type="checkbox"/>	б) введение изменения(й), требующего(их) дальнейшего обоснования новыми дополнительными данными от владельца торговой лицензии, когда требуется существенная оценка Агентством	<input type="checkbox"/> ІІ			
<input type="checkbox"/>	я) другое изменение	<input type="checkbox"/> ІА	<input type="checkbox"/> ІБ	<input type="checkbox"/> ІІ	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	В.І.12. Включение или удаление символа в виде черного треугольника и дополнительной информации о том, что лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга в отношении получения данных о его безопасности	<input type="checkbox"/> IA _{ну}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры
<input type="checkbox"/>	В.І.13. Другие изменения, не описанные в данном приложении, которые включают предоставление результатов исследований в Агентство	<input type="checkbox"/> II

Г. Изменения в ПМФ/ВАМФ		Тип процедуры			Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Другое изменение	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.1. Изменение наименования и/или адреса владельца сертификата на ВАМФ	<input type="checkbox"/> IA _{HY}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.2. Изменение наименования и/или адреса владельца сертификата на ПМФ	<input type="checkbox"/> IA _{HY}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.3. Изменение или передача собственности на ПМФ от действующего владельца ПМФ новому владельцу (другому юридическому лицу)	<input type="checkbox"/> IA _{HY}	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.4. Изменение наименования и/или адреса учреждения (центра) службы крови, включая центра сбора крови/плазмы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры
--	--	---------------

<input type="checkbox"/>	Г.5. Замена или добавление центра сбора крови/плазмы в рамках учреждения (центра) службы крови, уже включенного в ПМФ	<input type="checkbox"/> ИБ	Дата введения (имплементации) изменения:
--------------------------	--	-----------------------------	---

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.6. Удаление или изменение статуса (функционирующий/не функционирующий) учреждения(й)/центра(ов) по сбору крови/плазмы или тестированию донаций и пулов плазмы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.7. Добавление нового учреждения (центра) службы крови для сбора крови/плазмы, не включенного в ПМФ	<input type="checkbox"/> II		

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.8. Замена или добавление центра крови для тестирования донаций и/или пулов плазмы в рамках учреждения (центра) службы крови, уже включенного в ПМФ	<input type="checkbox"/> IB		

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.9. Добавление нового учреждения (центра) службы крови для тестирования донаций и/или пулов плазмы, не включенного в ПМФ	<input type="checkbox"/> II		

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.10. Замена или добавление нового учреждения (центра) службы крови или центра(ов) крови для хранения плазмы	<input type="checkbox"/> IB		

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.11. Удаление учреждения (центра) службы крови или	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

	центра(ов) крови для хранения плазмы			
--	---	--	--	--

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры	
<input type="checkbox"/>	Г.12. Замена или добавление организации, осуществляющей транспортировку плазмы	<input type="checkbox"/> ИБ	Дата введения (имплементации) изменения:

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.13. Удаление организации, осуществляющей транспортировку плазмы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> ИБ*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	Г.14. Добавление тест-набора, имеющего маркировку знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии, для тестирования индивидуальных донаций, в качестве нового тест-набора или в качестве замены существующего тест-набора	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> ИБ*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Г.15. Добавление тест-набора, не имеющего маркировки знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии, для тестирования индивидуальных донаций, в качестве нового тест-набора или в качестве замены существующего тест-набора		Тип процедуры		Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	а) новый тест-набор не был ранее внесен в ПМФ для тестирования донаций в любом учреждении (центре) службы крови	<input type="checkbox"/> II		
<input type="checkbox"/>	б) новый тест-набор был ранее внесен в ПМФ для тестирования донаций в другом(их) учреждении(ях) (центре(ах)) службы крови	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры	
<input type="checkbox"/>	Г.16. Изменение набора/метода для тестирования пулов (антиген или антитело или NAT-тестирование (технологии амплификации нуклеиновых кислот))	<input type="checkbox"/> II	Дата введения (имплементации) изменения:

		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	Г.17. Введение или продление процедуры карантинного хранения	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

		Тип процедуры	
<input type="checkbox"/>	Г.18. Исключение или сокращение периода карантинного хранения	<input type="checkbox"/> IB	Дата введения (имплементации) изменения:

Г.19. Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешки, бутылки)		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) новые контейнеры для крови с маркировкой знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) новые контейнеры для крови без маркировки знаком «СЕ» или знаком соответствия Грузии	<input type="checkbox"/> II		

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Г.20. Изменение в хранении/транспортировке плазмы		Тип процедуры		
<input type="checkbox"/>	а) условий хранения и/или транспортировки плазмы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:
<input type="checkbox"/>	б) максимального срока хранения плазмы	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB*	Дата введения (имплементации) изменения:

*если одно из условий не соблюдается и это изменение нельзя отнести к изменениям типа II

Если изменения касаются краткой характеристики лекарственного средства, маркировки упаковки и аннотации-вкладыша, текст, который изменяется, выделяется и подчеркивается. Действующие и предложенные тексты краткой характеристики лекарственного средства, аннотации-вкладыша, маркировки упаковки могут быть представлены владельцем торговой лицензии в виде приложений к заявке о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство.

Другие заявки:

Изменения типа II, касающиеся добавления нового(ых) терапевтического(их) показания(й) к применению орфанного лекарственного средства (препарата-сироты)

Лекарственное средство имеет статус орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) для нового(ых) терапевтического(их) показания(й)?

☐ Нет

☐ Да

Дата получения статуса (год-месяц-число):

Номер в реестре препаратов-сирот:

☐ Копия решения компетентного органа о присвоении лекарственному средству статуса орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) прилагается

☐ В процессе рассмотрения

☐ Отказано в присвоении статуса препарата-сироты

Дата (год-месяц-число):

Номер решения компетентного органа:

☐ Исключено из реестра препаратов-сирот/отозвано заявку на присвоение статуса препарата-сироты:

Дата (год-месяц-число):

Имеет ли другое лекарственное средство статус орфанного лекарственного средства (препарата-сироты) в отношении того(тех) же

нового(ых) терапевтического(их) показания(й) к применению, что и лекарственное средство, являющееся предметом данной заявки?

☐ Нет

☐ Да

Номер в реестре препаратов-сирот:

Если да, указывается зарегистрировано ли орфанное(ые) лекарственное(ые) средство(а)?

☐ Нет

☐ Да

Если да, указывается:

название зарегистрированного лекарственного средства:

терапевтические показания зарегистрированного лекарственного средства:

сила действия зарегистрированного лекарственного средства:

лекарственная форма:

владелец торговой лицензии:

дата регистрации лекарственного средства (год-месяц-число):

номер торговой лицензии:

Если да, лекарственное средство, являющееся предметом данной заявки, является подобным какому-либо зарегистрированному орфанному лекарственному средству (препарату-сироте)?

☐ Нет (подается заполненный раздел 1.7.1 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство)

☐ Да (подаются заполненные разделы 1.7.1 и 1.7.2 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство)

Изменения типа II, которые приводят к продлению срока действия исключительных прав для лекарственного средства

☐ предлагается одно или несколько новых терапевтических показаний к применению референтного лекарственного средства, считающихся такими, которые имеют значительные клинические преимущества по сравнению с существующими методами лечения

- ☐ изменение категории отпуска лекарственного средства на основании результатов проведенных доклинических исследований и/или клинических испытаний

В соответствующих разделах регистрационного досье на лекарственное средство приводится измененная информация на лекарственное средство, при необходимости.*

- ☐ краткая характеристика лекарственного средства
- ☐ текст маркировки упаковки лекарственного средства
- ☐ аннотация-вкладыш на лекарственное средство
- ☐ изменения в нормативный документ по контролю качества лекарственного средства
- ☐ макеты упаковок и аннотации-вкладыша на лекарственное средство
- ☐ образцы упаковок лекарственного средства

*указывается необходимое

Приложение 10
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

**Приказ Агентства о
внесении изменений в
регистрационное досье на
лекарственное средство
№ _____**

**Торговая лицензия
№ _____**

**ИЗМЕНЕНИЯ № ____ В НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ
ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Название лекарственного средства:

Сила действия:

Лекарственная форма:

Упаковка:

Владелец торговой лицензии:

От имени владельца
торговой лицензии

подпись

имя и фамилия

М.П.

должность

дата (год-месяц-число)

Владелец торговой лицензии {наименование} {страна}

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
{Название лекарственного средства}

Действующая редакция	Новая редакция

Приложение 11
к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

СТРУКТУРА
регистрационного досье на лекарственное средство
(в формате общего технического документа (CTD))

Модуль 1 «Административная информация»

- 1.0. Письмо заявителя о государственной регистрации лекарственного средства
 - 1.1. Полное содержание регистрационного досье
 - 1.2. Заявка о государственной регистрации лекарственного средства
 - 1.3. Информация на лекарственное средство
 - 1.3.1. Краткая характеристика лекарственного средства, маркировка упаковки и аннотация-вкладыш
 - 1.3.2. Макеты упаковки лекарственного средства
 - 1.3.3. Образцы упаковки лекарственного средства
 - 1.3.4. Копии кратких характеристик и аннотаций-вкладышей лекарственного средства, или других документов по применению лекарственного средства, утвержденные компетентными органами других стран, где зарегистрировано лекарственное средство
 - 1.3.5. Информация, касающаяся маркировки упаковки шрифтом Брайля
 - 1.4. Информация об экспертах
 - 1.4.1. Эксперт по качеству
 - 1.4.2. Эксперт по доклиническим данным
 - 1.4.3. Эксперт по клиническим данным
 - 1.5. Отдельные требования к различным типам заявок о государственной регистрации лекарственного средства
 - 1.5.1. Информация для библиографических заявок
 - 1.5.2. Информация для заявок о государственной регистрации генерического лекарственного средства, гибридного лекарственного средства, подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра)
 - 1.5.3. Информация о терапевтических показаниях, считающихся такими, которые имеют значительные клинические преимущества по сравнению с существующими методами лечения, или об изменении категории отпуска лекарственного средства на основании результатов проведенных доклинических исследований и/или клинических испытаний

- 1.5.4. Обязательства владельца торговой лицензии после регистрации лекарственного средства
- 1.6. Оценка риска для окружающей среды
- 1.7. Информация, касающаяся орфанного лекарственного средства (препарата-сироты)
- 1.8. Информация, касающаяся фармаконадзора
- 1.8.1. Краткое описание (резюме) системы фармаконадзора
- 1.8.2. План управления рисками
- 1.9. Информация о клинических испытаниях лекарственного средства

Модуль 2 «Резюме общего технического документа»

- 2.1. Содержание модулей 2-5 регистрационного досье на лекарственное средство
- 2.2. Введение
- 2.3. Общее резюме по качеству
 - 2.3.S. Действующее вещество
 - 2.3.S.1. Общая информация
 - 2.3.S.2. Производство
 - 2.3.S.3. Описание характеристик
 - 2.3.S.4. Контроль действующего вещества
 - 2.3.S.5. Стандартные образцы или материалы
 - 2.3.S.6. Система упаковка/укупорка
 - 2.3.S.7. Стабильность
 - 2.3.P. Лекарственное средство
 - 2.3.P.1. Описание и состав лекарственного средства
 - 2.3.P.2. Фармацевтическая разработка
 - 2.3.P.3. Производство
 - 2.3.P.4. Контроль вспомогательных веществ
 - 2.3.P.5. Контроль лекарственного средства
 - 2.3.P.6. Стандартные образцы или материалы
 - 2.3.P.7. Система упаковка/укупорка
 - 2.3.P.8. Стабильность
 - 2.3.A. Приложения
 - 2.3.A.1. Помещения и оборудование
 - 2.3.A.2. Оценка безопасности инородных (посторонних) агентов
 - 2.3.A.3. Вспомогательные вещества
 - 2.3.R. Дополнительная информация
- 2.4. Обзор доклинических данных
- 2.5. Обзор клинических данных
 - 2.5.1. Обоснование разработки лекарственного средства
 - 2.5.2. Обзор биофармацевтических исследований
 - 2.5.3. Обзор клинической фармакологии
 - 2.5.4. Обзор эффективности лекарственного средства
 - 2.5.5. Обзор безопасности лекарственного средства

- 2.5.6. Заключение о пользе и рисках лекарственного средства
- 2.5.7. Список литературных источников
- 2.6. Резюме доклинических данных (в текстовом формате и в виде таблиц)
 - 2.6.1. Введение
 - 2.6.2. Резюме фармакологических данных в текстовом формате
 - 2.6.2.1. Краткое резюме
 - 2.6.2.2. Первичная фармакодинамика
 - 2.6.2.3. Вторичная фармакодинамика
 - 2.6.2.4. Фармакология безопасности
 - 2.6.2.5. Фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств
 - 2.6.2.6. Обсуждение и заключения
 - 2.6.2.7. Таблицы и рисунки
 - 2.6.3. Резюме фармакологических данных в виде таблиц
 - 2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате
 - 2.6.4.1. Краткое резюме
 - 2.6.4.2. Методы анализа
 - 2.6.4.3. Абсорбция
 - 2.6.4.4. Распределение
 - 2.6.4.5. Метаболизм (межвидовое сравнение)
 - 2.6.4.6. Экскреция
 - 2.6.4.7. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств
 - 2.6.4.8. Другие фармакокинетические исследования
 - 2.6.4.9. Обсуждение и заключения
 - 2.6.4.10. Таблицы и рисунки
 - 2.6.5. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц
 - 2.6.6. Резюме токсикологических данных в текстовом формате
 - 2.6.6.1. Краткое резюме
 - 2.6.6.2. Токсичность при однократном введении
 - 2.6.6.3. Токсичность при повторном (многократном) введении
 - 2.6.6.4. Генотоксичность
 - 2.6.6.5. Канцерогенность
 - 2.6.6.6. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность
 - 2.6.6.7. Местная переносимость
 - 2.6.6.8. Другие исследования токсичности
 - 2.6.6.9. Обсуждение и заключения
 - 2.6.6.10. Таблицы и рисунки
 - 2.6.7. Резюме токсикологических данных в виде таблиц
- 2.7. Резюме клинических данных
 - 2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
 - 2.7.1.1. История и обзор
 - 2.7.1.2. Резюме результатов индивидуальных исследований
 - 2.7.1.3. Сравнение и анализ результатов перекрестных исследований
 - 2.7.1.4. Приложение
 - 2.7.2. Резюме клинико-фармакологических исследований

- 2.7.2.1. История и обзор
- 2.7.2.2. Резюме результатов индивидуальных исследований
- 2.7.2.3. Сравнение и анализ результатов перекрестных исследований
- 2.7.2.4. Особые исследования
- 2.7.2.5. Приложение
- 2.7.3. Резюме по клинической эффективности
- 2.7.3.1. История и обзор клинической эффективности
- 2.7.3.2. Резюме результатов индивидуальных исследований
- 2.7.3.3. Сравнение и анализ результатов перекрестных исследований
- 2.7.3.4. Анализ клинической информации относительно рекомендаций по дозированию
- 2.7.3.5. Длительность эффективности и/или переносимость действия(й)
- 2.7.3.6. Приложение
- 2.7.4. Резюме по клинической безопасности
- 2.7.4.1. Воздействие лекарственного средства
- 2.7.4.2. Побочные явления
- 2.7.4.3. Клинико-лабораторная оценка
- 2.7.4.4. Показатели жизнедеятельности, физические показатели и другие наблюдения, связанные с безопасностью
- 2.7.4.5. Безопасность в отдельных группах и ситуациях
- 2.7.4.6. Пострегистрационные данные
- 2.7.4.7. Приложение
- 2.7.5. Список литературных источников
- 2.7.6. Синописи индивидуальных исследований

Модуль 3 «Качество»

- 3.1. Содержание модуля 3
- 3.2. Основные данные
- 3.2.S. Действующее вещество
- 3.2.S.1. Общая информация
- 3.2.S.1.1. Номенклатура
- 3.2.S.1.2. Структура
- 3.2.S.1.3. Общие свойства
- 3.2.S.2. Производство
- 3.2.S.2.1. Производитель(и)
- 3.2.S.2.2. Описание производственного процесса и контроля в процессе производства
- 3.2.S.2.3. Контроль материалов
- 3.2.S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции
- 3.2.S.2.5. Валидация процесса и/или оценка
- 3.2.S.2.6. Разработка процесса производства
- 3.2.S.3. Описание характеристик
- 3.2.S.3.1. Разъяснение структуры и других характеристик

- 3.2.S.3.2. Примеси
- 3.2.S.4. Контроль действующего вещества
- 3.2.S.4.1. Спецификация
- 3.2.S.4.2. Аналитические процедуры
- 3.2.S.4.3. Валидация аналитических процедур
- 3.2.S.4.4. Анализ серии
- 3.2.S.4.5. Обоснование спецификации
- 3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы
- 3.2.S.6. Система упаковка/укупорка
- 3.2.S.7. Стабильность
- 3.2.S.7.1. Резюме по стабильности и заключения
- 3.2.S.7.2. Протокол пострегистрационного исследования стабильности и обязательства по стабильности
- 3.2.S.7.3. Данные по стабильности

3.2.P. Лекарственное средство

- 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного средства
- 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка
 - 3.2.P.2.1. Компоненты лекарственного средства
 - 3.2.P.2.1.1. Действующее вещество
 - 3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества
 - 3.2.P.2.2. Лекарственное средство
 - 3.2.P.2.2.1. Разработка состава
 - 3.2.P.2.2.2. Излишки
 - 3.2.P.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства
 - 3.2.P.2.3. Разработка производственного процесса
 - 3.2.P.2.4. Система упаковка/укупорка
 - 3.2.P.2.5. Микробиологические характеристики
 - 3.2.P.2.6. Совместимость
- 3.2.P.3. Производство
 - 3.2.P.3.1. Производитель(и)
 - 3.2.P.3.2. Производственная рецептура
 - 3.2.P.3.3. Описание производственного процесса и контроля в процессе производства
 - 3.2.P.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции
 - 3.2.P.3.5. Валидация процесса и/или оценка
- 3.2.P.4. Контроль вспомогательных веществ
 - 3.2.P.4.1. Спецификации
 - 3.2.P.4.2. Аналитические процедуры
 - 3.2.P.4.3. Валидация аналитических процедур
 - 3.2.P.4.4. Обоснование спецификаций
 - 3.2.P.4.5. Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения
 - 3.2.P.4.6. Новые вспомогательные вещества

- 3.2.P.5. Контроль лекарственного средства
- 3.2.P.5.1. Спецификация(и)
- 3.2.P.5.2. Аналитические процедуры
- 3.2.P.5.3. Валидация аналитических процедур
- 3.2.P.5.4. Анализ серии
- 3.2.P.5.5. Описание характеристик примесей
- 3.2.P.5.6. Обоснование спецификации(й)
- 3.2.P.6. Стандартные образцы или материалы
- 3.2.P.7. Система упаковка/укупорка
- 3.2.P.8. Стабильность
- 3.2.P.8.1. Резюме по стабильности и заключение
- 3.2.P.8.2. Протокол пострегистрационного исследования стабильности и обязательства по стабильности
- 3.2.P.8.3. Данные по стабильности
- 3.2.A. Приложения
- 3.2.A.1. Помещения и оборудование
- 3.2.A.2. Оценка безопасности инородных (посторонних) агентов
- 3.2.A.3. Вспомогательные вещества
- 3.2.R. Дополнительная (региональная) информация
- 3.3. Ссылки на литературные источники

Модуль 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»

- 4.1. Содержание модуля 4
- 4.2. Отчеты исследований
- 4.2.1. Фармакология
- 4.2.1.1. Первичная фармакодинамика
- 4.2.1.2. Вторичная фармакодинамика
- 4.2.1.3. Фармакология безопасности
- 4.2.1.4. Фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств
- 4.2.2. Фармакокинетика
- 4.2.2.1. Аналитические методы и отчеты по валидации
- 4.2.2.2. Абсорбция
- 4.2.2.3. Распределение
- 4.2.2.4. Метаболизм
- 4.2.2.5. Экскреция
- 4.2.2.6. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств (доклинические)
- 4.2.2.7. Другие фармакокинетические исследования
- 4.2.3. Токсикология
- 4.2.3.1. Токсичность при однократном введении
- 4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении
- 4.2.3.3. Генотоксичность
- 4.2.3.3.1. In vitro

- 4.2.3.3.2. In vivo (включая подтверждающие данные токсикокинетики)
- 4.2.3.4. Канцерогенность
- 4.2.3.4.1. Долгосрочные исследования
- 4.2.3.4.2. Краткосрочные исследования или исследования средней продолжительности
- 4.2.3.4.3. Другие исследования
- 4.2.3.5. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность
- 4.2.3.5.1. Фертильность и раннее эмбриональное развитие
- 4.2.3.5.2. Эмбриофетальное развитие
- 4.2.3.5.3. Пре- и постнатальное развитие
- 4.2.3.5.4. Исследования введения дозы потомству (неполовозрелым животным) и/или их последующая оценка
- 4.2.3.6. Местная переносимость
- 4.2.3.7. Другие исследования токсичности (при наличии)
- 4.2.3.7.1. Антигенность
- 4.2.3.7.2. Иммунотоксичность
- 4.2.3.7.3. Исследования механизма действия
- 4.2.3.7.4. Зависимость
- 4.2.3.7.5. Метаболиты
- 4.2.3.7.6. Примеси
- 4.2.3.7.7. Другие исследования
- 4.3. Ссылки на литературные источники

Модуль 5 «Отчеты о клинических испытаниях»

- 5.1. Содержание модуля 5
- 5.2. Список всех клинических испытаний в виде таблиц
- 5.3. Отчеты о клинических испытаниях
- 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях
- 5.3.1.1. Отчеты об исследовании биодоступности
- 5.3.1.2. Отчеты об исследовании сравнительной биодоступности и биоэквивалентности
- 5.3.1.3. Отчеты об исследовании in vitro-in vivo корреляции
- 5.3.1.4. Отчеты о биоаналитических и аналитических методах
- 5.3.2. Отчеты об исследованиях, имеющих отношение к фармакокинетике, с использованием биоматериалов человеческого происхождения
- 5.3.2.1. Отчеты об исследовании связывания с белками плазмы
- 5.3.2.2. Отчеты об исследовании метаболизма в печени и взаимодействия лекарственных средств
- 5.3.2.3. Отчеты об исследовании с использованием других биоматериалов человеческого происхождения
- 5.3.3. Отчеты фармакокинетических исследований у человека
- 5.3.3.1. Отчеты об исследовании фармакокинетики и первичной (начальной) переносимости у здоровых субъектов
- 5.3.3.2. Отчеты об исследовании фармакокинетики и первичной

(начальной) переносимости у пациентов

5.3.3.3. Отчеты об исследовании фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних факторов

5.3.3.4. Отчеты об исследовании фармакокинетики с целью оценки влияния внешних факторов

5.3.3.5. Отчеты об исследовании фармакокинетики в популяции

5.3.4. Отчеты фармакодинамических исследований у человека

5.3.4.1. Отчеты об исследовании фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у здоровых субъектов

5.3.4.2. Отчеты об исследовании фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у пациентов

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических испытаниях по заявленным показаниям к применению

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых клинических испытаниях

5.3.5.3. Отчеты об анализе данных более чем одного испытания

5.3.5.4. Отчеты о других клинических испытаниях

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения

5.3.7. Индивидуальные регистрационные формы и индивидуальные списки пациентов

5.4. Ссылки на литературные источники

к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ДЕКЛАРАЦИЯ

Заявитель (представитель заявителя)

(наименование)

в лице _____ гарантирует, что при государственной
(Имя и Фамилия)
регистрации лекарственного средства:

—,
(название лекарственного средства, сила действия, лекарственная форма)

на которое предоставляется регистрационное досье, права третьей стороны, защищенные патентом или переданы по лицензии, не нарушаются в связи с регистрацией указанного лекарственного средства.

Мне известно, что в государственной регистрации указанного лекарственного средства, может быть отказано, если в результате такой регистрации будут нарушены защищенные патентом действующие имущественные права интеллектуальной собственности, в том числе при производстве, использовании, продаже лекарственного средства.

Подпись

Имя и фамилия

Дата (год-месяц-число)

М. П.

Приложение 13

к Порядку государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядку экспертизы лекарственных средств

СТРУКТУРА

регистрационного досье на лекарственное средство, представленное с целью государственной перерегистрации

Модуль 1 «Административная информация»

- 1.0. Письмо владельца торговой лицензии о государственной перерегистрации лекарственного средства
- 1.1. Полное содержание регистрационного досье
- 1.2. Заявка о государственной перерегистрации лекарственного средства
- 1.3. Информация на лекарственное средство
- 1.3.1. Краткая характеристика лекарственного средства, маркировка упаковки и аннотация-вкладыш
- 1.3.3. Макеты и образцы упаковки лекарственного средства
- 1.4. Информация об экспертах
- 1.4.1. Эксперт по качеству
- 1.4.2. Эксперт по доклиническим данным (если применимо)
- 1.4.3. Эксперт по клиническим данным
- 1.8. Информация, касающаяся фармаконадзора
- 1.8.1. Краткое описание (резюме) системы фармаконадзора (если применимо)
- 1.8.2. План управления рисками

Модуль 2 «Резюме общего технического документа»

- 2.3. Дополнение к общему резюме по качеству
- 2.4. Дополнение к обзору доклинических данных
- 2.5. Дополнение к обзору клинических данных.

к Порядку государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядку экспертизы лекарственных средств

ЗАЯВКА

об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство

ДЕКЛАРАЦИЯ и ПОДПИСЬ

Данной заявкой мы декларируем об изменении владельца торговой лицензии на лекарственное средство и подтверждаем, что:

- ☐ регистрационное досье на лекарственное средство в полном объеме, включая все изменения, которые в него вносились, или его копия было передано от действующего владельца торговой лицензии новому владельцу;
- ☐ все организационные мероприятия по изменению владельца торговой лицензии на лекарственное средство и принятию новым владельцем торговой лицензии на себя всех обязательств в отношении лекарственного средства будут завершены в течение периода, указанного в материалах для изменения владельца торговой лицензии, которые будут поданы в Агентство Грузии;
- ☐ действующим владельцем торговой лицензии переданы, а новым владельцем торговой лицензии приняты все обязательства в отношении лекарственного средства;
- ☐ в информацию на лекарственное средство (краткая характеристика, аннотация-вкладыш, текст маркировки упаковки) не вносятся изменения, кроме изменений, связанных с изменением владельца торговой лицензии;
- ☐ в регистрационное досье на лекарственное средство не вносятся изменения, кроме изменений, связанных с изменением владельца торговой лицензии.

**Действующий владелец торговой
лицензии:**

**Новый владелец торговой
лицензии:**

Подпись

Подпись

Имя и фамилия	Имя и фамилия
Должность	Должность
Адрес, e-mail	Адрес, e-mail
Дата (год-месяц-число)	Дата (год-месяц-число)

Владелец торговой лицензии, который передает право собственности на зарегистрированное лекарственное средство:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

Ф.И. контактного лица:

Владелец торговой лицензии, которому передается право собственности на зарегистрированное лекарственное средство:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

Ф.И. контактного лица:

☐ Подтверждение регистрации нового владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии прилагается.

☐ Доверенность на представление интересов нового владельца торговой лицензии прилагается.

☐ Оплату за проведение экспертизы материалов для изменения владельца торговой лицензии на лекарственное средство гарантирую.

Реквизиты плательщика:

Наименование:

Регистрационные данные:

Адрес:

Страна:

Телефон/факс:

e-mail:

Информация о лекарственном средстве, торговая лицензия которого передается другому владельцу

Название (торговое) лекарственного средства:

Действующее(ие) вещество(а):

Лекарственная форма и сила действия:

Путь(и) введения:

Упаковка лекарственного средства:

Номер торговой лицензии:

Дата первой регистрации лекарственного средства в Грузии:

Дата окончания срока действия торговой лицензии в Грузии:

ДОКУМЕНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИЛАГАЮТСЯ К ЗАЯВКЕ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ВЛАДЕЛЬЦА ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

- ☐ 1. Доверенность на представление интересов нового владельца торговой лицензии в Грузии.
- ☐ 2. Подтверждение регистрации нового владельца торговой лицензии в Реестре предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц Грузии.

к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ФОРМА ТОРГОВОЙ ЛИЦЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(логотип Агентства)

АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ И МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЯМ

ТОРГОВАЯ ЛИЦЕНЗИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

№ _____

Государственным агентством регулирования медицинской
деятельности,

в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»,
постановлением Правительства Грузии «Об утверждении Порядка
государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и
внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а
также порядка экспертизы лекарственных средств» и согласно приказу
Агентства от ____ . ____ .20 ____ № _____ «О государственной регистрации
(перерегистрации) лекарственных средств и внесении изменений в
регистрационные досье на лекарственные средства»,

принято решение о {регистрации лекарственного средства в
Грузии/перерегистрации лекарственного средства в Грузии/внесении
изменений в регистрационное досье на лекарственное средство}:

{НАЗВАНИЕ (ТОРГОВОЕ) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА}

{действующее(ие) вещество(а)}

{лекарственная форма и сила действия}

Решением о {регистрации лекарственного средства/перерегистрации
лекарственного средства/внесении изменений в регистрационное досье на
лекарственное средство} лекарственное средство разрешается к размещению на
рынке Грузии и утверждено:

краткую характеристику лекарственного средства;

аннотацию-вкладыш;

текст маркировки упаковки лекарственного средства.

____. Торговая лицензия действует на всей территории Грузии до ____.
____.20____.

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ

1. Название (торговое) лекарственного средства:

2. Сила действия и лекарственная форма:

3. Путь(и) введения:

4. Качественный и количественный состав лекарственного средства*:

действующее(ие) вещество(а):

вспомогательное(ые) вещество(а):

*указывается, на какое количество рассчитан состав лекарственного средства (например, 1 капсула)

5. Вид и размер упаковки лекарственного средства:

6. Срок годности лекарственного средства:

7. Код АТС (АТХ):

8. Терапевтические показания к применению лекарственного средства:

9. Отпуск лекарственного средства:

10. Реклама лекарственного средства:

11. Владелец торговой лицензии на лекарственное средство:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

12. Производитель, отвечающий за выпуск серии лекарственного средства:
Наименование производителя:

Адрес местонахождения производства:

Страна размещения производства:

13. Информация об обязательствах владельца торговой лицензии при регистрации лекарственного средства и в пострегистрационном периоде

14. Частота предоставления периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственного средства

(должность лица,
подписавшего торговую
лицензию)

(подпись)

(фамилия и имя)

(М.П.)

к Порядку государственной
регистрации, перерегистрации
лекарственных средств и внесения
изменений в регистрационные досье
на лекарственные средства, а также
порядку экспертизы лекарственных
средств

ФОРМА ИЗМЕНЕНИЙ В ТОРГОВУЮ ЛИЦЕНЗИЮ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(логотип Агентства)

АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ И МЕДИЦИНСКИМ ИЗДЕЛИЯМ

ИЗМЕНЕНИЯ В ТОРГОВУЮ ЛИЦЕНЗИЮ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

№ _____

Государственным агентством регулирования медицинской
деятельности,

в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»,
постановлением Правительства Грузии «Об утверждении Порядка
государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и
внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а
также порядка экспертизы лекарственных средств» и согласно приказу
Агентства от ____ . ____ .20__ № _____ «О государственной регистрации
(перерегистрации) лекарственных средств и внесении изменений в
регистрационные досье на лекарственные средства»,

принято решение о внесении изменения(й) в регистрационное досье на
лекарственное средство, которое(ые) приводит(ят) к таким изменениям в
торговую лицензию на лекарственное средство:

{НАЗВАНИЕ (ТОРГОВОЕ) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА}

{действующее(ие) вещество(а)}

{лекарственная форма и сила действия}

Редакция до изменений	Редакция с изменениями

Владелец торговой лицензии на лекарственное средство:

Наименование юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или фамилия и имя индивидуального предпринимателя:

Юридический адрес юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица, или адрес проживания индивидуального предпринимателя:

Страна:

Решением о внесении изменения(й) в регистрационное досье на лекарственное средство утверждено:*

краткую характеристику лекарственного средства;

аннотацию-вкладыш;

текст маркировки упаковки лекарственного средства.

*выбирается необходимое

(должность лица,
подписавшего изменения в
торговую лицензию)

(подпись)

(фамилия и имя)

(М.П.)

Правила надлежащей дистрибуции **(GDP – Good Distribution Practice)**

Данное руководство является принятым нормативным документом Европейской Комиссии «Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)» («Руководство от 5 ноября 2013 года по правилам надлежащей дистрибуции лекарственных средств для применения человеком (Текст имеет отношение к ЕЕА) (2013/C 343/01)») (далее Руководство по GDP ЕС), который входит в том 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» («Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе»).

РАЗДЕЛ I.

1. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

1.1 Принципы

Компании, осуществляющие оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств (дистрибуторы) должны поддерживать систему качества с установлением обязанностей, процессов и принципов управления рисками в соответствии с видами их деятельности². Всю деятельность по дистрибуции следует четко определить и систематически пересматривать. Все критические этапы процесса дистрибуции и существенные изменения следует обосновывать и, в определенных случаях, подвергать валидации. За систему качества несет ответственность руководство компании дистрибутора, которое должно выполнять функции управления и принимать активное участие в деятельности при поддержке всего персонала.

1.2 Система качества

Система управления качеством должна распространяться на организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также все виды деятельности, необходимые для гарантирования того, что сохранены качество и целостность поставленной продукции, и что она оставалась в пределах легальной цепи поставки во время хранения и/или транспортировки.

Систему качества следует полностью документировать, а ее эффективность проверять. Необходимо определить все виды деятельности, касающиеся качества; их следует документировать. Должно быть принято руководство по качеству или другой эквивалентный документ.

² Article 80(h) of Directive 2001/83/EC

Руководство дистрибьютора должно назначить ответственное лицо (responsible person – RP), которое должно иметь четко определенные полномочия и обязанности для обеспечения того, что система качества внедрена, функционирует и поддерживается.

Руководство дистрибьютора должно гарантировать, что все части системы качества обеспечены достаточным количеством компетентных сотрудников, а также соответствующими и достаточными помещениями, оборудованием и техническими средствами.

При разработке или модификации системы качества следует брать во внимание объем, структуру и сложность деятельности по дистрибуции.

Должна быть система контроля изменений. В такую систему следует внедрить принципы риск-менеджмента качества; эта система должна быть пропорциональной и эффективной.

Система качества должна обеспечивать, что:

- i) лекарственные средства получают, хранят, поставляют или экспортируют согласно требованиям данных правил GDP;
- ii) обязанности руководства четко определены;
- iii) продукцию поставляют законным получателям в приемлемый срок;
- iv) протоколы ведут вовремя (одновременно);
- v) отклонения от утвержденных процедур документируют и исследуют;
- vi) для исправления отклонений и их предупреждения осуществляют надлежащие корректирующие и предупреждающие действия (*SAPA – Corrective Action and Preventive Action*) в соответствии с принципами риск-менеджмента качества.

1.3 Управление внешней (аутсорсинговой) деятельностью

Система качества должна включать контроль и обзор любой внешней (аутсорсинговой) деятельности по получению, хранению, поставкам или экспорту лекарственных средств. Такие процессы, к которым следует применить систему риск-менеджмента качества, должны включать:

- i) оценку пригодности и компетентности исполнителя в отношении осуществления деятельности, а также проверку разрешения (*лицензии на вид деятельности*), при необходимости;
- ii) определение обязанностей и процессов информирования задействованных сторон в отношении деятельности, имеющей отношение к качеству;
- iii) мониторинг и обзор деятельности исполнителя, а также определение и внедрение любых необходимых улучшений на регулярной основе.

1.4 Обзор со стороны руководства и мониторинг

Руководство дистрибьютора периодически должно осуществлять формализованный процесс обзора системы качества. Такой обзор должен включать:

- i) оценивание достижения целей системы качества;
- ii) оценивание показателей функциональности, которые могут быть использованы для контроля эффективности процессов в рамках системы качества, таких как рекламации, отклонения, САРА, изменения в процессах; обратная связь относительно внешней (аутсорсинговой) деятельности; процессы самооценки, включая оценки рисков и

аудиты; а также внешние оценки, такие как инспекции, выводы и аудиты со стороны клиентов (получателей);

- iii) новые регуляторные требования, руководства и публикации относительно качества, которые могут влиять на систему управления качеством;
- iv) нововведения (инновации), которые могут усовершенствовать систему качества;
- v) изменения условий бизнеса и целей.

Результаты каждого обзора системы качества со стороны руководства следует своевременно документировать; о них следует эффективно информировать персонал дистрибутора.

1.5 Риск-менеджмент качества (Quality risk management)

Риск-менеджмент качества – это системный процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственных средств. Его можно применять как перспективно, так и ретроспективно. Риск-менеджмент качества должен гарантировать, что оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, практическом опыте ведения процессов и, в конечном итоге, направлен на защиту пациента. Уровень усилий, формальности и документирование процессов должны соответствовать уровню риска. Примеры процессов и применения управления рисками для качества можно найти в Руководстве Q9 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH)³.

2. ПЕРСОНАЛ

2.1. Принцип

Надлежащая дистрибуция лекарственных средств зависит от людей. Учитывая это, для выполнения всех задач, за которые дистрибутор несет ответственность, должен побыть достаточно компетентный персонал. Сотрудники должны четко осознавать личные обязанности, которые должны быть запротоколированы.

2.2. Ответственное лицо (RP – responsible person)

Дистрибутор должен назначить ответственное лицо. Ответственное лицо должно соответствовать квалификационным требованиям и всем условиям, предусмотренным законодательством Грузии. Желательна научная степень по фармацевтическим наукам. Ответственное лицо должна иметь надлежащую компетенцию и опыт; оно должна пройти обучение по правилам GDP и иметь соответствующие знания.

Ответственное лицо должно выполнять свои обязанности лично; с ним должна быть постоянная связь. Ответственное лицо может делегировать обязанности, но не ответственность.

Для ответственного лица должна быть письменная должностная инструкция, где определены его полномочия по принятию решений в соответствии с его обязанностями. Дистрибутор должен предоставить ответственному лицу определенные полномочия, ресурсы и права, необходимые для выполнения его обязанностей.

Ответственное лицо должно выполнять свои обязанности таким образом, чтобы обеспечить возможность дистрибутору продемонстрировать свое соответствие требованиям GDP и

³ ICH Q9 Quality Risk Management

выполнение обязанностей по обслуживанию населения. Обязанности ответственного лица включают:

- i) обеспечение внедрения и функционирования системы управления качеством;
- ii) фокусирование на управлении разрешительной деятельностью и на точности и качестве протоколов;
- iii) обеспечение внедрения и функционирования программ первичного и дальнейшего обучения;
- iv) координация и быстрое выполнение любой операции по отзыву лекарственных средств;
- v) обеспечение эффективного рассмотрения соответствующих рекламаций клиентов (получателей);
- vi) обеспечения процедуры утверждения поставщиков и клиентов (получателей);
- vii) согласование любых субдоговорных работ, которые могут повлиять на GDP;
- viii) обеспечение регулярного проведения самоинспекций в соответствии с заранее составленной программой и осуществления необходимых корректирующих мероприятий;
- ix) хранения соответствующих протоколов о делегировании любых обязанностей;
- x) принятие решений относительно окончательного расположения возвращенной, несоответствующей (бракованной), отозванной или фальсифицированной продукции;
- xi) одобрение любого возврата к реализации и перемещение к разрешенному для реализации запасу;
- xii) обеспечение соблюдения всех дополнительных требований, которые определены законодательством Грузии относительно определенной продукции.

2.3. Прочий персонал

Должен быть компетентный персонал в достаточном количестве, привлеченный ко всем этапам деятельности по дистрибуции лекарственных средств. Численность необходимого персонала зависит от объема и сферы деятельности.

Организационную структуру дистрибутора необходимо изложить в виде организационной схемы. Должны быть четко определены: роль, обязанности и взаимосвязи всех сотрудников.

Роли и обязанности сотрудников, которые работают на ключевых должностях, должны быть изложены в письменных должностных инструкциях вместе с любыми согласованиями относительно делегирования обязанностей.

2.4. Обучение

Весь персонал, привлеченный к деятельности по дистрибуции, должен пройти обучение правилам GDP. Каждый сотрудник должен иметь соответствующую компетенцию и опыт до начала выполнения своих обязанностей.

Согласно своей роли персонал должен проходить начальное и дальнейшее обучение, которое основано на письменных методиках и соответствует письменной программе обучения. Ответственное лицо также должно поддерживать свою компетенцию в вопросах GDP путем регулярного обучения.

Дополнительно, обучение должно включать аспекты идентификации продукции и предотвращения попадания фальсифицированных лекарственных средств в цепочке поставок.

Персонал, который имеет дело с любой продукцией, которая требует более строгих условий обращения, должен пройти специальное обучение. Примеры такой продукции – опасная продукция, радиоактивные материалы, лекарственные средства, которые создают особый риск злоупотребления (включая наркотические средства и психотропные вещества)⁴, а также чувствительная к температуре продукция.

Следует сохранять все протоколы в отношении обучения; эффективность обучения необходимо периодически оценивать и документировать.

2.5. Гигиена

Относительно гигиены персонала необходимо утвердить надлежащие процедуры, которые соответствуют выполняемым работам, и следить за их выполнением. Такие процедуры должны включать требования в отношении здоровья, гигиены и одежды.

3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

3.1. Принцип

Дистрибуторы должны иметь пригодные и достаточные помещения, сооружения и оборудование для обеспечения надлежащего хранения и надлежащей дистрибуции лекарственных средств. В частности, помещения должны быть чистыми и сухими; в них следует поддерживать необходимый температурный режим.

3.2. Помещения

Помещения должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. Они должны быть безопасными, прочными и иметь достаточную вместимость, чтобы позволить безопасное хранение лекарственных средств и работу с ними. В зонах хранения следует обеспечить достаточное освещение, чтобы все операции осуществлять точно и безопасно. Если помещения не принадлежат непосредственно дистрибутору, в наличии должен быть договор (контракт) на их аренду. Помещения, эксплуатируемые на основании договора (контракта) аренды должны быть указаны в разрешении (лицензии) на дистрибуцию лекарственных средств.

Лекарственные средства следует хранить в обособленных зонах, которые должны быть четко маркированы; доступ к ним должен быть ограничен и разрешен только для назначенного персонала. Любая система взамен физического разграничения, такая как электронное разграничение на основе компьютеризированной системы, должна обеспечивать эквивалентную безопасность и пройти валидацию.

Продукция в ожидании решения относительно ее размещения или продукция, которая была изъята из разрешенного к реализации запаса, должна быть отделена физически или с помощью эквивалентной электронной системы. К такой продукции относится, например, любая продукция с подозрением на фальсификацию или возвращенная продукция. Лекарственные средства, полученные из других стран, но не предназначенные для рынка Грузии, также должны быть физически отделены. Любые фальсифицированные

⁴ лекарственные средства, которые в соответствии с законодательством Грузии, подлежат специальному контролю

лекарственные средства, продукцию, срок годности которой истек, отозванную продукцию и забракованную продукцию, обнаруженную в цепочке поставок, следует немедленно отделить и хранить в специально предназначенной зоне отдельно от других лекарственных средств. В таких зонах должна быть соответствующая степень безопасности для гарантии того, что такая продукция остается отделенной от разрешенного к реализации запаса. Такие зоны должны быть четко идентифицированы.

Особое внимание следует уделять хранению продукции, которая требует специального обращения в соответствии с законодательством Грузии. Для такой продукции (например, наркотических средств и психотропных веществ)⁵ могут быть необходимы специальные условия хранения (и специальные разрешения).

Радиоактивные материалы и другую опасную продукцию, а также продукцию, которая создает специфический риск возникновения пожара или взрыва (например, медицинские газы, горючие материалы, легковоспламеняющиеся жидкости и твердые вещества), следует хранить в одной или в нескольких предназначенных для них зонах согласно требований законодательства Грузии с соответствующими мерами безопасности и охраны.

Зоны для приемки и отгрузки должны защищать продукцию от погодных условий. Зоны приемки, отгрузки и зоны хранения должны быть должным образом разделены. Следует иметь процедуры для осуществления контроля товара, который поступает и отпускается. Должны быть специально определены и соответственно оборудованы зоны приемки, где поставки проверяют после получения.

Следует обеспечить невозможность несанкционированного доступа ко всем зонам, указанным в разрешении (в лицензии) на дистрибуцию. Предупредительные меры, как правило, включают систему охранной сигнализации и контроль доступа. Посетителей необходимо сопровождать.

Помещения и технические средства для хранения должны быть чистыми, без мусора и пыли. Следует иметь программы очистки, инструкции и протоколы. Соответствующее оборудование для очистки и средства для очистки необходимо выбирать и использовать так, чтобы они не стали источником контаминации.

Помещения должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы предотвращать проникновение в них насекомых, грызунов или других животных. Должна быть профилактическая программа контроля вредителей.

Комнаты для отдыха, приема пищи для сотрудников и туалеты должны быть в достаточной степени отделены от зон хранения. В зонах хранения запрещается хранить продукты питания, напитки, средства для курения или лекарственные средства для личного применения.

3.2.1. Контроль температуры и окружающей среды

Для контроля окружающей среды, где хранят лекарственные средства, необходимо иметь соответствующее оборудование и процедуры. Факторами окружающей среды, подлежащими контролю, является температура, освещение, влажность и чистота помещений.

В зонах хранения перед началом их эксплуатации при репрезентативных условиях следует составить первоначальную температурную карту (*temperature mapping*). Оборудование для контроля температуры следует размещать в соответствии с результатами картирования,

⁵ Лекарственные средства, которые в соответствии с законодательством Грузии, подлежат специальному контролю

обеспечивая расположение средств контроля в зонах, где были обнаружены наибольшие колебания. Картирование следует повторять по результатам общего оценивания рисков или при каких-либо значительных модификациях технических средств или оборудования для контроля температуры. Для малых помещений площадью несколько квадратных метров, которые являются зонами хранения при комнатной температуре, следует провести общее оценивание потенциальных рисков (например, влияние нагревателей) и соответствующим образом расположить приборы контроля температуры.

3.3. Оборудование

Все оборудование, которое может повлиять на хранение и дистрибуцию лекарственных средств, следует проектировать, размещать и обслуживать в соответствии с нормами, соответствующими его назначению. Для основного оборудования, от которого зависит функциональность операций, следует проводить плановое обслуживание.

Оборудование, используемое для контроля или мониторинга окружающей среды, где хранятся лекарственные средства, следует калибровать с периодичностью, которая определена на основании общего оценивания рисков и надежности.

Калибровку оборудования следует осуществлять в сравнении с национальным или международным измерительным эталоном. Должна быть в наличии соответствующая система сигнализации для обеспечения оповещения об отклонении от предварительно определенных условий хранения. Необходимо установить соответствующие аварийные уровни, а сигнализацию следует регулярно проверять для обеспечения ее адекватного функционирования.

Ремонт, обслуживание и калибровку оборудования следует проводить таким образом, чтобы не нарушить сохранность лекарственных средств.

Следует вести соответствующие протоколы в отношении ремонта, обслуживания и калибровки основного оборудования; результаты необходимо сохранять. К основному оборудованию можно отнести, например, холодильные камеры с системами охранной сигнализации и контроля доступа, холодильники, термогигрометры или другие приборы для регистрации температуры и влажности, системы обработки воздуха или любое оборудование, используемое в дальнейшем в цепи поставки.

3.3.1. Компьютеризированные системы

Перед вводом в эксплуатацию компьютеризированной системы путем проведения соответствующей валидации или верификации должно быть доказано, что система способна достигать желаемых результатов точно, последовательно и воспроизводимо.

Должно быть в наличии письменное детальное описание системы (включая диаграммы, если необходимо). Такое описание следует актуализировать. В документе должны быть описаны принципы, цели, меры безопасности и область применения системы, а также ее главные характеристики, как используется компьютеризированная система и путь ее взаимодействий с другими системами.

Вводить данные в систему или изменять их может только специально назначенное для этого лицо.

Данные следует сохранять физическим или электронным способом, а также защищать от случайных или несанкционированных модификаций. Данные, которые сохраняются, следует периодически проверять относительно их доступности. Необходимо защищать данные путем создания резервных копий через определенные периоды. Резервные данные следует хранить

в отдельном охраняемом месте в течение времени, определенного законодательством Грузии, но не менее 5 лет.

Необходимо определить процедуры на случай выхода системы из строя или ее поломки. В них должны быть включены системы для восстановления данных.

3.3.2. Квалификация и валидация

Дистрибуторы должны признавать, что квалификация основного оборудования и/или валидация ключевых процессов необходимы для обеспечения правильности их инсталляции и работы. Масштаб и степень такой деятельности по квалификации и/или валидации (например, процессов хранения, сборки заказов и упаковки) следует определять с использованием документированного подхода к общему оцениванию рисков.

Оборудование и процессы перед вводом в эксплуатацию и после значительных изменений (например, ремонт или техническое обслуживание) должны, соответственно, пройти квалификацию и/или валидацию.

Необходимо подготовить отчеты по валидации и квалификации, в которых должны быть приведены полученные результаты и комментарии относительно любых отклонений, которые наблюдались. Следует задокументировать отклонения для утвержденных процедур, а также решение относительно дальнейших корректирующих действий для исправления отклонений и предупреждения их повторения (корректирующие и предупреждающие действия - САРА). Если необходимо, следует применять принципы САРА. Необходимо составить документы, доказывающие удовлетворительную валидацию и приемлемость процесса или единицы оборудования; их должен утвердить соответствующий персонал.

4. ДОКУМЕНТАЦИЯ

4.1. Принцип

Надлежащая документация является важнейшей частью системы качества. Письменно изложенная документация должна предупреждать ошибки в результате устного общения и позволять отслеживать соответствующие операции при дистрибуции лекарственных средств.

4.2. Общие требования

Документация состоит из всех письменных методик, инструкций, контрактов, протоколов и данных на бумажном носителе или в электронном виде. Документация должна быть легкодоступной и легковосстанавливающейся.

В связи с обработкой персональных данных сотрудников или других физических лиц для обработки персональных данных и свободной передачи таких данных для защиты лиц применяют требования Закон Грузии «О защите персональных данных»⁶.

Документация должна быть достаточно всесторонней согласно сферы деятельности дистрибутора, а также изложена на понятном для персонала языке. Документация должна быть написана четко, иметь однозначные толкования и не содержать ошибок.

Методики должны быть датированы, утверждены и подписаны ответственным лицом. Если необходимо, документация должна быть утверждена, подписана и датирована специально предназначенными для этого лицами. Документы не должны быть рукописными; хотя, если

⁶ В ЕС применяется Directive 95/46/EC

необходимо внесение записей, для этого необходимо предусмотреть достаточно места. Любое изменение, внесенное в документацию, должно быть подписано и датировано; при этом должна быть возможность прочитать первичную информацию. Если необходимо, следует указывать причину изменения.

Документы должны храниться в течение срока, определенного законодательством Грузии, но не менее 5 лет. Персональные данные следует удалять или делать анонимными, как только их хранение становится ненужным для целей дистрибуции.

Необходимо, чтобы каждый сотрудник имел свободный доступ ко всей документации, необходимой для выполнения им своих задач.

Следует обратить внимание на использование только действующих и утвержденных методик. Содержание документов должно быть однозначным; название, суть и цель должны быть четко сформулированы. Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать. К методикам следует применять контроль версий. Необходимо иметь систему, которая предотвращает случайное использование замененных версий после пересмотра документа. Замененные или устаревшие методики необходимо изъять из рабочих мест и хранить в архиве.

В отношении каждой операции получения лекарственных средств, их поставки или брокерской деятельности следует вести протоколы или в форме счет-фактур (накладных) покупки/продажи, квитанций на доставку, или с помощью компьютера, или в любой другой форме.

К протоколам следует включать, как минимум, следующую информацию: дата, название лекарственного средства; полученное, поставленное или переданное количество; название и адрес поставщика, клиента (получателя), брокера или грузополучателя, если необходимо; а также номер серии, по крайней мере, для лекарственного средства, относительно которого необходимы меры охраны⁷.

Протоколы следует вести во время выполнения каждой операции.

5. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

5.1. Принцип

Вся деятельность, которую осуществляет дистрибутор, должна обеспечивать сохранение идентичности лекарственного средства, а также то, что дистрибуция лекарственных средств происходит согласно информации, приведенной на вторичной (внешней) упаковке. Дистрибутор должен использовать все доступные средства для минимизации риска попадания фальсифицированных лекарственных средств в легальную цепь поставки.

Каждое лекарственное средство, дистрибуция которого осуществляется в Грузии, должно быть зарегистрировано и иметь торговую лицензию, выданную в установленном порядке⁸.

Любой дистрибутор, который не является владельцем торговой лицензии и импортирует лекарственное средство из другого государства, должен уведомить владельца торговой лицензии и компетентный уполномоченный орган государства, в которое будет импортироваться лекарственное средство, о своем намерении импортировать это лекарственное средство⁹. Все ключевые операции, которые приведены ниже, должны быть полностью описаны в соответствующей документации в рамках системы качества.

⁷ в ЕС указанные требования регламентированы article 80(e) и 82 Directive 2001/83/EC

⁸ в ЕС указанные требования регламентированы article 76(1) и 76(2) Directive 2001/83/EC

⁹ в ЕС указанные требования регламентированы в Директиве 2001/83/EC

5.2. Квалификация поставщиков

Дистрибутор должен получать лекарственные средства только от лиц, которые сами являются владельцами разрешения (лицензии) на дистрибуцию, или которые имеют разрешение (лицензию) на производство этих лекарственных средств¹⁰ (в том числе на производство в части импорта).

Дистрибутор, который получает лекарственные средства из других стран с целью их импорта, то есть, с целью размещения таких продуктов на рынке Грузии, должен быть владельцами разрешения на производство.

Примечание. В Руководство GDP ЕС введено такое правило: «Предприятия по оптовой торговли, которые получают лекарственные средства из третьих стран с целью их импорта, то есть, с целью размещения этих продуктов на рынке ЕС, должны быть обладателями лицензии на производство»¹¹.

Если дистрибутор получает лекарственные средства от другого дистрибутора, следует убедиться, что поставщик придерживается принципов и правил надлежащей дистрибуции и имеет разрешение (лицензию) на дистрибуцию, например, с помощью баз данных Европейского Союза. Если дистрибутор получает лекарственные средства через брокеров, он должен убедиться, что брокер является зарегистрированным и соответствует требованиям раздела 10 данных правил GDP¹².

Перед любой закупкой лекарственных средств необходимо осуществить соответствующую квалификацию поставщиков и утвердить их. Это следует контролировать согласно процедуре, а результаты документировать и периодически проверять. При заключении нового контракта с новыми поставщиками дистрибутору следует «проявить должную осмотрительность» и осуществить проверки, чтобы оценить пригодность, компетенцию и надежность другой стороны. Следует уделять внимание следующему:

- i) репутации или надежности поставщика;
- ii) предложения лекарственных средств, которые более вероятно могут быть фальсифицированными;
- iii) предложения больших количеств лекарственных средств, которые, как правило, доступны лишь в ограниченных количествах; а также
- iv) выходу за пределы определенного диапазона цен.

5.3. Квалификация получателей

Дистрибутор должен гарантировать, что он поставляет лекарственные средства только лицам, которые являются владельцами разрешений (лицензий) на дистрибуцию лекарственных средств, или которые уполномочены или имеют право посылать лекарственные средства населению (например, имеют разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, а также непосредственно медицинским учреждениям).

Проверки или периодические повторные проверки могут включать: запрос копий разрешений получателей в соответствии с законодательством Грузии; проверки их статуса на веб-сайте Агентства; запрос свидетельства о правах на обращение с лекарственными средствами в соответствии с действующим законодательством.

¹⁰ в ЕС указанные требования регламентированы article 80(b) Directive 2001/83/EC

¹¹ в ЕС указанные требования регламентированы article 40(3) Directive 2001/83/EC

¹² в ЕС указанные требования регламентированы article 80 (4-й абзац) Directive 2001/83/EC

Дистрибутор должен осуществлять постоянный надзор за своей деятельностью и расследовать любые нарушения в схеме продажи наркотических средств и психотропных веществ¹³ или других опасных веществ. Необычные схемы продаж, которые могут привести к утечке лекарственного средства или злоупотреблению им, необходимо расследовать и, при необходимости, информировать о них компетентные уполномоченные органы. Дистрибутор должен принять меры, чтобы гарантировать полное выполнение любых обязанностей по обслуживанию населения, возложенных на него.

5.4. Получение лекарственных средств

Целью процесса «получение» является обеспечение того, что прибывшие грузы являются правильными, что лекарственные средства поступают от утвержденных поставщиков, и что они не получили видимых повреждений во время транспортировки.

Лекарственным средствам, для которых нужны специальные условия хранения или средства безопасности, должен быть предоставлен приоритет; сразу после проведения необходимых проверок их следует безотлагательно передать в соответствующие складские помещения.

Серии лекарственных средств, предназначенные для государства, нельзя передавать к разрешенному для реализации запасу до получения, в соответствии с письменными методиками, гарантии того, что они были разрешены к реализации. Для серий, которые поступили из другого государства, перед их передачей к разрешенному для реализации запасу специально обученный персонал должен внимательно проверить контрольный отчет¹⁴ или другое основанное на эквивалентной системе разрешение на реализацию для данного рынка.

5.5. Хранение

Лекарственные средства и, при необходимости, товары аптечного ассортимента следует хранить отдельно от другой продукции, которая может на них повлиять; их необходимо защищать от вредного воздействия света, температуры, влаги или других внешних факторов. Продукции, которая требует специальных условий хранения, следует уделять особое внимание.

Контейнеры, в которых поступают лекарственные средства, перед хранением необходимо очищать, если необходимо.

Складская деятельность должна обеспечивать поддержание соответствующих условий хранения и необходимую охрану запасов.

Следует обеспечить оборачиваемость запасов в соответствии с принципом «раньше заканчивается срок годности – раньше поставляется» (FEFO - first expiry, first out). Исключения следует документировать.

С лекарственными средствами следует обращаться и хранить их таким образом, чтобы предотвратить их розлив, повреждение, контаминацию и перепутывание. Лекарственные средства нельзя хранить непосредственно на полу, за исключением случаев, когда конструкция их упаковки позволяет такое хранение (например, некоторые баллоны с медицинскими газами).

¹³ лекарственные средства, которые в соответствии с законодательством Грузии, подлежат специальному контролю

¹⁴ в ЕС указанные требования регламентированы article 51(1) Directive 2001/83/EC

Лекарственные средства, срок годности которых скоро заканчивается, следует немедленно изъять из разрешенного к реализации запаса путем физического отделения или с помощью другого эквивалентного электронного способа.

Необходимо регулярно проводить переучет запасов с учетом требований законодательства Грузии. Расхождения относительно запасов должны быть исследованы и задокументированы.

5.6. Уничтожение устаревших товаров

Предназначенные для уничтожения лекарственные средства следует должным образом идентифицировать, содержать отдельно и обращаться с ними в соответствии с письменными методиками.

Уничтожение лекарственных средств следует осуществлять в соответствии с требованиями законодательства Грузии или международными требованиями в отношении обращения с такой продукцией, ее транспортировкой и удалением.

В течение определенного времени необходимо сохранять протоколы в отношении всех уничтоженных лекарственных средств.

5.7. Сборка

Необходимо осуществлять контроль, чтобы гарантировать правильную сборку продукции. В продукции, которую собирают, должен оставаться приемлемый срок годности.

5.8. Поставки

В отношении каждой поставки должен быть документ (например, накладная), в котором указаны: дата; название лекарственного средства и лекарственная форма; номер серии, по крайней мере, для лекарственного средства, относительно которого необходимы меры охраны; количество, которое поставляется; название и адрес поставщика; название грузополучателя и адрес доставки¹⁵ (фактический адрес складских помещений, если он отличается); а также необходимый транспорт и условия хранения. Протоколы следует вести таким образом, чтобы было известно фактическое местонахождение продукции.

5.9. Экспорт

Определение «оптовая реализация (дистрибуция)» («wholesale distribution») распространяется на экспорт лекарственных средств¹⁶. Экспортер лекарственных средств должен быть владельцем разрешения на дистрибуцию или разрешения на производство лекарственных средств. Это также касается случая, когда дистрибутор, осуществляющий экспорт, осуществляет деятельность в свободной зоне.

В случае экспорта лекарственных средств в полной мере применяются правила GDP. Однако, если лекарственные средства экспортируют, нет необходимости получения в Грузии торговой лицензии на такое лекарственное средство¹⁷. Дистрибуторы должны принимать соответствующие меры, чтобы предотвратить попадание на рынок Грузии лекарственных средств, на которые не получены торговые лицензии в Грузии. Если дистрибутор поставляет

¹⁵ в ЕС указанные требования регламентированы article 82 Directive 2001/83/EC

¹⁶ в ЕС указанные требования регламентированы article 1(17) Directive 2001/83/EC

¹⁷ в ЕС указанные требования регламентированы article 85(a) Directive 2001/83/EC

лекарственные средства лицам в третьих странах, он должен гарантировать, что такие поставки осуществляются только лицам, которые имеют разрешение (лицензии) на дистрибуцию лекарственных средств или имеют законные основания получать лекарственные средства для дистрибуции или поставки населению в соответствии с положениями законодательства страны, в которую дистрибутор поставляет лекарственные средства.

6. РЕКЛАМАЦИИ, ВОЗВРАТЫ, ПОДОЗРЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОТЗЫВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

6.1 Принцип

Все рекламации, возвраты, подозрения о фальсификации лекарственных средств и отзыв следует протоколировать и внимательно рассматривать в соответствии с письменными процедурами. Протоколы должны быть доступны для компетентных уполномоченных органов. Перед выдачей каждого разрешения на возвращение в реализацию следует осуществить оценивание возвращенных лекарственных средств. С целью достижения успеха в борьбе с фальсификацией лекарственных средств необходим последовательный подход со стороны всех участников в цепочке поставок.

6.2 Рекламации

Рекламации следует протоколировать со всеми исходящими подробностями. Необходимо различать рекламации относительно качества лекарственного средства и рекламации в отношении дистрибуции. В случае рекламации в отношении качества лекарственного средства и возможного дефекта продукции следует срочно информировать производителя и/или владельца торговой лицензии. Каждую рекламацию в отношении дистрибуции продукции следует тщательно расследовать для выявления происхождения либо причины рекламации.

Для работы с рекламациями следует назначить сотрудника и выделить достаточное количество вспомогательного персонала.

После расследования и оценивания рекламации, при необходимости, следует осуществить соответствующие дальнейшие действия (в том числе САРА), включая, при необходимости, уведомление Агентства.

6.3 Возвращенные лекарственные средства

С возвращенной продукцией следует обращаться в соответствии с документированными процедурами, основанным на оценке рисков, с учетом природы этой продукции, каких-либо специальных требований к хранению и времени, которое прошло после первой отправки лекарственного средства. Возврат необходимо осуществлять в соответствии с требованиями законодательства Грузии и условий контракта между сторонами.

Лекарственные средства, находившиеся вне помещений дистрибутора, могут быть возвращенными к разрешенному к продаже запасу, только если подтверждены следующие условия:

- i) лекарственные средства находятся в своих неоткрытых и ненарушенных вторичных упаковках и в надлежащем состоянии; срок их годности не истек и они не были отозваны;

- ii) лекарственные средства, возвращенные клиентом (получателем), который не имеет разрешения (лицензию) на дистрибуцию, или субъектом, имеющим разрешение (лицензии) на розничную реализацию лекарственных средств населению, могут быть возвращены к общему запасу, только если они были возвращены в течение приемлемого времени, например, 10 дней;
- iii) клиент (получатель) должен доказать, что лекарственные средства транспортировали, хранили, а также обращались с ними в соответствии с требованиями по их хранению;
- iv) лекарственные средства были обследованы и оценены компетентным лицом, которое прошло соответствующее обучение и уполномочено на такую деятельность;
- v) дистрибутор имеет в распоряжении необходимые доказательства, что именно эту продукцию было поставлено этому клиенту (на основании копий оригиналов накладных или наличием ссылок на номера счетов-фактур и т.п.), и что известны номера серий продукции, в отношении которой необходимы меры охраны, а также нет оснований считать эту продукцию фальсифицированной.

В отношении лекарственных средств, которые необходимо хранить в специальных температурных условиях (низкая температура), возврат к разрешенному к реализации запасу возможен только тогда, когда есть документальное подтверждение, что эту продукцию в течение всего времени удерживали при утвержденных условиях хранения. Если наблюдались какие-либо отклонения, следует провести общее оценивание рисков, на основании чего должна быть доказана неповрежденность продукции. Такое подтверждение должно включать:

- i) доставку клиенту (получателю);
- ii) обследование продукции;
- iii) открытие транспортной упаковки;
- iv) возврат продукции до упаковки;
- v) сбор и возврат дистрибутору;
- vi) возвращение в холодильное оборудование дистрибутора.

Возвращенную к разрешенному к реализации запасу продукцию следует разместить таким образом, чтобы эффективно действовала система FEFO.

Украденную продукцию, которую было найдено, нельзя возвращать к разрешенному к реализации запасу и продавать клиентам (получателям).

6.4 Фальсифицированные лекарственные средства

Дистрибутор должен срочно информировать компетентный уполномоченный орган и владельца торговой лицензии на лекарственное средство, которое он определил как фальсифицированное или вероятно фальсифицированное¹⁸. Должна быть процедура по осуществлению таких действий. Такие случаи следует протоколировать со всеми оригинальными подробностями и расследовать.

Все фальсифицированные лекарственные средства, выявленные в цепи поставок, необходимо немедленно физически отделить и хранить в специальной зоне отдельно от других лекарственных средств. Все соответствующие действия в отношении такой продукции следует документировать, а протоколы хранить.

¹⁸ в ЕС указанные требования регламентированы article 80(i) Directive 2001/83/EC

6.5 Отзыв лекарственных средств

Следует регулярно оценивать эффективность мероприятий по отзыву продукции (как минимум, ежегодно).

Необходимо иметь возможность быстро и в любое время начать действия по отзыву.

Дистрибутор должен выполнять инструкции, предоставленные в сообщении об отзыве; при необходимости, инструкции должны быть утверждены компетентными уполномоченными органами.

Все действия относительно отзыва следует протоколировать во время их выполнения. Протоколы должны быть доступны для компетентных уполномоченных органов.

Лицу (или лицам), ответственному(ым) за отзыв, должен быть предоставлен легкий доступ к протоколам дистрибуции; в таких протоколах должна содержаться достаточная информация в отношении дистрибутора и его непосредственных клиентов (с указанием адресов, номеров телефонов и/или факсов в рабочие и нерабочие часы, номеров серий, как минимум, для лекарственных средств, в отношении которых необходимы меры охраны, как этого требует законодательство Грузии, и поставленного количества), в том числе информация о продукции, которая экспортируется, и образцы лекарственных средств.

Следует протоколировать ход процесса отзыва для окончательного отчета.

7. ВНЕШНЯЯ (АУТСОРСИНГОВАЯ) ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

7.1 Принцип

Любую деятельность, на которую распространяется данные правила GDP и которая является внешней (аутсорсинговой), следует правильно определить, согласовать и контролировать, чтобы избежать недоразумений, которые могут повлиять на целостность продукции. Должен быть письменный контракт (договор) между заказчиком и исполнителем, в котором четко определены обязанности каждой стороны.

7.2 Заказчик

Заказчик несет ответственность за деятельность, которая является предметом контракта. Заказчик несет ответственность за оценку компетентности исполнителя относительно успешного выполнения необходимых работ и за обеспечение соблюдения принципов и правил GDP с помощью условий контракта и проведения аудитов. Перед началом аутсорсинговых работ и в случае изменений необходимо осуществлять аудит исполнителя. Частоту аудитов следует определять на основании оценки рисков в зависимости от характера внешней (аутсорсинговой) деятельности. Аудиты должны быть разрешены в любое время.

Заказчик должен обеспечить исполнителя всей информацией, необходимой для выполнения контрактных операций в соответствии со специальными требованиями к продукции и любыми другими требованиями, касающимися дела.

7.3 Исполнитель

Исполнитель должен иметь адекватные помещения, оборудование, процедуры, знания и опыт, а также компетентный персонал для выполнения работ, порученных заказчиком.

Исполнитель не может передавать третьей стороне какие-либо работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и согласования заказчиком, а также без

предварительного аудита третьей стороны со стороны заказчика или исполнителя. Соглашения, заключенные между исполнителем и третьей стороной, должны гарантировать, что информация относительно дистрибуции является доступной в такой способ, что и между первоначальным заказчиком и исполнителем.

Исполнитель должен воздерживаться от любой деятельности, которая может негативно повлиять на качество продукции, которая имеет отношение к заказчику.

В соответствии с требованиями контракта исполнитель должен предоставлять заказчику информацию о любых обстоятельствах, которые могут отрицательно повлиять на качество продукции.

8. САМОІНСПЕКЦІЇ

8.1 Принцип

С целью надзора за внедрением и соблюдением принципов GDP, а также для определения необходимых корректирующих мероприятий следует проводить самоинспекции.

8.2 Самоинспекции

Должна быть внедрена программа самоинспекций, которая охватывает все аспекты правил GDP и соблюдение положений законодательства, правил и процедур, в рамках определенного графика. Самоинспекции могут быть разделены на несколько отдельных самоинспекций ограниченного объема (масштаба).

Самоинспекции должен проводить назначенный компетентный персонал компании-дистрибутора беспристрастно и подробно. Также могут быть полезными аудиты со стороны независимых внешних экспертов, но они не могут заменять самоинспекции.

Все самоинспекции следует протоколировать. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекции. Копию отчета следует предоставить руководству и другим соответствующим лицам. Если наблюдались нарушения и/или несоответствия, необходимо определить их причины, а также задокументировать и осуществить корректирующие и предупреждающие действия (CAPA).

9. ТРАНСПОРТИРОВКА

9.1 Принцип

Защита лекарственных средств от повреждения, фальсификации и кражи, а также гарантирование температурных условий в соответствующих пределах при транспортировке является обязанностью дистрибутора, который их поставляет.

Независимо от вида транспорта, должна быть возможность доказать, что лекарственные средства не находились в условиях, которые могли бы поставить под угрозу их качество и целостность. При планировании транспортировки следует применять подход, основанный на оценке рисков.

9.2 Транспортировка

При транспортировке следует поддерживать в определенных пределах необходимые условия хранения лекарственных средств, которые описаны производителями или указаны на внешней упаковке.

Если во время транспортировки наблюдались отклонения, такие как выход температуры за установленные пределы, или повреждение продукции, об этом необходимо уведомить дистрибутора и получателя поврежденных лекарственных средств. Также должна быть процедура для расследования и обработки отклонений температуры за установленные пределы.

Обязанностью дистрибутора является гарантирование того, что транспортные средства и оборудование, используемые для дистрибуции, хранения лекарственных средств или обращения с ними, отвечали своему назначению и были должным образом оборудованными для предотвращения воздействия на продукцию условий, которые могли бы нанести ущерб ее качеству и целостности упаковки. Должны быть письменные процедуры по эксплуатации и техническому обслуживанию всех транспортных средств и оборудования, используемых в процессе дистрибуции, включая очистку и меры безопасности.

Чтобы определить, где необходим контроль температуры, следует применять общее оценивание рисков относительно маршрутов доставки. Оборудование, используемое для контроля температуры в транспортных средствах и/или контейнерах во время транспортирования, следует регулярно обслуживать и калибровать, как минимум, ежегодно.

Для работы с лекарственными средствами следует использовать, если возможно, специально предназначенные транспортные средства и оборудование. Если используют неспециализированные транспортные средства и оборудование, должны быть процедуры для гарантии того, что качество лекарственного средства не будет поставлено под угрозу.

Поставки следует доставлять по адресу, указанному в накладной, и под надзор грузополучателя или в его помещения. Лекарственные средства не следует оставлять в альтернативных помещениях.

На случай срочных поставок в нерабочие часы следует назначить соответствующих лиц и иметь в наличии письменные процедуры.

Если транспортировку осуществляет третья сторона, должен быть контракт (договор) в соответствии с требованиями, изложенным в разделе 7 данных правил GDP. Дистрибутор должен информировать перевозчиков об условиях транспортировки, пригодных для данного груза. Если на маршруте транспортировки предусмотрено разгрузку и перегрузку или транзитное хранение в транспортных узлах, особое внимание следует уделить контролю температуры, чистоте и охране каких-либо промежуточных складских помещений.

Должны быть созданы условия для минимизации длительности временного хранения в ожидании следующего этапа транспортного маршрута.

9.3 Контейнеры, упаковка и маркировка

Лекарственные средства следует транспортировать в контейнерах, которые не оказывают негативного влияния на качество продукции и обеспечивают должную защиту от воздействия внешних факторов, в том числе от контаминации.

При выборе контейнера и упаковки следует учитывать требования к хранению и транспортировке лекарственных средств; пространство, необходимое для определенного количества лекарственных средств; ожидаемые внешние экстремальные температуры; расчетное максимальное время транспортировки, включая транзитное хранение на таможне; квалификационный статус упаковки и валидационный статус транспортной тары.

На контейнерах должны быть этикетки, содержащие достаточную информацию в отношении требований по обращению и хранению, а также мер безопасности для гарантии того, что с продукцией все время должным образом обращаются и защищают. Контейнеры должны

быть такими, чтобы было возможно идентифицировать содержимое контейнеров и источник происхождения.

9.4 Продукция, для которой необходимы специальные условия

Для поставок, содержащих лекарственные средства, для которых необходимы специальные условия, такие как наркотические средства или психотропные вещества¹⁹, дистрибутор должен обеспечить безопасность и охрану цепочки поставки в соответствии с требованиями законодательства Грузии. В местах доставки такой продукции должны быть дополнительные системы контроля. Следует иметь протокол в отношении любых случаев кражи.

Лекарственные средства, содержащие сильнодействующие и радиофармацевтические лекарственные средства или вещества, следует транспортировать в безопасных, специально предназначенных контейнерах и транспортных средствах со средствами охраны. Соответствующие меры безопасности должны соответствовать международным соглашениям и требованиям законодательства Грузии.

Для чувствительной к температуре продукции следует использовать квалифицированное оборудование (например, термическая упаковка, контейнеры с регулируемой температурой или транспортные средства с контролем температуры), чтобы гарантировать соблюдение надлежащих условий транспортировки между производителем, предприятием оптовой торговли и клиентом.

Если используют транспортные средства с контролируемой температурой, то оборудование для контроля температуры, используемое во время транспортировки, следует регулярно обслуживать и калибровать. Следует составить температурную карту при репрезентативных условиях и учесть сезонные колебания.

Клиентам, по их требованию, следует предоставлять информацию, чтобы доказать, что были соблюдены температурные условия хранения продукции.

Если в изолированных боксах используют хладоэлементы, то их следует размещать таким образом, чтобы продукция непосредственно не контактировала с хладоэлементом. Персонал должен пройти обучение относительно процедур комплектования изолированных боксов (сезонные конфигурации) и повторного использования хладоэлементов.

Должна быть система контроля повторного использования хладоэлементов для гарантии того, что ошибочно не используют полностью охлажденные хладоэлементы. Замороженные и охлажденные хладоэлементы должны быть физически отделены.

Процесс доставки чувствительной продукции и контроль сезонных колебаний температур необходимо описать в письменной методике.

10. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДЛЯ БРОКЕРОВ²⁰

10.1 Принцип

Брокер (посредник) – это лицо, привлеченное к деятельности, связанной с продажей или покупкой лекарственных средств, за исключением дистрибуции, которая заключается в ведении переговоров о купле-продаже самостоятельно и от имени другого юридического или

¹⁹ лекарственные средства, которые в соответствии с законодательством Грузии, подлежат специальному контролю

²⁰ в ЕС указанные требования регламентированы article 85(b)(3) Directive 2001/83/EC

физического лица; к такой деятельности не относится физическое оперирование лекарственными средствами²¹.

Брокер должен быть зарегистрирован в установленном законодательством порядке на территории Грузии в качестве индивидуального предпринимателя, юридического лица или филиала (представительства) иностранного юридического лица²². Они должны иметь постоянный адрес и контактные данные, по которым они зарегистрированы²³. Брокеры должны в краткий срок сообщать в компетентный уполномоченный орган о любых изменениях в отношении таких данных.

По определению брокеры не получают, не поставляют и не хранят лекарственные средства. Поэтому, требования в отношении помещений, технических средств и оборудования (предусмотренные данными правилами GDP и законодательством Грузии к дистрибуторам лекарственных средств²⁴) к ним не применяются. Однако, все остальные положения данных правила GDP, касающиеся дистрибуторов, распространяются также на брокеров.

10.2 Система качества

Система качества брокера должна быть документированной (изложена в письменной форме), утвержденной и актуализированной. Следует определить обязанности, процессы и управление рисками в отношении проводимой им деятельности.

В системе качества должен быть предусмотрен план экстренных действий, который обеспечивает эффективный отзыв лекарственных средств с рынка Грузии по распоряжению производителя или компетентных уполномоченных органов, или проведению отзыва вместе с производителем или владельцем торговой лицензии на соответствующее лекарственное средство²⁵. Необходимо срочно информировать компетентные органы о любых подозрениях в фальсификации лекарственных средств, которые предлагают в цепи поставок²⁶.

10.3 Персонал

Любой сотрудник, привлеченный к брокерской деятельности, должен пройти обучение относительно соответствующего законодательства, а также по вопросам относительно фальсификации лекарственных средств.

10.4 Документация

Применяют общие положения в отношении документации, изложенные в разделе 4 данных правил GDP.

Кроме того, должны быть в наличии, как минимум, такие процедуры (методики и/или инструкции), вместе с соответствующими протоколами о выполнении:

- i) процедура работы с рекламациями;

²¹ в ЕС указанные требования регламентированы article 1(17a) Directive 2001/83/EC

²² национальное требование

²³ в ЕС указанные требования регламентированы article 85(b) Directive 2001/83/EC

²⁴ национальное требование

²⁵ в ЕС требования article 80(d) Directive 2001/83/EC в отношении дистрибуторов распространяется также и на брокеров согласно article 85(b)(1) (третий параграф) Directive 2001/83/EC

²⁶ в ЕС требования article 80(i) Directive 2001/83/EC в отношении дистрибуторов распространяется также и на брокеров согласно article 85(b)(1) (третий параграф) Directive 2001/83/EC

- ii) процедура информирования компетентных уполномоченных органов и владельцев торговых лицензий в отношении лекарственных средств, в отношении которых возникло подозрение в фальсификации;
- iii) процедура участия в отзыве;
- iv) процедура подтверждения, что на лекарственные средства, которые являются объектом брокерской деятельности, есть торговые лицензии;
- v) процедура проверки того, что их поставщики-дистрибуторы являются владельцами разрешения (лицензии) на дистрибуцию, что их поставщики-производители или импортеры являются владельцами разрешения на производство или на производство в части импорта, а также, что их клиенты (потребители) имеют право поставлять лекарственные средства в соответствующем государстве;
- vi) в отношении каждой операции касательно лекарственных средств, которые являются предметом брокерской деятельности, следует вести протоколы или в форме счетов-фактур (накладных) покупки/продажи, или при помощи компьютера, или в любой иной форме; эти протоколы должны содержать, как минимум, следующую информацию: дата, название лекарственного средства; количество, которое является предметом брокерской деятельности; название и адрес поставщика и клиента (получателя); а также номер серии, по крайней мере, для продукции, для которой необходимые меры обеспечения безопасности.

Протоколы должны быть доступны для компетентных уполномоченных органов и для целей проверки (инспекции) в течение времени, определенного законодательством Грузии, но не менее 5 лет.

Термины

Брокерская деятельность в отношении лекарственных средств (*brokering of medicinal products*) – вся деятельность, связанная с продажей или покупкой лекарственных средств, за исключением оптовой дистрибуции, которая заключается в ведении переговоров о купле-продаже самостоятельно и от имени другого юридического или физического лица; к такой деятельности не относится физическое оперирование лекарственными средствами.

Валидация (*validation*) – действия, которые в соответствии с принципами парвил надлежащего производства доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно дают ожидаемые результаты (см. также термин «квалификация»).

Свободные зоны и свободные склады (*free zones and free warehouses*) – свободные зоны и свободные склады являются частью таможенной территории государства или помещениями, которые расположены на этой территории и отделены от других, где:

- a) товары рассматриваются с учетом оплаты ввозных/импортных пошлин и мероприятий коммерческой политики импорта как такие, которые не находятся на таможенной территории государства, при условии, что они не выпущены/разрешены для свободного оборота или размещены в соответствии с другими таможенными процедурами, или используются в иных условиях, не предусмотренных в таможенных инструкциях;
- b) товары, для которых такие поставки осуществляются в соответствии с действующим законодательством государства, которое регулирует конкретные сферы квалификации, в силу того, размещены ли они в свободной зоне или свободном складе, с мероприятиями, обычно, присущими для экспорта товаров.

Квалификация (qualification) – действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно дает ожидаемые результаты.

Понятие «валидация» шире и иногда включает в себя понятие «квалификация».

Обязанности по обслуживанию населения (*public service obligation*) – обязанности дистрибутора по обеспечению наличия необходимого ассортимента лекарственных средств для удовлетворения потребностей населен государства (географической зоны) и поставке необходимого количество лекарственных средств в течение короткого промежутка времени в любое место на территории государства (на обусловленную территорию географической зоны).

Оптовая дистрибуция лекарственных средств (*wholesale distribution of medicinal products*) – вся деятельность, связанная с закупкой, хранением, поставками, в том числе экспортом лекарственных средств, за исключением отпуска лекарственных средств населению.

Получение (*procuring*) – получение, приобретение, покупка или закупка лекарственных средств у производителей, импортеров или других дистрибуторов.

Поставки (*supplying*) – все виды деятельности по обеспечению лекарственными средствами дистрибуторам или лицам, которые имеют разрешение (лицензию) на розничную реализацию лекарственных средств или уполномочены поставлять лекарственные средства населению.

Правила надлежащей дистрибуции (GDP) (*Good Distribution Practice – GDP*) – GDP является частью обеспечения качества, которая гарантирует, что качество лекарственных средств поддерживается на всех участках цепи поставок от производственного участка до аптеки или лица, имеющего разрешение или уполномочено поставлять лекарственные средства населению.

Процедура экспорта (*export procedure*) – разрешение на перемещение товаров вне таможенной территории государства.

Риск-менеджмент качества (*quality risk management*) – системный процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства в течение его жизненного цикла.

Система качества (*quality system*) – совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику в области качества и обеспечивает достижение целей в сфере качества.

Транспортировка (*transport*) – перемещение лекарственных средств между двумя местонахождениями без хранения их в течение необоснованного периода времени.

Хранение / Содержание (*holding*) – хранение лекарственных средств.

Фальсифицированное лекарственное средство (*falsified medicinal product*) – любое лекарственное средство с неправильным указанием:

- a) его идентичности, включая его упаковку и маркировку его название или его состав по любому из ингредиентов (в том числе вспомогательным веществам), а также относительно силы действия (содержания) ингредиентов;
- b) его происхождения, включая производителя, страну производства, страну происхождения или владельца торговой лицензии; или

с) его истории, в том числе в отношении протоколов и документов относительно используемых путей дистрибуции.

Или умышленно подделанное лекарственное средство, в том числе умышленно неправильно промаркированное лекарственное средство в отношении его подлинности и/или происхождения. Лекарственные средства не относятся к фальсифицированным при наличии дефектов качества, когда нарушаются права интеллектуальной собственности²⁷.

Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении правил надлежащих клинических испытаний (Good Clinical Practice)»

На исполнение статьи 8 Закона Грузии «О лекарственных средствах»:

Статья 1

Утвердить правила надлежащих клинических испытаний (Good Clinical Practice), которые прилагаются.

²⁷ определение в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»

Статья 2

Установить, что:

данное постановление вступает в силу с 1 января 2018 года;

до 1 января 2018 года данное постановление носит добровольный характер.

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства
Грузии
от _____ 20__ г. № _____

Правила надлежащих клинических испытаний (Good Clinical Practice)

Глава I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Общие положения

1. Правила надлежащих клинических испытаний (Good Clinical Practice) (далее – Правила GCP) представляют собой совокупность правил, определяющих планирование, проведение, выполнение, мониторинг, аудит, документирование, анализ и оформление в виде отчетов результатов клинических испытаний с участием человека в качестве субъекта клинического испытания.

2. Соблюдение данных Правил GCP служит гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов клинического испытания защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования», принятой 18-ой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году (с изменениями) (далее – Хельсинская декларация), и что данные клинического испытания достоверны.

3. Данные Правила GCP разработаны в целях гармонизации законодательства Грузии в отношении проведения клинических испытаний лекарственных средств с соответствующими нормами и правилами, действующими в Европейском Союзе, в частности с Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) (E6(R1)), опубликованным Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (далее – ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом требований правил надлежащих клинических испытаний Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а

также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ).

4. Целью данных Правил GCP является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией, а также Австралией и Канадой правил, что должно способствовать признанию результатов клинических испытаний лекарственных средств, проведенных в Грузии, компетентными органами указанных стран.

5. Органом, ответственным за реализацию данных Правил GCP в Грузии, является Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (далее – Агентство).

6. Данные Правила GCP необходимо применять вместе с такими документами:

6.1) Порядком государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядком экспертизы лекарственных средств, утвержденным постановлением Правительства Грузии;

6.2) научными руководствами по вопросам проведения клинических испытаний лекарственных средств, опубликованными Европейским медицинским агентством (далее – ЕМА) и ICH²⁸.

7. Действие данных Правил GCP распространяется на всех юридических и физических лиц, задействованных в клинических испытаниях лекарственных средств (спонсоры, исследователи, места проведения клинических испытаний/медицинские учреждения, контрактные исследовательские организации, этические комитеты, наблюдатели, аудиторы и другие предусмотренные данными Правилами GCP лица), владельцев торговых лицензий (заявителей), которые формируют регистрационные досье на лекарственные средства, Агентство и привлекаемых им инспекторов и экспертов.

Статья 2. Сфера применения

1. Данные Правила GCP устанавливают общие требования к планированию, проведению, выполнению, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и оформлению в виде отчетов результатов клинических испытаний лекарственных средств.

²⁸ В отношении научных руководств по вопросам проведения клинических испытаний лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованные ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА и/или ICH.

2. Все клинические испытания лекарственных средств, которые проводятся в Грузии, должны соответствовать данным Правилам GCP.

3. Все клинические испытания, требуемые в целях государственной регистрации лекарственных средств в Грузии, должны проводиться в соответствии с данными Правилами GCP или в соответствии с Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) (E6(R1)), опубликованным ЕМА и/или ICH, которое является эквивалентным данным Правилам GCP.

4. Принципы, установленные данными Правилами GCP, могут быть распространены на другие клинические испытания/исследования, в которых нельзя исключить влияние на безопасность и благополучие человека, который является субъектом клинического испытания.

Статья 3. Термины и определения

1. Термины, которые используются в данных Правилах GCP, имеют следующее значение:

1.1) аудит (*audit*) – систематическая и независимая проверка документации и деятельности, относящихся к клиническому испытанию, проводимая для подтверждения того, что деятельность проводится и данные клинического испытания регистрируются, анализируются и точно представляются в отчете согласно протоколу клинического испытания, стандартным операционным процедурам спонсора, данным правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям;

1.2) благополучие (субъектов клинического испытания) (*well-being (of the trial subjects)*) – физическая и психическая сохранность субъектов клинического испытания;

1.3) брошюра исследователя (*investigator's brochure*) – сводное изложение доклинических и клинических данных исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), значимых для его испытания на человеке, как это указано в главе VII данных Правил GCP;

1.4) владелец торговой лицензии (заявитель) (*marketing authorisation holder (applicant)*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.5) договор (*contract*) – подписанное и датированное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает какие-либо договоренности, касающиеся делегирования и распределения задач и

обязанностей сторон, а также, если применимо, финансовых вопросов. Основой договора может быть протокол клинического испытания;

1.6) доклинические исследования (*nonclinical study*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.7) документальный след (*audit trail*) – документация, позволяющая восстановить ход событий;

1.8) документация (*documentation*) – все записи в любой форме (включая, но не ограничиваясь, записи на бумажных, электронных, магнитных и оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки и электрокардиограммы), которые описывают либо регистрируют методы, проведение и/или результаты клинического испытания, а также влияющие на испытание факторы и принятые меры;

1.9) заключение Этического комитета (*opinion (in relation to Independent Ethics Committee)*) – заключение и/или рекомендации Этического комитета;

1.10) законный представитель (*legally acceptable representative*) – физические или юридические лица, или иные лица, установленные Законом Грузии «О лекарственных средствах», которые имеют право давать согласие на участие в клиническом испытании от имени потенциального субъекта испытания;

1.11) идентификационный код субъекта (*subject identification code*) – уникальный идентификатор, присваиваемый исследователем каждому субъекту клинического испытания для защиты его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах исследователя о побочных явлениях и/или других данных, относящихся к клиническому испытанию;

1.12) индивидуальная регистрационная форма (*Case Report Form*) – документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения в него по каждому субъекту клинического испытания всей информации, предусмотренной протоколом клинического испытания и подлежащей передаче спонсору;

1.13) информированное согласие (*informed consent*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.14) исследователь (*investigator*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.15) исследователь-координатор (*coordinating investigator*) – исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей различных мест проведения клинического испытания, участвующих в мультицентровом клиническом испытании;

1.16) исследуемое лекарственное средство (*investigational product*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.17) клиническое испытание (исследование) (*clinical trial (study)*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.18) контрактная исследовательская организация (*contract research organization (CRO)*) – физическое или юридическое лицо, которое в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического испытания;

1.19) контроль качества (*quality control (QC)*) – работающие методы и меры, выполненные в рамках системы обеспечения качества с целью проверки соответствия действий, связанных с клиническим испытанием, требованиям к их качеству;

1.20) конфиденциальность (*confidentiality*) – предотвращение разглашения информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта клинического испытания, лицам, которые не имеют права доступа к такой информации;

1.21) координационный комитет (*coordinating committee*) – комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения мультицентрового клинического испытания;

1.22) место проведения клинического испытания (*trial site*) – фактическое место проведения деятельности, связанной с клиническим испытанием лекарственного средства;

1.23) мониторинг (*monitoring*) – деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического испытания, обеспечением его проведения, регистрацией данных и представлением в отчете результатов в соответствии с протоколом клинического испытания, стандартными операционными процедурами, данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями;

1.24) мультицентровое клиническое испытание (*multicentre trial*) – клиническое испытание, проводимое по единому протоколу более чем в одном месте проведения испытания и более чем одним исследователем;

1.25) наблюдатель (*monitor*) – лицо, назначенное и привлекаемое спонсором к проведению мониторинга клинического испытания;

1.26) Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) (*Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*) – независимый комитет, который может быть образован спонсором для периодической оценки протекания клинического испытания, данных по безопасности лекарственного средства и основных (важных) показателей его эффективности, а также для представления рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения испытания или внесения в него изменений;

1.27) незаинтересованный свидетель (*impartial witness*) – физическое лицо, непричастное к проведению клинического испытания, на которое не могут оказывать давление лица, вовлеченные в клиническое испытание, и которое в случае, если субъект клинического испытания или его законный представитель не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, зачитывает текст формы информированного согласия и любую другую письменную информацию, предоставляемую субъекту клинического испытания;

1.28) непредвиденная побочная реакция (*unexpected adverse drug reaction*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.29) обеспечение качества (*quality assurance (QA)*) – совокупность систематических и планомерных действий, которые определены с целью обеспечения соответствия проведения клинического испытания, сбора, документирования и представления в отчете данных в соответствии с данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями;

1.30) одобрение (Этическим комитетом) (*approval (in relation to Institutional Review Boards)*) – заключение, принятое Этическим комитетом, подтверждающее факт проведения оценки клинического испытания и являющееся разрешением на его проведение в месте проведения клинического испытания (медицинском учреждении) в соответствии с инструкциями Этического комитета, медицинского учреждения, данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями;

1.31) ослепление/маскировка (*blinding/masking*) – процедура, при применении которой одной или нескольким участвующим в клиническом

испытании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту клинического испытания. Одностороннее (простое) ослепление предусматривает неосведомленность субъекта(ов) клинического испытания о назначенном им виде лечения, в то время как двойное ослепление подразумевает неосведомленность субъекта(ов) клинического испытания, исследователя(ей), наблюдателя и, в некоторых случаях, лица (лиц), выполняющего(их) анализ (статистическую обработку) данных, о назначенном лечении субъектам клинического испытания;

1.32) оригинальные медицинские записи (*original medical record*) – записи, относящиеся к первичным документам, как указано в пункте 1.38) данной части;

1.33) основные документы (*essential documents*) – документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить проведение клинического испытания и качество полученных данных, как указано в главе VIII данных Правил GCP;

1.34) отчет о мониторинге (*monitoring report*) – письменный отчет, составленный наблюдателем для спонсора по итогам каждого визита места проведения клинического испытания и/или другого способа коммуникации с местом проведения клинического испытания в соответствии со стандартными операционными процедурами спонсора;

1.35) отчет об аудите (*audit report*) – письменная оценка результатов аудита, составленная аудитором спонсора;

1.36) отчет о клиническом испытании/исследовании (*clinical trial/study report*) – описание в письменной форме клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического лекарственного средства с участием человека в качестве субъекта клинического испытания, в котором клиническое и статистическое описание, представление данных и их анализ полностью включены в единый отчет, требования к которому приведены в Руководстве ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports)²⁹;

²⁹ Следует применять научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

1.37) первичные данные (*source data*) – вся информация, содержащаяся в оригинальных (медицинских) записях и их заверенных копиях, отображающая результаты клинических обследований, наблюдений или другой деятельности в рамках клинического испытания, и позволяющая воссоздать ход клинического испытания и оценить его. Первичные данные содержатся в первичных документах (оригинальных (медицинских) записях или их заверенных копиях);

1.38) первичные документы (*source documents*) – оригинальные (исходные) документы, данные и записи (например, медицинские карты стационарных и амбулаторных больных, истории болезней, лабораторные записи, заметки, дневники субъектов клинического испытания, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических приборов, верифицированные и заверенные копии или записи, микрофиши, фотонегативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, досье субъектов клинического испытания, записи, хранящиеся в аптеке, лабораториях, и медико-технических подразделениях, вовлеченных в клиническое испытание);

1.39) побочная реакция (*adverse drug reaction (ADR)*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»³⁰.

1.40) побочное явление (*adverse event*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»³¹;

³⁰ В рамках предрегистрационного клинического опыта применения нового лекарственного средства или нового его показания к применению, особенно в случае, если терапевтические дозы лекарственного средства не установлены, побочными реакциями на лекарственное средство являются все неблагоприятные и нежелательные ответы организма человека на введение исследуемого лекарственного средства в любой дозе. Выражение «ответы организма человека на введение исследуемого лекарственного средства» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочным явлением, то есть взаимосвязь нельзя исключить.

В отношении зарегистрированного лекарственного средства этот термин означает любую нежелательную и вредную для организма человека реакцию на лекарственное средство, вводимое в обычных дозах, использующихся для профилактики, диагностики или лечения заболевания, или для изменения физиологических функций человека, как указано в Руководстве ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting). Следует применять Руководство ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting) опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

³¹ Побочное явление может представлять собой любой неблагоприятный и нежелательный признак (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых связано с применением исследуемого лекарственного средства, вне

1.41) поправка к протоколу (*protocol amendment*) – письменное описание вносимого(ых) изменения(й) в протокол клинического испытания или официальное разъяснение протокола;

1.42) правила надлежащих клинических испытаний (*Good Clinical Practice (GCP)*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.43) препарат (лекарственное средство) сравнения (*comparator (product)*) – исследуемое или размещенное на рынке лекарственное средство (то есть активный контроль), либо плацебо, используемые в качестве эталона для сравнения в клиническом испытании;

1.44) проверка (инспекция) клинического испытания (*inspection*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»³²;

1.45) промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании (*interim clinical trial/study report*) – отчет о промежуточных результатах клинического испытания и их оценке, основанный на анализе, проведенном в ходе клинического испытания;

1.46) протокол клинического испытания (*protocol*) – документ, в котором изложены цель, модель, методология, статистические аспекты и организация клинического испытания. Помимо этого протокол клинического испытания обычно содержит предпосылки и обоснование клинического испытания, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол клинического испытания. Применительно к данным Правилам GCP термин «протокол клинического испытания» подразумевает как сам протокол клинического испытания, так и поправки к нему;

зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством, как указано в Руководстве ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting). Следует применять Руководство ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

³² Если клиническое испытание проводится не на территории Грузии, проверка (инспекция) клинического испытания осуществляется компетентными органами других стран, уполномоченными на проведение таких проверок (инспекций).

1.47) прямой доступ (*direct access*) – разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, важных для оценки клинического испытания. Любая сторона с правом прямого доступа (например, представители Агентства и компетентных органов других стран, наблюдатели и аудиторы спонсора) должна принимать все приемлемые меры предосторожности в рамках соответствующих нормативных требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов клинического испытания, и информации, принадлежащей спонсору;

1.48) рандомизация (*randomization*) – процесс распределения субъектов клинического испытания по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму предвзятость;

1.49) регуляторные органы (*regulatory authorities*) – органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к данным Правилам GCP термин «регуляторные органы» включает в себя органы, которые проводят экспертизу представленных им данных клинических испытаний, а также проводят проверки (инспекции) клинических испытаний. Эти органы также называются компетентными органами;³³

1.50) сертификат аудита (*audit certificate*) – документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

1.51) серьезное побочное явление или серьезная побочная реакция на лекарственное средство (*serious adverse event (SAE) or serious adverse drug reaction (serious ADR)*) – любое неблагоприятное клиническое проявление, которое независимо от дозы лекарственного средства приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации или продления срока госпитализации, вызывает стойкую или значительную (выраженную) нетрудоспособность/инвалидность или является врожденной аномалией/патологическим развитием органов и тканей;³⁴

1.52) соисследователь (*subinvestigator*) – любой член исследовательского коллектива (например, ординатор, научный сотрудник),

³³ Далее по тексту данных Правил GCP для обеспечения единообразия используемого термина в других нормативно-правовых документах законодательства Грузии используется термин «компетентные органы». Согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» таким компетентным органом в Грузии является Агентство.

³⁴ В отношении данного термина также применяется Руководство ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

находящийся в подчинении у исследователя и уполномоченный им для выполнения важных процедур, связанных с клиническим испытанием, и/или принятия важных решений, связанных с клиническим испытанием;

1.53) соответствие (применительно к клиническим испытаниям) (*compliance (in relation to trials)*) – строгое соблюдение всех требований, связанных с клиническим испытанием, требований данных Правил GCP и соответствующих нормативных требований;

1.54) соответствующие нормативные требования (*applicable regulatory requirement(s)*) – все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических испытаний исследуемых лекарственных средств;

1.55) спонсор (*sponsor*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.56) спонсор-исследователь (*sponsor-investigator*) – лицо, которое единолично или совместно с другими лицами иницирует и проводит клиническое испытание и под непосредственным руководством которого исследуемое лекарственное средство вводится, либо выдается субъекту клинического испытания, либо принимается последним. Спонсором-исследователем может быть только физическое лицо. Обязанности спонсора-исследователя включают в себя обязанности как спонсора, так и исследователя;

1.57) стандартные операционные процедуры (СОПы) (*standard operating procedures (SOPs)*) – подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия в выполнении определенной функции;

1.58) субъект клинического испытания (*subject/trial subject*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

1.59) учреждение (медицинское) (*institution (medical)*) – юридическое лицо любой организационно-правовой формы и формы собственности, имеющее разрешение на осуществление медицинской деятельности, в котором проводится клиническое испытание³⁵;

1.60) уязвимые субъекты (*vulnerable subjects*) – лица, чье желание участвовать в клиническом испытании может быть результатом чрезмерного влияния ожидания (обоснованного или необоснованного) преимуществ, связанных с участием в испытании, или санкций со стороны вышестоящего руководства в случае отказа от участия в клиническом испытании. К уязвимым

³⁵ Лицом, в котором может проводиться клиническое испытание, также может выступать индивидуальный предприниматель, имеющий разрешение на осуществление медицинской деятельности (например, стоматолог).

субъектам, в частности, могут относиться: учащиеся высших и средних медицинских (в том числе специализирующихся в области стоматологии) и фармацевтических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, сотрудники фармацевтических компаний, военнослужащие и заключенные. Кроме того, к уязвимым субъектам относятся пациенты с неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, малообеспеченные и безработные лица, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, бродяги, беженцы, несовершеннолетние и лица, неспособные дать согласие;

1.61) Этический комитет (*Independent Ethics Committee (IEC)*) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»³⁶;

2. Употребление по тексту данных Правил GCP словосочетания «исследователь/медицинское учреждение» означает «исследователь и/или медицинское учреждение» в зависимости от соответствующих нормативных требований страны, в которой проводится клиническое испытание.

Глава II. ПРИНЦИПЫ ПРАВИЛ GCP

Статья 4. Принципы Правил GCP

1. Клинические испытания должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией, данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями.

2. До начала клинического испытания должна быть проведена оценка соотношения предвидимых рисков и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта клинического испытания и общества. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риски.

3. Права, безопасность и благополучие субъектов клинического испытания имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

³⁶ Правовой статус, состав, функции, деятельность этических комитетов, а также нормативные требования, касающиеся этических комитетов, могут различаться в разных странах, в том числе и по названию (например, институциональный экспертный совет (*Institutional Review Board*)), но они должны позволять этическому комитету (или другим по названию органам) осуществлять свою деятельность в соответствии с данными Правилами GCP.

4. Имеющаяся информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом лекарственном средстве должна быть достаточной для обоснования планируемого клинического испытания.

5. Клинические испытания должны быть научно обоснованы, четко и подробно описаны в протоколе клинического испытания.

6. Клиническое испытание должно проводиться в соответствии с протоколом, в отношении которого заранее получено одобрение/положительное заключение этического комитета.

7. Ответственность за оказываемую субъектам клинического испытания медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет квалифицированный врач или, в зависимости от характера оказываемой медицинской помощи, квалифицированный стоматолог.

8. Все лица, включенные в проведение клинического испытания, должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

9. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта клинического испытания перед его включением в клиническое испытание.

10. Всю получаемую в клиническом испытании информацию необходимо регистрировать, обрабатывать и хранить таким образом, чтобы обеспечить корректность ее представления, интерпретации и верификации.

11. Необходимо обеспечить конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов клинического испытания, с соблюдением правил неприкосновенности частной жизни и конфиденциальности согласно соответствующим нормативным требованиям.

12. Производство и хранение исследуемых лекарственных средств, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащего производства (далее – Правила GMP), принятыми в Грузии, или эквивалентными им правилами GMP. Исследуемые лекарственные средства должны использоваться в соответствии с утвержденным протоколом клинического испытания.

13. Для обеспечения качества каждого аспекта клинического испытания должны быть введены в действие соответствующие системы с процедурами.

Глава III. ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

Статья 5. Обязанности

1. Этический комитет должен защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов клинического испытания. Клиническим испытаниям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

2. Этический комитет должен получить на рассмотрение следующие документы:

2.1) протокол(ы) клинического испытания/поправки к протоколу(ам) клинического испытания;

2.2) письменную форму(ы) информированного согласия и ее (их) последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в клиническом испытании;

2.3) процедуры привлечения субъекта к участию в клиническом испытании (например, рекламные объявления);

2.4) письменные материалы, предоставляемые субъектам клинического испытания;

2.5) брошюру исследователя;

2.6) имеющуюся информацию по безопасности лекарственного средства;

2.7) информацию о выплатах и компенсациях субъектам клинического испытания;

2.8) текущую редакцию резюме исследователя (*curriculum vitae*) и/или другую документацию, подтверждающую его квалификацию;

2.9) любые другие документы, которые могут потребоваться Этическому комитету для выполнения его обязанностей.

3. Этический комитет должен рассмотреть документацию, указанную в части 2 данной статьи, по предлагаемому клиническому испытанию в соответствующие сроки и дать заключение в письменном виде, четко идентифицируя клиническое испытание, рассмотренные документы и даты в отношении следующего:

3.1) одобрения/положительного заключения;

3.2) необходимости внесения изменений в представленную документацию для получения одобрения/положительного заключения;

3.3) отказа в одобрении/отрицательного заключения;

3.4) отмены/приостановки данного ранее одобрения/положительного заключения.

4. Этический комитет должен оценить квалификацию исследователя для предлагаемого клинического испытания на основании актуальной версии его резюме (*curriculum vitae*) и/или другой соответствующей документации, полученной по запросу Этического комитета.

5. Этический комитет должен периодически рассматривать документацию каждого текущего клинического испытания с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются субъекты клинического испытания, но не реже одного раза в год.

6. Этический комитет может потребовать, чтобы субъектам клинического испытания помимо информации, указанной в части 11 статьи 16 данных Правил GCP, были предоставлены дополнительные сведения и разъяснения о клиническом испытании, если, по мнению Этического комитета, такая информация необходима для защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов клинического испытания.

7. В случае проведения нетерапевтического (не связанного с лечением) клинического испытания, согласие на участие субъекта в котором предоставляется его законным представителем, как указано в частях 13 и 15 статьи 16 данных Правил GCP, Этический комитет должен убедиться в том, что в представленном протоколе клинического испытания и/или других документах адекватно отражены соответствующие этические аспекты и что данные документы отвечают соответствующим нормативным требованиям к таким клиническим испытаниям.

8. Если в протоколе клинического испытания указано о невозможности перед включением субъекта в клиническое испытание получить его согласие или согласие его законного представителя на участие в таком испытании, как указано в части 16 статьи 16 данных Правил GCP, Этический комитет должен убедиться в том, что в представленном протоколе клинического испытания и/или других документах адекватно отражены соответствующие этические аспекты и что данные документы отвечают соответствующим нормативным требованиям к таким клиническим испытаниям (например, при неотложных состояниях).

9. Этический комитет должен рассматривать размер и порядок выплат субъектам клинического испытания, чтобы убедиться в отсутствии, как чрезмерного влияния, так и принуждения субъектов клинического испытания к участию в клиническом испытании. Размеры выплат субъектам должны быть распределены пропорционально их участию и не должны полностью зависеть от того, участвовал субъект в клиническом испытании в течение всего установленного протоколом клинического испытания срока или нет.

10. Этический комитет должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам клинического испытания, включая методы, размер и порядок выплат, полностью отражена в письменной форме информированного согласия и в любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания. Должно быть указано,

каким образом распределяются размеры выплат субъектам клинического испытания.

Статья 6. Состав, функции и деятельность Этического комитета

1. В состав Этического комитета должно входить достаточное число лиц, обладающих в совокупности необходимой квалификацией и опытом для рассмотрения и оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого клинического испытания. Рекомендуются включение в состав Этического комитета:

- 1.1) по крайней мере, пяти членов;
- 1.2) по крайней мере, одного члена, не специализирующегося в области научной деятельности;
- 1.3) по крайней мере, одного члена, независимого от медицинского учреждения/места проведения клинического испытания.

2. Только члены Этического комитета, независимые от исследователя и спонсора клинического испытания, могут принимать участие в голосовании и/или принятии решения по клиническому испытанию.

3. Этический комитет должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

4. Этический комитет должен осуществлять свои функции в соответствии с письменными операционными процедурами, поддерживать письменные записи своей деятельности и вести протоколы заседаний. Деятельность Этического комитета должна соответствовать данным правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям.

5. Этический комитет должен принимать свои решения на анонсированных заседаниях при наличии кворума, как определено в письменных стандартных операционных процедурах.

6. Только члены Этического комитета, принимавшие непосредственное участие в рассмотрении и обсуждении, могут участвовать в голосовании/высказывать свое мнение и/или давать рекомендации.

7. Исследователь может предоставлять информацию по любому аспекту клинического испытания, но не может участвовать в прениях Этического комитета или в голосовании/выработке заключения Этическим комитетом.

8. Этический комитет может привлекать экспертов, не являющихся его членами, для помощи в проведении оценки специальных вопросов.

Статья 7. Процедуры

1. Этический комитет должен определить, документально оформить и соблюдать стандартные операционные процедуры, включающие:

1.1) определение состава Этического комитета (фамилии, имена и квалификации членов) с указанием органа, который его учредил;

1.2) составление графика заседаний, оповещение о заседаниях членов Этического комитета и проведение заседаний;

1.3) порядок первичного и последующего рассмотрения документации по клиническим испытаниям;

1.4) определение периодичности рассмотрения документации по клиническим испытаниям, при необходимости;

1.5) проведение согласно соответствующим нормативным требованиям ускоренного рассмотрения документации и одобрение/положительное заключение относительно незначительного(ых) изменения(й) в текущих клинических испытаниях, уже получивших одобрение/положительное заключение Этического комитета;

1.6) указание на то, что ни один субъект не может быть включен в клиническое испытание до того, как Этический комитет выдаст свое письменное одобрение/положительное заключение по клиническому испытанию;

1.7) указание на недопустимость отклонений от протокола клинического испытания или его изменений без предварительного письменного одобрения/положительного заключения соответствующих поправок Этическим комитетом, за исключением тех случаев, когда изменение(я) направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам клинического испытания или когда изменение(я) касаются только административных или материально-технических аспектов клинического испытания (например, смена наблюдателя(ей), изменение номера(ов) телефона), как это указано в части 2 статьи 13 данных Правил GCP);

1.8) указание на то, что исследователь обязан незамедлительно уведомлять Этический комитет:

1.8.1) об отклонениях от протокола клинического испытания или изменениях протокола с целью устранения непосредственной угрозы субъектам клинического испытания, как это указано в пункте 1.7 части 1 данной статьи, частях 2 и 4 статьи 13 данных Правил GCP;

1.8.2) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов клинического испытания и/или существенно влияющих на проведение клинического испытания, как это указано в части 2 статьи 18 данных Правил GCP;

1.8.3) обо всех побочных реакциях на лекарственное средство, являющихся серьезными и непредвиденными;

1.8.4) о новых данных, которые могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии на безопасность субъектов клинического испытания или на проведение клинического испытания в целом;

1.9) гарантию того, что Этический комитет обязан незамедлительно уведомлять в письменном виде исследователя/медицинское учреждение:

1.9.1) о своих решениях/заключениях, касающихся клинического испытания;

1.9.2) о причинах принятия своих решений/заключений;

1.9.3) о процедурах обжалования своих решений/заключений.

Статья 8. Записи

1. Этический комитет должен хранить все относящиеся к клиническому испытанию записи (например, письменные процедуры, списки членов, списки рода деятельности и места работы членов, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и корреспонденцию) в течение не менее 3 лет после завершения клинического испытания и предоставлять их по запросу компетентного(ых) органа(ов).

2. Исследователи, спонсоры или компетентные органы могут запрашивать у Этического комитета его письменные процедуры и списки его членов.

Глава IV. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

Статья 9. Квалификация и обязательства исследователя

1. Исследователь(и) должен(ы) иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему (им) принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического испытания. Квалификация исследователя должна отвечать соответствующим нормативным требованиям и подтверждаться его актуальным резюме (*curriculum vitae*) и/или другими соответствующими документами, предъявляемыми по требованию спонсора, Этического комитета и/или компетентного(ых) органа(ов).

2. Исследователь должен быть полностью осведомлен с правилами надлежащего применения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), описанными в протоколе клинического испытания, актуальной версии брошюры исследователя, информации о лекарственном средстве и других источниках информации, предоставленных спонсором.

3. Исследователь должен знать и соблюдать данные Правила GCP и соответствующие нормативные требования.

4. Исследователь/медицинское учреждение должны предоставлять возможность проведения мониторинга и аудита спонсором, а также проверок (инспекций) соответствующим(и) компетентным(и) органом(ами).

5. Исследователь должен вести список обладающих необходимой квалификацией лиц, которым исследователь делегировал обязанности, связанные с проведением клинического испытания.

Статья 10. Соответствующие ресурсы исследователя

1. Исследователь должен быть способен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) возможность набора в течение установленного периода требуемого количества субъектов клинического испытания, отвечающих критериям отбора.

2. Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое испытание в течение установленного периода.

3. Исследователь должен располагать достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материально-технических средств (помещения, оборудование) в течение всего периода клинического испытания для того, чтобы провести это испытание надлежащим и безопасным образом.

4. Исследователь должен гарантировать, что занятый в клиническом испытании персонал надлежащим образом информирован о протоколе клинического испытания, исследуемом(ых) лекарственном(ых) средстве(ах), а также о своих функциях и обязанностях, связанных с клиническим испытанием.

Статья 11. Оказание медицинской помощи субъектам клинического испытания

1. Квалифицированный врач (или стоматолог, в зависимости от вида оказываемой помощи), являющийся исследователем или соисследователем клинического испытания, несет ответственность за все принимаемые в рамках клинического испытания решения медицинского (или стоматологического) характера.

2. Во время и по завершении участия субъекта в клиническом испытании исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с клиническим испытанием побочных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/медицинское учреждение обязаны информировать субъекта клинического испытания о необходимости лечения интеркуррентного(ых) заболевания(й), выявленного(ых) в ходе клинического испытания.

3. Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу субъекта об участии субъекта в клиническом испытании, если лечащий врач имеется и

если субъект клинического испытания не возражает против информирования лечащего врача.

4. Хотя субъект клинического испытания не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в клиническом испытании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта.

Статья 12. Взаимодействие с Этическим комитетом

1. Исследователь/медицинское учреждение перед началом клинического испытания должны получить письменное и датированное одобрение/положительное заключение Этического комитета по протоколу клинического испытания, по письменной форме информированного согласия и ее последующих редакций, по процедурам о привлечении субъектов клинического испытания (например, рекламных объявлений) и любой другой письменной информации, предназначенной для субъектов клинического испытания.

2. Исследователь/медицинское учреждение должны предоставить Этическому комитету действующую редакцию брошюры исследователя, как часть письменной заявки исследователя/медицинского учреждения. Если брошюра исследователя актуализируется в ходе клинического испытания, исследователь/медицинское учреждение обязаны предоставить Этическому комитету копию новой редакции брошюры исследователя.

3. Во время проведения клинического испытания исследователь/медицинское учреждение должны предоставлять Этическому комитету все документы, подлежащие рассмотрению.

Статья 13. Соответствие протоколу клинического испытания

1. Исследователь/медицинское учреждение должны проводить клиническое испытание в соответствии с протоколом клинического испытания, согласованным со спонсором и, если требуется, с компетентным(и) органом(и), и одобренным/имеющим положительное заключение Этическим комитетом. Исследователь/медицинское учреждение и спонсор в подтверждение достигнутой договоренности о проведении клинического испытания должны подписать протокол клинического испытания или отдельный договор.

2. Исследователь не должен допускать каких-либо отклонений от протокола клинического испытания или вносить в него изменения без согласования спонсором и без предварительного рассмотрения и документально оформленного одобрения/положительного заключения Этического комитета относительно поправки к протоколу, за исключением тех

случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу(ы) субъектам клинического испытания, или когда изменение(я) касаются только административных или материально-технических аспектов клинического испытания (например, смена наблюдателя(ей), изменение номера(ов) телефона).

3. Исследователь или назначенное им лицо должны документировать и объяснять любое отклонение от утвержденного протокола клинического испытания.

4. Исследователь может отклониться от протокола клинического испытания или внести в него изменение для устранения непосредственной(ых) угрозы(з) субъектам клинического испытания без предварительного одобрения/положительного заключения Этического комитета. В кратчайшие сроки описание имплементированного отклонения или изменения с указанием их причин и, если применимо, предлагаемая(ые) поправка(и) к протоколу должны быть представлены:

4.1) Этическому комитету для рассмотрения и одобрения/положительного заключения;

4.2) спонсору для согласования с ним, если требуется;

4.3) компетентному(ым) органу(ам).

Статья 14. Исследуемые лекарственные средства

1. Ответственность за учет исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) в месте проведения клинического испытания возлагается на исследователя/медицинское учреждение.

2. Если это разрешено/требуется, исследователь/медицинское учреждение могут/должны передать некоторые или все обязанности исследователя/медицинского учреждения по учету исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) в месте проведения клинического испытания назначенному фармацевту или другому соответствующему лицу, находящемуся под контролем исследователя/медицинского учреждения.

3. Исследователь/медицинское учреждение и/или фармацевт или другое соответствующее лицо, назначенное исследователем/медицинским учреждением, должны вести записи о поставках лекарственного(ых) средства(в) в место проведения клинического испытания, его (их) инвентаризации на месте, использовании каждым субъектом клинического испытания и возврате спонсору либо другом(их) способе(ах) избавления от неиспользованного(ых) лекарственного(ых) средства(в). Эти записи должны содержать данные о дате, количествах, номере серии/партии, датах истечения срока годности (если применимо) и уникальных числовых кодах, присвоенных исследуемому(ым) лекарственному(ым) средству(ам) и субъектам

клинического испытания. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемое лекарственное средство в дозах, предусмотренных протоколом клинического испытания, которые согласуются с общим количеством исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), полученным от спонсора.

4. Исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора, как это указано в части 2 статьи 34 и части 3 статьи 35 данных Правил GCP, и согласно соответствующим нормативным требованиям.

5. Исследователь должен обеспечить использование исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) только в соответствии с утвержденным протоколом клинического испытания.

6. Исследователь или лицо, назначенное исследователем/медицинским учреждением, должны объяснить каждому субъекту клинического испытания как правильно принимать исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а), и должны через соответствующие промежутки времени (в зависимости от испытания) проверять, что каждый субъект надлежащим образом соблюдает эти инструкции по приему лекарственного(ых) средства(в).

Статья 15. Процедуры рандомизации и раскрытия кода

Исследователь должен соблюдать процедуры рандомизации, предусмотренные для клинического испытания, если таковые имеются, и должен обеспечивать раскрытие кода только в соответствии с протоколом клинического испытания. Если клиническое испытание заслеплено (проводится слепым методом), исследователь должен незамедлительно задокументировать и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным побочным явлением).

Статья 16. Информированное согласие субъектов клинического испытания

1. При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать соответствующие нормативные требования, придерживаться данных Правил GCP и этических принципов, заложенных Хельсинской декларацией. Перед началом клинического испытания исследователь должен получить письменное одобрение/положительное заключение Этического комитета по письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания.

2. Письменную форму информированного согласия и любую другую письменную информацию, предоставляемую субъектам клинического испытания, следует пересматривать по мере появления новой важной информации, которая может оказаться значимой для согласия субъекта участвовать в клиническом испытании. Любая пересмотренная письменная форма информированного согласия и письменная информация, предоставляемая субъектам клинического испытания, должны получить одобрение/положительное заключение Этического комитета до их использования в клиническом испытании. Если получена новую информацию, которая может оказаться значимой для согласия субъекта продолжить участие в клиническом испытании, такая информация должна быть своевременно представлена субъекту клинического испытания или его законному представителю. Факт сообщения этой информации должен быть задокументирован.

3. Ни исследователь, ни персонал, задействованный в клиническом испытании, не должны принуждать субъекта клинического испытания или оказывать иное чрезмерное влияние на субъекта с целью склонить его к участию либо к продолжению участвовать в клиническом испытании.

4. Ни устная, ни письменная информация, касающаяся клинического испытания, включая письменную форму информированного согласия, не должны содержать каких-либо формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от каких-либо законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

5. Исследователь или назначенное им лицо должны в полной мере проинформировать субъекта клинического испытания или, если субъект не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах клинического испытания, в том числе ознакомить его с письменной информацией о клиническом испытании и одобрением/положительным заключением Этического комитета.

6. Устная и письменная информация о клиническом испытании, включая письменную форму информированного согласия, по возможности не должны содержать специальную терминологию и должны быть понятны субъекту клинического испытания или его законному представителю и (в случаях, когда применимо) незаинтересованному свидетелю.

7. Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо должны предоставить субъекту клинического испытания или его законному представителю достаточное количество времени и возможность выяснить вопросы о клиническом испытании и принять решение

об участии в клиническом испытании или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы о клиническом испытании.

8. До начала участия в клиническом испытании субъект клинического испытания или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

9. Если субъект клинического испытания или его законный представитель не умеют или не могут читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. Незаинтересованный свидетель должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия после того, как:

9.1) субъекту клинического испытания или его законному представителю будет зачитана и разъяснена письменная форма информированного согласия и любая другая письменная информация, предоставляемая субъектам клинического испытания, и

9.2) субъект клинического испытания или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в клиническом испытании, и если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия.

10. Свидетель, подписывая форму информированного согласия, подтверждает, что информация, содержащаяся в форме информированного согласия и любых других письменных информационных материалах, была точно разъяснена и, по всей видимости, понята субъектом клинического испытания или его законным представителем, и что информированное согласие на участие субъекта в клиническом испытании было дано субъектом или его законным представителем добровольно.

11. Как в разъяснительной беседе при получении информированного согласия, так и в письменной форме информированного согласия, а также любой другой письменной информации, предоставляемой субъекту клинического испытания, должно быть разъяснено следующее:

11.1) клиническое испытание носит исследовательский характер;

11.2) цель клинического испытания;

11.3) лечение в ходе клинического испытания и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения;

11.4) процедуры, применяемые в ходе клинического испытания, включая все инвазивные процедуры;

11.5) обязанности субъекта клинического испытания;

11.6) аспекты клинического испытания, которые носят экспериментальный характер;

11.7) объективно ожидаемые риски или неудобства для субъекта клинического испытания, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка;

11.8) объективно ожидаемая польза; если пользы для субъекта клинического испытания с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность;

11.9) альтернативная(ые) процедура(ы) или курс(ы) лечения, которые могут быть назначены субъекту клинического испытания, а также их значимые потенциальные польза и риски;

11.10) компенсация и/или лечение, на которые субъект клинического испытания может рассчитывать в случае нанесения ему вреда в ходе клинического испытания;

11.11) предполагаемый размер выплат субъекту клинического испытания, если таковые предусмотрены, пропорционально длительности его участия в клиническом испытании;

11.12) предполагаемые расходы субъекта клинического испытания, если таковые ожидаются, связанные с его участием в клиническом испытании;

11.13) участие субъекта в клиническом испытании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из клинического испытания в любой момент без каких-либо санкций в отношении себя или потери положенных выгод;

11.14) наблюдатель(и), аудитор(ы), Этический комитет и компетентный(ые) орган(ы) в той мере, в какой это допускается соответствующими нормативными требованиями, получают прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта клинического испытания с целью проверки процедур и/или данных клинического испытания, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта, и что субъект клинического испытания или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, дает разрешение на такой доступ;

11.15) записи, идентифицирующие личность субъекта клинического испытания, будут сохраняться в тайне и не будут доступны общественности в рамках, установленных соответствующими нормативными требованиями. При публикации результатов клинического испытания, анонимность субъекта будет сохранена;

11.16) субъект клинического испытания или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с полученной новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжить участие в клиническом испытании;

11.17) лицо(а), к которому(ым) можно обратиться для получения дополнительной информации о клиническом испытании и правах субъектов клинического испытания, а также в случае причинения вреда субъекту в ходе клинического испытания;

11.18) возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие субъекта в клиническом испытании может быть прекращено;

11.19) предполагаемая длительность участия субъекта в клиническом испытании;

11.20) приблизительное количество субъектов, включенных в клиническое испытание.

12. Перед включением в клиническое испытание субъект клинического испытания или его законный представитель должен получить копию подписанной и датированной письменной формы информированного согласия и какой-либо другой письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания. На протяжении участия субъекта в клиническом испытании субъект или его законный представитель должен получать копии подписанных и датированных актуализированных версий формы информированного согласия и копии всех поправок к письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания.

13. Если в клиническом испытании (терапевтическом или нетерапевтическом) участвуют субъекты, которые могут быть включены в испытание только с согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), то субъект должен быть проинформирован о клиническом испытании в форме, соответствующей его(ее) способности понимать, и если субъект в состоянии, он должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

14. Кроме случаев, описанных в части 15 данной статьи, в нетерапевтическое клиническое испытание (то есть клиническое испытание, в котором не предполагается получение прямой клинической пользы для субъекта клинического испытания) должны включаться только субъекты, которые лично дают согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.

15. В нетерапевтические клинические испытания могут включаться субъекты с согласия их законных представителей при условии соблюдения следующих условий:

15.1) при участии в клиническом испытании субъектов, которые могут дать свое согласие лично, цели клинического испытания не могут быть достигнуты;

15.2) ожидаемые риски для субъектов клинического испытания низкие;

15.3) негативное воздействие на благополучие субъекта клинического испытания сведено к минимуму и незначительно;

15.4) клиническое испытание не запрещено законодательством;

15.5) для включения таких субъектов получено одобрение/положительное заключение Этического комитета, и такое

письменное одобрение/положительное заключение учитывает аспекты по включению таких субъектов в нетерапевтическое клиническое испытание.

Нетерапевтические клинические испытания (с включением субъектов с согласия их законных представителей) за исключением обоснованных случаев должны проводиться с участием пациентов, находящихся в состоянии или имеющих заболевание, которые являются показанием к применению исследуемого лекарственного средства. Субъекты в таких клинических испытаниях должны находиться под особо тщательным наблюдением, и их участие в испытании должно быть прекращено, если есть основания полагать, что они испытывают чрезмерный дискомфорт.

16. При неотложных состояниях, когда до включения субъекта в клиническое испытание невозможно получить его согласие, оно должно быть затребовано у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта получить невозможно и отсутствует его законный представитель, для включения субъекта в клиническое испытание должны быть предприняты меры, предусмотренные протоколом клинического испытания и/или другими документами, с документированным одобрением/положительным заключением Этического комитета для защиты прав, безопасности и благополучия субъекта, а также соблюдения соответствующих нормативных требований. Субъект или его законный представитель должны быть в кратчайшие сроки поставлены в известность о клиническом испытании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в испытании, а также информированное согласие, предусмотренное частью 11 данной статьи.

Статья 17. Записи и отчеты

1. Исследователь должен обеспечить точность, полноту, четкость и своевременность предоставления спонсору данных, содержащихся в индивидуальных регистрационных формах и во всех требуемых отчетах.

2. Данные, приведенные в индивидуальной регистрационной форме, должны соответствовать первичным документам, из которых они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть объяснены.

3. Любое изменение или исправление в индивидуальной регистрационной форме должно быть подписано, датировано и объяснено (при необходимости) и не должно скрывать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям, как указано в пункте 4.14 части 4 статьи 39 данных Правил GCP. Спонсоры должны проинструктировать исследователей и/или лиц, назначенных исследователями, о порядке внесения таких исправлений. Спонсоры должны иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в индивидуальных

регистрационных формах, вносимые назначенными представителями спонсора, документируются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об изменениях и исправлениях.

4. Исследователь/медицинское учреждение должны вести документацию по клиническому испытанию согласно главе VIII данных Правил GCP и соответствующим нормативным требованиям. Исследователь/медицинское учреждение должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

5. Основные документы, указанные в главе VIII данных Правил GCP, должны храниться не менее двух лет после последней государственной регистрации лекарственного средства в Грузии и/или в стране со строгой регуляторной системой в сфере обращения лекарственных средств, и должны храниться до тех пор, пока ни одна из заявок о государственной регистрации лекарственного средства не перестанет находиться на рассмотрении в Агентстве Грузии и/или компетентных органах стран со строгой регуляторной системой, и заявка не будет планироваться к подаче в компетентные органы этих стран и/или Агентство Грузии; или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного средства. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено соответствующими нормативными требованиями или договором со спонсором. Ответственностью спонсора является информирование исследователя/медицинского учреждения об истечении срока хранения документации, как это указано в части 12 статьи 26 данных Правил GCP.

6. Финансовые аспекты клинического испытания должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.

7. По запросу наблюдателя, аудитора, Этического комитета или компетентного органа исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к клиническому испытанию.

Статья 18. Отчеты о ходе клинического испытания

1. Исследователь должен представлять Этическому комитету письменные резюме текущего состояния клинического испытания ежегодно или чаще, если этого требует Этический комитет.

2. Исследователь должен незамедлительно представлять письменные уведомления (отчеты) спонсору, Этическому комитету, как это указано в

пункте 1.8 части 1 статьи 7 данных Правил GCP, и, если применимо, медицинскому учреждению о любых изменениях, существенно влияющих на проведение клинического испытания и/или увеличивающих риск для субъектов клинического испытания.

Статья 19. Представление уведомлений (отчетов) по безопасности

1. Следует немедленно уведомлять спонсора обо всех серьезных побочных явлениях, за исключением тех серьезных побочных явлений, которые в протоколе клинического испытания или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие немедленного уведомления. После немедленного уведомления (отчета) необходимо в кратчайшие сроки представить подробные письменные отчеты. Немедленный и последующий отчеты должны идентифицировать субъектов клинического испытания по присвоенным им индивидуальным числовым кодам, а не по фамилиям и именам, персональным идентификационным номерам и/или адресам. Исследователь должен также соблюдать соответствующие нормативные требования и требования, определяющие порядок уведомления компетентного(ых) органа(ов) и Этического комитета о непредвиденных серьезных побочных реакциях на лекарственное средство.

2. Необходимо сообщать спонсору о побочных явлениях и/или отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом клинического испытания как критические для оценки безопасности, в соответствии с требованиями к представлению уведомлений (отчетов) и в сроки, определенные спонсором в протоколе клинического испытания.

3. При уведомлениях (отчетах) о смерти исследователь обязан по запросу спонсора и Этического комитета представить любую дополнительную информацию (например, отчеты о вскрытии и заключительные медицинские отчеты).

Статья 20. Преждевременное прекращение или приостановка клинического испытания

1. Если по какой-либо причине клиническое испытание досрочно прекращено или приостановлено, исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно информировать субъектов клинического испытания, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено соответствующими нормативными требованиями, информировать компетентный(ые) орган(ы). Кроме того:

1.1) если исследователь прекращает или приостанавливает клиническое испытание без предварительного согласия спонсора, исследователь должен, если применимо, сообщить об этом медицинскому учреждению. Исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно

проинформировать спонсора и Этический комитет о прекращении или приостановке клинического испытания с подробным объяснением причин в письменной форме;

1.2) если спонсор прекращает или приостанавливает клиническое испытание, как указано в статье 42 данных Правил GCP, исследователь должен незамедлительно сообщить об этом медицинскому учреждению, если применимо, а исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать об этом Этический комитет и представить Этическому комитету подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения клинического испытания;

1.3) если Этический комитет прекращает или приостанавливает свое одобрение/положительное заключение относительно проведения клинического испытания, как указано в части 3 статьи 5 и пункте 1.9 части 1 статьи 7 данных Правил GCP, исследователь должен сообщить об этом медицинскому учреждению, где применимо, а исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно уведомить об этом спонсора и представить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения.

Статья 21. Итоговый отчет(ы) исследователя

По завершении клинического испытания исследователь, если применимо, должен проинформировать об этом медицинское учреждение; исследователь/медицинское учреждение должны представить Этическому комитету резюме результатов клинического испытания, а также представить требуемые отчеты в компетентный(ые) орган(ы).

Глава V. СПОНСОР

Статья 22. Обеспечение качества и контроль качества

1. Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения качества и контроля качества с письменными стандартными операционными процедурами, которые гарантируют проведение клинического испытания, получение (сбор), документирование (протоколирование) и представление в виде отчетов данных в соответствии с протоколом клинического испытания, данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями.

2. Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа, определение которого приведено в пункте 1.47) части 1 статьи 3 данных Правил GCP, во все места, связанные с проведением клинического испытания, ко всем первичным данным/документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также проверки (инспекции) компетентными органами.

3. Контроль качества должен применяться ко всем этапам работы с данными клинического испытания, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

4. Договоры между спонсором и исследователем/медицинским учреждением или любой другой участвующей в клиническом испытании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола клинического испытания или в виде отдельного документа.

Статья 23. Контрактная исследовательская организация

1. Спонсор может полностью или частично передать свои обязанности и функции, связанные с проведением клинического испытания, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту данных клинического испытания всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

2. Любые переданные спонсором контрактной исследовательской организации и принятые ею на себя обязанности и функции, связанные с проведением клинического испытания, должны быть прописаны в договоре.

3. Любые связанные с проведением клинического испытания обязанности и функции, не переданные спонсором контрактной исследовательской организации и не принятые ею на себя, остаются в компетенции спонсора.

4. Все требования в отношении спонсора, изложенные в данных Правилах GCP, также применимы к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация приняла на себя обязанности и функции спонсора, связанные с проведением клинического испытания.

Статья 24. Медицинская экспертиза

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей квалификацией медицинский персонал, который должен быть легко доступным для решения вопросов и проблем медицинского характера, связанных с клиническим испытанием. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешний(е) консультант(ы).

Статья 25. Дизайн клинического испытания

1. Спонсор должен пользоваться услугами квалифицированных лиц (например, биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) (при

необходимости) на всех этапах клинического испытания, начиная с разработки протокола клинического испытания и индивидуальных регистрационных форм, планирования анализа, и заканчивая анализом и подготовкой промежуточного и заключительного отчетов о клиническом испытании.

2. При планировании клинического испытания следует также руководствоваться требованиями главы VI данных Правил GCP, Руководства ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports)³⁷, а также руководств ICH в отношении дизайна, протокола и проведения клинического испытания, опубликованных ЕМА и/или ICH на их официальных сайтах.

Статья 26. Управление клиническим испытанием, обращение с данными и ведение записей

1. Спонсор должен пользоваться услугами соответствующих квалифицированных лиц для осуществления общего надзора за проведением клинического испытания, обращения (обработки) с данными клинического испытания, проверки данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов о клиническом испытании.

2. Спонсор может принять решение об образовании независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) для оценки протекания (хода) клинического испытания, включая данных по безопасности лекарственного средства и основных (важных) показателей его эффективности, а также для предоставления рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения испытания или внесения в него изменений. НКМД должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.

3. При использовании электронных систем для работы с данными клинического испытания и/или электронных систем удаленного доступа к данным клинического испытания спонсор должен:

3.1) обеспечить и задокументировать соответствие электронной системы(м) обработки данных клинического испытания установленным спонсором требованиям к полноте, правильности (точности), достоверности (надежности) данных клинического испытания и стабильности эксплуатационных характеристик, то есть провести валидацию;

³⁷ Следует применять научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

3.2) иметь и поддерживать стандартные операционные процедуры по использованию этих систем;

3.3) гарантировать, что системы позволяют изменять данные клинического испытания таким образом, чтобы вносимые изменения при этом документировались, а ранее введенные данные не были бы удалены (то есть поддерживать «документальный след», прослеживаемость данных клинического испытания, прослеживаемость редактирования);

3.4) иметь и поддерживать систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным клинического испытания;

3.5) иметь и поддерживать список лиц с правом вносить изменения в данные, предусмотренных частью 5 статьи 9 и частью 3 статьи 17 данных Правил GCP;

3.6) осуществлять соответствующее резервное копирование данных;

3.7) сохранять ослепление (маскировку), если применяется слепой метод (например, поддерживать маскировку при вводе и обработке данных).

4. Если в процессе обработки данные клинического испытания преобразуются, всегда должна существовать возможность сравнения исходных данных и наблюдений с обработанными данными клинического испытания.

5. Спонсор должен использовать недвусмысленный идентификационный код субъекта клинического испытания, позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

6. Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все, относящиеся к спонсору основные документы по клиническому испытанию, предусмотренные главой VIII данных Правил GCP.

7. Спонсор должен хранить все, относящиеся к нему основные документы по клиническому испытанию согласно соответствующим нормативным требованиям тех стран, в которых лекарственное средство зарегистрировано и/или в которых планируется подать заявку о государственной регистрации лекарственного средства.

8. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого лекарственного средства (по одному или всем показаниям к применению, путям введения или лекарственным формам), он должен хранить все, относящиеся к спонсору основные документы по клиническому испытанию в течение, по крайней мере, двух лет с момента официального прекращения разработки или согласно соответствующим нормативным требованиям.

9. Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого лекарственного средства, он должен сообщить об этом всем участвующим в клиническом испытании исследователям/медицинским учреждениям и всем компетентным органам.

10. Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения соответствующего(их) компетентного(ых) органа(ов) согласно соответствующим нормативным требованиям.

11. Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее двух лет после последней государственной регистрации лекарственного средства в Грузии и/или в стране со строгой регуляторной системой в сфере обращения лекарственных средств; и должны храниться до тех пор, пока ни одна из заявок о государственной регистрации лекарственного средства не перестанет находиться на рассмотрении в Агентстве Грузии и/или компетентных органах стран со строгой регуляторной системой, и заявка не будет планироваться к подаче в компетентные органы этих стран и/или Агентство Грузии; или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного средства. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено соответствующими нормативными требованиями или если это требуется спонсором.

12. Спонсор должен в письменной форме информировать исследователя(ей)/медицинское(ие) учреждение(я) о необходимости хранения связанных с клиническим испытанием записей, а также письменно известить их об отсутствии необходимости в дальнейшем хранении связанных с клиническим испытанием записей.

Статья 27. Выбор исследователя

1. Спонсор несет ответственность за выбор исследователя(ей)/медицинского(их) учреждения(й). Каждый исследователь должен иметь полученную в ходе обучения квалификацию и опыт, как указано в статье 9 данных Правил GCP, а также достаточные ресурсы, предусмотренные статьей 10 данных Правил GCP, для надлежащего проведения клинического испытания, для которого он выбран. В мультицентровых клинических испытаниях формирование координационного комитета и/или выбор исследователя-координатора (если таковое проводится) является обязанностью спонсора.

2. До подписания договора с исследователем/медицинским учреждением на проведение клинического испытания спонсор обязан представить исследователю/медицинскому учреждению протокол клинического испытания и актуальную брошюру исследователя и дать исследователю/медицинскому учреждению достаточное время для ознакомления с протоколом и представленной информацией.

3. Спонсор должен получить согласие исследователя/медицинского учреждения:

3.1) проводить клиническое испытание согласно данным Правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям, как это указано в части 3 статьи 9 данных Правил GCP, а также протоколу клинического испытания, согласованному спонсором и получившему одобрение/положительное заключение Этического комитета, как это указано в части 1 статьи 13 данных Правил GCP;

3.2) соблюдать процедуры регистрации (записи)/представления в виде отчетов данных клинического испытания;

3.3) позволять проводить мониторинг, аудит и проверку (инспекцию) клинического испытания, как это указано в части 4 статьи 9 данных Правил GCP;

3.4) хранить основные документы, связанные с клиническим испытанием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/медицинскому учреждению, что больше нет необходимости хранить эти документы, как это указано в части 4 статьи 17 и части 12 статьи 26 данных Правил GCP.

Спонсор и исследователь/медицинское учреждение должны подписать протокол или иной документ, подтверждающий это согласие.

Статья 28. Распределение обязанностей

До начала клинического испытания спонсор должен определить, установить и распределить все связанные с испытанием обязанности и функции между сторонами, вовлеченными в клиническое испытание.

Статья 29. Компенсации субъектам и исследователям

1. Если предусмотрено соответствующими нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или компенсировать затраты (судебные и финансовые издержки) исследователя/медицинского учреждения в случае предъявления им претензий, связанных с клиническим испытанием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате преступной халатности и/или небрежности.

2. В страховых полисах и процедурах спонсора должны быть указаны суммы расходов на лечение субъектов клинического испытания в случае нанесения им вреда в результате их участия в клиническом испытании согласно соответствующим нормативным требованиям.

3. Если субъекты клинического испытания получают компенсацию, порядок и способ выплат должны отвечать соответствующим нормативным требованиям.

Статья 30. Финансирование

Финансовые аспекты клинического испытания должны быть задокументированы в соглашении между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.

Статья 31. Уведомление компетентного(ых) органа(ов) и представление ему (им) документов

До начала клинического(их) испытания(й) спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено соответствующими нормативными требованиями) должен подать в соответствующие компетентные органы стран, в которых проводится клиническое испытание, все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать клиническое испытание (как предусмотрено соответствующими нормативными требованиями). Любое уведомление/представление должно быть датировано и должно содержать достаточную информацию для идентификации протокола клинического испытания.

Статья 32. Подтверждение рассмотрения Этическим комитетом

1. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения:

1.1) наименование и адрес Этического комитета исследователя/медицинского учреждения;

1.2) подтверждение, полученное от Этического комитета, о том, что он основан и функционирует согласно данным Правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям;

1.3) документально оформленное одобрение/положительное заключение Этического комитета и (если требует спонсор) копию актуальной версии протокола клинического испытания, письменную(ые) форму(ы) информированного согласия и любую другую письменную информацию, предоставляемую субъектам клинического испытания, процедуры по привлечению субъектов к участию в клиническом испытании, документы относительно выплат и компенсаций субъектам клинического испытания, и любые другие документы, которые могут быть затребованы Этическим комитетом.

2. Если для получения одобрения/положительного заключения Этического комитета необходимо(ы) изменение(я) по любому аспекту клинического испытания, например, внесение изменения(й) в протокол клинического испытания, письменную форму информированного согласия и любую другую письменную информацию, предоставляемую субъектам клинического испытания, и/или другие процедуры, спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения копии всех измененных

документов и дату получения одобрения/положительного заключения Этического комитета.

3. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения документацию и даты любого повторного одобрения/оценки с положительным заключением Этического комитета, а также решений об отзыве или приостановке одобрения/положительного заключения Этическим комитетом.

Статья 33. Информация об исследуемом(ых) лекарственном(ых) средстве(ах)

1. При планировании клинических испытаний спонсор должен располагать достаточным объемом данных по безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства, полученных в доклинических исследованиях и/или клинических испытаниях, для обоснования его применения у человека с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции субъектов клинического испытания.

2. Спонсор должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации, как это указано в главе VII данных Правил GCP.

Статья 34. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в)

1. Спонсор должен гарантировать, что исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) (включая активные препараты (лекарственные средства) сравнения и плацебо, если применимо) имеет(ют) характеристики, соответствующие стадии его (их) разработки, производятся согласно соответствующим Правилам GMP, а также кодируются и маркируются таким образом, чтобы обеспечить, если применимо, защиту ослепления. Кроме того, маркировка должна отвечать соответствующим нормативным требованиям.

2. Для исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) спонсор должен определить приемлемую температуру хранения, условия хранения (например, в защищенном от света месте), срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если необходимо, медицинские изделия для введения лекарственного средства. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, наблюдателей, исследователей, фармацевтов, лиц, ответственных за хранение).

3. Исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) должно(ы) быть упаковано(ы) так, чтобы была обеспечена защита от контаминации и

недопустимого повреждения лекарственного средства при транспортировке и хранении.

4. Для клинических испытаний с использованием слепого метода, система кодирования исследуемого(ых) лекарственного(ые) средства(в) должна включать в себя механизм, позволяющий быстро идентифицировать лекарственное(ые) средство(а) в случаях, требующих неотложной медицинской помощи, но, в то же время, не допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

5. В случае существенных изменений на этапе клинической разработки состава исследуемого лекарственного средства или препарата (лекарственного средства) сравнения, должны быть получены результаты дополнительных исследований измененного лекарственного средства (например, стабильности, растворения, биодоступности) прежде чем оно будет исследоваться в клиническом испытании, чтобы оценить насколько существенного эти изменения влияют на фармакокинетический профиль лекарственного средства.

Статья 35. Поставка исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и обращение с ним(и)

1. Спонсор отвечает за поставку исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) исследователю(ям)/медицинскому(им) учреждению(ям).

2. Спонсор не должен поставлять исследователю/медицинскому учреждению исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) до тех пор, пока спонсор не получит всю требуемую документацию (например, одобрение/положительное заключение Этического комитета и компетентного(ых) органа(ов) страны(н) в которой(ых) проводится клиническое испытание).

3. Спонсор должен гарантировать, что письменные процедуры содержат инструкции по обращению и хранению исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) для клинического испытания, а также по ведению соответствующей документации, которые исследователь/медицинское учреждение должны соблюдать. Процедуры должны описывать правильное и безопасное получение исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), обращение с ним(и), его (их) хранение и выдачу, изъятие неиспользованного(ых) исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) у субъектов клинического испытания и возврат неиспользованного(ых) исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) спонсору (либо другой способ ликвидации, разрешенный спонсором и отвечающий соответствующим нормативным требованиям).

4. Спонсор должен:

4.1) обеспечить своевременную доставку исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) исследователю(ям);

4.2) вести документы относительно поставки, получения, размещения, возврата и уничтожения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), как это указано в главе VIII данных Правил GCP;

4.3) иметь и поддерживать систему изъятия исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и документирования такого изъятия (например, отзыва бракованного исследуемого лекарственного средства, возврата исследуемого лекарственного средства после окончания клинического испытания или по истечении срока годности лекарственного средства);

4.4) иметь и поддерживать систему уничтожения неиспользованного(ых) исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и документирования такого уничтожения.

5. Спонсор должен:

5.1) принять меры по обеспечению стабильности исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) на протяжении всего периода его (их) использования;

5.2) иметь достаточное количество исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), используемого(ых) в клинических испытаниях, чтобы в случае необходимости подтвердить его соответствие требованиям спецификаций, а также вести записи относительно контроля качества (анализа) образцов серии и показателей качества. Насколько позволяет стабильность, образцы исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) должны сохраняться либо до окончания анализа данных клинического испытания, либо в течение срока, установленного соответствующими нормативными требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

Статья 36. Доступ к документации по клиническому испытанию

1. Спонсор должен обеспечить наличие в протоколе клинического испытания или другом письменном соглашении между спонсором и исследователем/медицинским учреждением обязанности исследователя/медицинского учреждения обеспечить прямой доступ к первичным данным/документам для мониторинга клинического испытания, аудитов, оценки Этическим комитетом, а также проверки (инспекции) со стороны компетентных органов.

2. Спонсор должен проверить, что каждый субъект клинического испытания дал письменное согласие на прямой доступ к его/ее оригинальным медицинским записям с целью мониторинга клинического испытания, аудита, оценки Этическим комитетом, а также проверки (инспекции) со стороны компетентных органов.

Статья 37. Информация по безопасности

1. Спонсор несет ответственность за текущую оценку безопасности исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в).

2. Спонсор обязан незамедлительно уведомить всех занятых в клиническом испытании исследователей/медицинские учреждения, а также компетентный(ые) орган(ы) о полученных данных, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность субъектов клинического испытания, существенно повлиять на проведение клинического испытания либо изменить одобрение/положительное заключение Этического комитета относительно продолжения клинического испытания.

Статья 38. Уведомление (отчеты) о побочных реакциях на лекарственное средство

1. Спонсор должен в наиболее короткий срок уведомлять всех участвующих в клиническом испытании исследователей/медицинские учреждения, Этический комитет, где это требуется, а также компетентный(ые) орган(ы) обо всех побочных реакциях на лекарственное средство, как серьезных, так и непредвиденных.

2. Такие срочные уведомления (отчеты) должны отвечать соответствующим нормативным требованиям и Руководству ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting)³⁸.

3. Спонсор должен подавать в компетентный(ые) орган(ы) все новые данные и периодические отчеты по безопасности согласно соответствующим нормативным требованиям.

Статья 39. Мониторинг

1. Клиническое испытание подлежит мониторингу, целью которого является проверка того, что:

1.1) права и благополучие субъектов клинического испытания защищены;

³⁸ Следует применять Руководство ICH «Руководство по управлению данными по клинической безопасности: терминология и стандарты для срочного уведомления» (Guideline for clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

1.2) представленные в отчетах данные являются точными, полными и поддающимися проверке из первичных документов;

1.3) клиническое испытание проводится согласно действующему утвержденному протоколу/поправке(ам) к протоколу клинического испытания, данным Правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям.

2. Для проведения мониторинга клинического испытания выбор наблюдателей осуществляется с соблюдением следующих требований:

2.1) наблюдатели должны быть назначены спонсором;

2.2) наблюдатели должны пройти соответствующее обучение;

2.3) наблюдатели должны иметь научные и/или клинические знания, необходимые для проведения надлежащего мониторинга клинического испытания;

2.4) квалификация наблюдателей должна быть подтверждена документально;

2.5) наблюдатели должны быть хорошо ознакомлены с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(ами), протоколом клинического испытания, письменной формой информированного согласия и любой другой письменной информацией, предоставляемой субъектам клинического испытания, стандартными операционными процедурами спонсора, данными Правилами GCP и соответствующими нормативными требованиями.

3. Надлежащий мониторинг клинического испытания обеспечивает спонсор и определяет необходимый объем и характер мониторинга. Определение объема и характера мониторинга должно основываться на таких критериях, как цель, задача, дизайн, сложность, ослепление, масштаб (объем) клинического испытания и показатели, определяемые в испытании. Как правило, необходимо проведение мониторинга на месте клинического испытания до, во время и после проведения испытания. Однако в исключительных случаях спонсор может решить, что основной мониторинг в сочетании с такими процедурами, как обучение исследователей, встречи (совещания) с ними, и предоставление исчерпывающего письменного руководства может гарантировать надлежащее проведение клинического испытания в соответствии с данными Правилами GCP. Для отбора данных, подлежащих проверке, может быть приемлемо использование статистически контролируемого метода отбора.

4. Наблюдатель(и) в соответствии с требованиями спонсора должен гарантировать надлежащее проведение и документирование клинического испытания посредством выполнения следующих функций (если применимо и необходимо для клинического испытания и места проведения клинического испытания):

4.1) действует как основное связывающее звено между спонсором и исследователем;

4.2) проверяет, что исследователь обладает должной квалификацией и ресурсами, как это указано в статьях 9, 10 и 27 данных Правил GCP, для проведения клинического испытания и что они остаются таковыми на протяжении всего испытания; что материально-технические средства (помещения, оборудование), отведенные для проведения клинического испытания, включая лаборатории и оборудование, а также персонал пригодны для безопасного и надлежащего проведения клинического испытания и остаются таковыми на протяжении всего испытания;

4.3) в отношении исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) проверяет, что:

4.3.1) сроки и условия хранения приемлемы, а также поставляется достаточное количество исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) на протяжении всего клинического испытания;

4.3.2) исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) получают только те субъекты клинического испытания, которым оно (они) назначено(ы) и в дозах, определенных в протоколе клинического испытания;

4.3.3) субъектам клинического испытания предоставляются необходимые инструкции по правильному применению исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), обращению с ним (ними), его (их) хранению и возврату;

4.3.4) получение, применение и возврат исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) в месте(а) проведения клинического испытания должным образом контролируется и документируется;

4.3.5) избавление от неиспользованного(ых) исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) в месте(ах) проведения клинического испытания осуществляется согласно соответствующим нормативным требованиям и по согласованию со спонсором;

4.4) проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола клинического испытания и всех утвержденных поправок к нему, если таковые имеются;

4.5) проверяет, что получено письменное информированное согласие каждого субъекта клинического испытания до его участия в испытании;

4.6) удостоверяется в получении исследователем актуальной версии брошюры исследователя, всех других документов и всех материалов по клиническому испытанию, необходимых для надлежащего проведения клинического испытания и согласно соответствующим нормативным требованиям;

4.7) гарантирует, что исследователь и его персонал, занятый в клиническом испытании, надлежащим образом информированы об испытании;

4.8) проверяет, что исследователь и его персонал, занятый в клиническом испытании, выполняют связанные с клиническим испытанием функции в соответствии с протоколом клинического испытания и любыми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем/медицинским учреждением и не передают выполнение этих функций лицам, не уполномоченным их выполнять;

4.9) проверяет включение исследователем в клиническое испытание только субъектов, которые соответствуют критериям отбора;

4.10) сообщает о скорости набора субъектов в клиническое испытание;

4.11) проверяет точность, полноту, актуализацию и постоянное ведение первичных документов и других записей, относящихся к клиническому испытанию;

4.12) проверяет предоставление исследователем всех требуемых отчетов, уведомлений, заявок и документов и что они являются правильными, полными, своевременными, разборчивыми, датированными и идентифицирующими клиническое испытание;

4.13) проверяет правильность и полноту данных в индивидуальных регистрационных формах, первичных документах и других относящихся к клиническому испытанию записях путем сопоставления их между собой. В особенности, наблюдатель должен проверить следующее:

4.13.1) данные, предусмотренные протоколом клинического испытания, правильно внесены в индивидуальные регистрационные формы и соответствуют первичным документам;

4.13.2) любые изменения дозы и/или терапии должным образом документированы для каждого субъекта клинического испытания;

4.13.3) побочные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в индивидуальных регистрационных формах в соответствии с протоколом клинического испытания;

4.13.4) пропущенные субъектами клинического испытания визиты, не проведенные тесты (анализы) и невыполненные обследования четко отражены в индивидуальных регистрационных формах как таковые;

4.13.5) все случаи исключения и выбывания субъектов из клинического испытания отражены и объяснены в индивидуальных регистрационных формах;

4.14) информирует исследователя о любых допущенных в индивидуальных регистрационных формах ошибках, пропусках или неразборчивых записях. Наблюдатель должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или удаления были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны исследователем либо членом исследовательского коллектива, уполномоченным на подписание за исследователя изменений в индивидуальной регистрационной форме. Такое полномочие должно быть задокументировано;

4.15) проверяет, что все уведомления (отчеты) о побочных явлениях представляются надлежащим образом и своевременно согласно требованиям, определенным данными Правилами GCP, протоколом клинического испытания, Этическим комитетом, спонсором и согласно соответствующим нормативным требованиям;

4.16) проверяет ведение исследователем основных документов, предусмотренных главой VIII данных Правил GCP;

4.17) сообщает исследователю об отклонениях от протокола клинического испытания, стандартных операционных процедур, данных

Правил GCP и соответствующих нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия для предотвращения повторения выявленных отклонений.

5. Наблюдатель(и) должен соблюдать письменные стандартные операционные процедуры спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного клинического испытания.

6. После каждого визита на место проведения клинического испытания или контакта (обмена информацией), связанного с клиническим испытанием, наблюдатель должен представить спонсору письменный отчет, включающий в себя:

6.1) дату, наименование места проведения клинического испытания, фамилию и имя наблюдателя, фамилию и имя исследователя или другого(их) лица (лиц), с которым(и) контактировал наблюдатель;

6.2) краткое описание (резюме) объектов проверки наблюдателем, заключения наблюдателя о выявленных существенных данных/фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и/или рекомендуемых к принятию для обеспечения соответствия.

7. Отчет по результатам мониторинга рассматривается спонсором и последующие действия по нему должны документироваться назначенным представителем спонсора.

Статья 40. Аудит

1. Спонсор должен проводить аудиты клинического испытания, которые являются частью системы обеспечения качества.

2. Целью проводимого спонсором аудита, как независимой и отдельной процедуры от рутинного мониторинга и деятельности по контролю качества, является оценка проведения клинического испытания и его соответствия требованиям протокола клинического испытания, стандартным операционным процедурам, данным Правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям.

3. Для проведения аудитов спонсор должен назначить лиц, независимых от клинических испытаний/систем.

4. Спонсор должен гарантировать, что аудиторы являются квалифицированными посредством обучения и обладают опытом для надлежащего проведения аудитов. Квалификация аудиторов должна быть задокументирована.

5. Спонсор должен гарантировать, что аудит клинических испытаний проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими: что подлежит аудиту, как проводить аудит, частоту проведения аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите.

6. План аудита спонсора и его процедуры для аудита клинического испытания должны зависеть от значимости клинического испытания для представления в компетентные органы, количества субъектов клинического испытания, типа и сложности испытания, степени риска для субъектов испытания, а также любых выявленных проблем.

7. Наблюдения и выявленные данные аудитора(ов) должны быть оформлены документально.

8. Для сохранения независимости и ценности функции аудита компетентный(ые) орган(ы) не должны на постоянной основе запрашивать отчеты об аудитах клинического испытания. Компетентный(ые) орган(ы) может (могут) запросить отчет об аудите клинического испытания в случае наличия существенных несоответствий данным Правилам GCP или в ходе судебных разбирательств.

9. Спонсор должен представить сертификат аудита, если это предусмотрено соответствующими нормативными требованиями.

Статья 41. Несоответствие

1. Несоблюдение исследователем/медицинским учреждением или сотрудником(ами) спонсора протокола клинического испытания, стандартных операционных процедур, данных Правил GCP и/или соответствующих нормативных требований должно приводить к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

2. Если в ходе мониторинга и/или аудита выявляются серьезные и/или систематические факты несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/медицинского учреждения, спонсор должен прекратить участие исследователя/медицинского учреждения в клиническом испытании. Если участие исследователя/медицинского учреждения прекращается по причинам несоблюдения ими применимых требований, спонсор обязан незамедлительно уведомить об этом компетентный(ые) орган(ы).

Статья 42. Досрочное прекращение или приостановка клинического испытания

Если клиническое испытание досрочно прекращается или приостанавливается, спонсор обязан незамедлительно уведомить об этом

исследователей/медицинские учреждения и компетентный(ые) орган(ы), а также указать причину(ы) прекращения или приостановки клинического испытания. Также спонсором или исследователем/медицинским учреждением должен быть незамедлительно проинформирован Этический комитет о прекращении или приостановке клинического испытания с указанием причины согласно соответствующим нормативным требованиям.

Статья 43. Отчет о клиническом испытании

Независимо от того, было ли клиническое испытание завершено или досрочно прекращено, спонсор должен обеспечить подготовку отчетов о клиническом испытании и их представление в компетентный(ые) орган(ы) согласно соответствующим нормативным требованиям. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом испытании, входящих в состав регистрационного досье на лекарственное средство, требованиям Руководства ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports)³⁹.

Статья 44. Мультицентровые клинические испытания

1. В мультицентровых клинических испытаниях спонсор должен обеспечить следующее:

1.1) все исследователи проводят клиническое испытание в строгом соответствии с протоколом клинического испытания, согласованным со спонсором и, если требуется, с компетентным(и) органом(ами), а также получившим одобрение/положительное заключение Этического комитета;

1.2) индивидуальные регистрационные формы должны быть разработаны таким образом, чтобы можно было вносить все требуемые данные во всех местах проведения мультицентрового клинического испытания. Тем исследователям, которые собирают дополнительные данные, должны быть также предоставлены дополнительные индивидуальные регистрационные формы, разработанные для внесения дополнительных данных;

1.3) обязанности исследователя(ей)-координатора(ов) и других исследователей, участвующих в клиническом испытании, документально закреплены до начала клинического испытания;

³⁹ Следует применять научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH. Согласно Руководству ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports) в отдельных случаях допускается представление сокращенных отчетов.

1.4) всем исследователям предоставлены инструкции по соблюдению протокола клинического испытания, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению индивидуальных регистрационных форм;

1.5) связь между исследователями не затруднена.

Глава VI. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ПОПРАВКА(И) К ПРОТОКОЛУ

Статья 45. Содержание протокола клинического испытания

1. Протокол клинического испытания должен, как правило, включать такие разделы:

- 1.1) общая информация;
- 1.2) исходная информация;
- 1.3) цели и задачи клинического испытания;
- 1.4) дизайн клинического испытания;
- 1.5) выбор и исключение субъектов клинического испытания;
- 1.6) лечение субъектов клинического испытания;
- 1.7) оценка эффективности;
- 1.8) оценка безопасности;
- 1.9) статистические данные;
- 1.10) прямой доступ к первичным данным/документам;
- 1.11) контроль качества и обеспечение качества;
- 1.12) этические аспекты;
- 1.13) обращение с данными и ведение записей;
- 1.14) финансирование и страхование (если они не рассматриваются в отдельном соглашении);
- 1.15) политика относительно публикаций (если она не рассматривается в отдельном соглашении);
- 1.16) приложения⁴⁰.

2. Информация, касающаяся места проведения клинического испытания, может быть представлена на отдельных страницах протокола клинического испытания или содержаться в отдельном соглашении, а часть информации, приведенной в статьях 46 - 56 данных Правил GCP, может содержаться в других документах, ссылки на которые приведены в протоколе клинического испытания, например, в брошюре исследователя.

⁴⁰ Поскольку протокол клинического испытания и отчет о клиническом испытании тесно взаимосвязаны, в качестве источника дополнительной информации следует использовать научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

Статья 46. Раздел «Общая информация» протокола клинического испытания

1. В разделе «Общая информация» протокола клинического испытания приводится:

1.1) название протокола клинического испытания, идентификационный номер протокола и дата. Любая поправка к протоколу также должна иметь номер поправки и дату;

1.2) наименование/имя и адрес спонсора и наблюдателя (если отличается от спонсора);

1.3) фамилия, имя и должность лица (лиц), уполномоченных от лица спонсора подписывать протокол клинического испытания и поправки к протоколу;

1.4) фамилия, имя, должность, адрес и номер(а) телефона эксперта спонсора в области медицины (или стоматолог, в зависимости от вида оказываемой помощи) по данному клиническому испытанию;

1.5) фамилия, имя и должность исследователя(ей), ответственного(ых) за проведение клинического испытания, а также адрес и номер(а) телефона места/мест проведения клинического испытания;

1.6) фамилия, имя, адрес и номер(а) телефона квалифицированного врача (или стоматолога, если применимо), ответственного за принятие всех связанных с клиническим испытанием решений медицинского (или стоматологического) характера в месте проведения клинического испытания (если данное лицо не является исследователем);

1.7) наименование(я) и адрес(а) клинической(их) лаборатории(й) и других медицинских и/или технических подразделений и/или организаций, вовлеченных в клиническое испытание.

Статья 47. Раздел «Исходная информация» протокола клинического испытания

1. В разделе «Исходная информация» протокола клинического испытания приводится:

1.1) название и описание исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в);

1.2) резюме результатов доклинических исследований, потенциально имеющих клиническую значимость, и результатов клинических испытаний, значимых для данного клинического испытания;

1.3) краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы, если таковые имеются, для субъектов клинического испытания;

1.4) описание и обоснование пути введения лекарственного средства, дозировки, схемы применения и длительности лечения;

1.5) указание на то, что клиническое испытание будет проводиться согласно протоколу клинического испытания, данным Правилам GCP и соответствующим нормативным требованиям;

1.6) описание исследуемой популяции;

1.7) ссылки на литературные источники и данные, имеющие отношение к клиническому испытанию и представляющие собой обоснование данного испытания.

Статья 48. Раздел «Цели и задачи клинического испытания» протокола клинического испытания

В разделе «Цели и задачи клинического испытания» протокола клинического испытания приводится подробное описание целей и задач испытания.

Статья 49. Раздел «Дизайн клинического испытания» протокола клинического испытания

1. Научная полнота (целостность) клинического испытания и достоверность данных, полученных в клиническом испытании, существенно зависят от дизайна клинического испытания. Описание дизайна клинического испытания должно содержать:

1.1) точное указание основных и второстепенных (при наличии) конечных показателей, оцениваемых в ходе клинического испытания;

1.2) описание типа/дизайна планируемого клинического испытания (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и схематическое изображение дизайна, процедур и этапов клинического испытания;

1.3) описание мер, направленных на минимизацию/избежание необъективности, включая:

1.3.1) рандомизацию;

1.3.2) ослепление/маскировку;

1.4) описание лечения, используемого в клиническом испытании, дозировки и схемы применения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в). Раздел также включает описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в);

1.5) предполагаемая длительность участия субъекта в клиническом испытании, описание последовательности и длительности всех периодов клинического испытания, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

1.6) описание «правил остановки» или «критериев прекращения» для отдельных субъектов клинического испытания, частей клинического испытания или испытания в целом;

1.7) процедуры учета исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), включая, при наличии, плацебо и препарата(ов) (лекарственного(ых) средства(в)) сравнения;

1.8) поддержание рандомизационных кодов лечения в клиническом испытании и процедур раскрытия кодов;

1.9) указание всех данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальных регистрационных формах (то есть без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

Статья 50. Раздел «Выбор и исключение субъектов клинического испытания» протокола клинического испытания

1. В разделе «Выбор и исключение субъектов клинического испытания» протокола клинического испытания приводится:

1.1) критерии включения субъектов;

1.2) критерии невключения субъектов;

1.3) критерии исключения субъектов (то есть прекращение лечения исследуемым лекарственным средством/лечения в ходе клинического испытания), а также процедуры, определяющие:

1.3.1) когда и как исключать субъектов из клинического испытания/прекращать лечение исследуемым лекарственным средством;

1.3.2) какие данные, и в какие сроки должны быть собраны по исключенным субъектам клинического испытания;

1.3.3) должны ли быть субъекты клинического испытания заменены, и каким образом;

1.3.4) последующее наблюдение за субъектами клинического испытания, которые прекратили лечение исследуемым лекарственным средством/лечение в ходе клинического испытания.

Статья 51. Раздел «Лечение субъектов клинического испытания» протокола клинического испытания

1. В разделе «Лечение субъектов клинического испытания» протокола клинического испытания приводится:

1.1) назначенное лечение(я), с указанием названий всех лекарственных средств, дозировки(ок), схемы(м) применения, пути(ей)/способа(ов) введения и периода(ов) лечения, включая периода(ов) последующего наблюдения, для субъектов каждой группы/подразделения клинического испытания, получающей лечение исследуемым лекарственным средством/лечение в ходе клинического испытания;

1.2) лекарственное(ые) средство(а)/вид(ы) лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию/лекарственные средства) или не разрешено до и/или во время клинического испытания;

1.3) процедуры мониторинга субъекта клинического испытания.

Статья 52. Раздел «Оценка эффективности» протокола клинического испытания

1. В разделе «Оценка эффективности» протокола клинического испытания приводится:

- 1.1) описание параметров эффективности;
- 1.2) методы и сроки оценки, документирования (регистрации) и анализа параметров эффективности.

Статья 53. Раздел «Оценка безопасности» протокола клинического испытания

1. В разделе «Оценка безопасности» протокола клинического испытания приводится:

- 1.1) описание параметров безопасности;
- 1.2) методы и сроки оценки, документирования (регистрации) и анализа параметров безопасности;
- 1.3) процедуры для составления уведомлений (отчетов) о побочных явлениях и интеркуррентных заболеваниях, их документирования (регистрации) и сообщения о них;
- 1.4) вид и продолжительность наблюдения за субъектами клинического испытания после возникновения побочных явлений.

Статья 54. Раздел «Статистические данные» протокола клинического испытания

1. В разделе «Статистические данные» протокола клинического испытания приводится:

- 1.1) описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки любого планируемого промежуточного анализа(ов);
- 1.2) планируемое количество включаемых субъектов клинического испытания. В случае мультицентровых клинических испытаний должно быть определено планируемое количество включаемых субъектов для каждого места проведения испытания. Обоснование размера выборки, включая пояснения (или расчеты) мощности клинического испытания и клиническое обоснование;
- 1.3) применяемый уровень значимости;
- 1.4) критерии прекращения клинического испытания;
- 1.5) процедуры учета недостающих, неиспользованных и поддельных данных;
- 1.6) процедуры сообщения о любом(ых) отклонении(ях) от первоначального статистического плана (любое(ые) отклонение(я) от первоначального статистического плана должно(ы) быть описано(ы) и

обосновано(ы) в протоколе клинического испытания и/или заключительном отчете об испытании, в зависимости от ситуации);

1.7) выбор субъектов клинического испытания, данные по которым включаются в анализ (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие дозу исследуемого лекарственного средства, все субъекты, включенные в испытание, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

Статья 55. Раздел «Прямой доступ к первичным данным/документам» протокола клинического испытания

Спонсор должен обеспечить наличие в протоколе клинического испытания или другом письменном соглашении обязанности исследователя(ей)/медицинского(их) учреждения(й) позволять проводить связанные с клиническим испытанием мониторинг, аудиты, оценки Этическим комитетом, а также проверки (инспекции) со стороны компетентного(ых) органа(ов), предоставляя прямой доступ к первичным данным/документам.

Статья 56. Раздел «Этические аспекты» протокола клинического испытания

В данном разделе должно быть представлено описание этических аспектов, имеющих отношение к клиническому испытанию.

Глава VII. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Статья 57. Введение

1. Брошюра исследователя представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому(ым) лекарственному(ым) средству(ам), которые имеют значение для его (их) изучения на людях. Назначением брошюры исследователя является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение клинического испытания, информации, способствующей пониманию оснований и соблюдению многих ключевых положений протокола клинического испытания, таких как: доза лекарственного средства, частота/периодичность его применения, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. Брошюра исследователя также должна способствовать клиническому ведению субъектов клинического испытания в течение курса клинического испытания. Информация брошюры исследователя должна быть представлена лаконично, просто (доступно), объективно, взвешенно и в лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку относительно целесообразности предлагаемого клинического испытания, исходя из соотношения риск/польза.

По этой причине в составлении брошюры исследователя обычно должен принимать участие квалифицированный медицинский специалист, но содержание брошюры исследователя должно быть одобрено специалистами тех областей, в рамках которых были получены описываемые данные.

2. Данные Правила GCP определяют минимальный объем информации, которая должна быть включена в брошюру исследователя, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем имеющейся информации будут зависеть от стадии разработки исследуемого лекарственного средства. Если исследуемое лекарственное средство размещено на рынке и его фармакологические свойства хорошо известны практикующим врачам, брошюра исследователя может быть менее подробной. С разрешения компетентного органа, вместо брошюры исследователя могут быть использованы брошюра, содержащая основную информацию об исследуемом лекарственном средстве, аннотация-вкладыш или информация на маркировке лекарственного средства при условии, что они содержат актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого лекарственного средства, которые могут быть важны для исследователя. Если размещенное на рынке лекарственное средство исследуется на предмет нового применения (то есть по новому показанию к применению), брошюра исследователя должна быть составлена с учетом нового показания к применению лекарственного средства. Брошюру исследователя следует пересматривать не реже одного раза в год и изменять, при необходимости, в соответствии с письменными процедурами спонсора. Брошюра исследователя может пересматриваться чаще в зависимости от стадии разработки лекарственного средства и по мере поступления новой значимой информации. Однако в соответствии с данными Правилами GCP новая информация может быть настолько важной, что ее необходимо сообщить исследователям и, возможно, Этическому комитету и/или компетентным органам до ее включения в новую редакцию брошюры исследователя.

3. Как правило, спонсор несет ответственность за предоставление исследователю(ям) актуальной редакции брошюры исследователя, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции брошюры исследователя в соответствующий Этический комитет. Если спонсором клинического испытания является исследователь, спонсор-исследователь должен определить возможность получения брошюры исследователя от производителя лекарственного средства. Если исследуемое лекарственное средство предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен предоставить необходимую информацию занятому в клиническом испытании персоналу. В тех случаях, когда составление официальной брошюры исследователя неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен представить расширенный информационный раздел в протоколе клинического испытания, содержащий минимальный объем текущей информации, предусмотренной данными Правилами GCP.

Статья 58. Общие положения к содержанию брошюры исследователя

1. Брошюра исследователя должна содержать:

1.1) титульный лист

На титульном листе должно быть указано наименование спонсора, идентификационные данные каждого исследуемого лекарственного средства (то есть номер испытания, химическое или международное непатентованное название, рекомендованное ВОЗ, а также торговое(ые) название(я), если это не противоречит действующему законодательству и соответствует желанию спонсора) и дата выпуска (издания) брошюры исследователя. Рекомендуются указывать номер версии брошюры исследователя, а также номер и дату предыдущей версии брошюры исследователя. Образец титульного листа брошюры исследователя приведен в приложении 1 к данным Правилам GCP;

1.2) указание о конфиденциальности

По желанию спонсор может включить в брошюру исследователя указание исследователю/получателю брошюры обращаться с брошюрой исследователя как с конфиденциальным документом, предназначенным исключительно для информирования и использования персоналом исследователя, вовлеченным в проведение клинического испытания, и Этическим комитетом.

Статья 59. Разделы, включаемые в брошюру исследователя

1. Брошюра исследователя должна содержать следующие разделы, в каждом из которых, при необходимости, должны быть приведены ссылки на литературные источники:

1.1) содержание брошюры исследователя, образец которого приведен в приложении 2 к данным Правилам GCP;

1.2) резюме;

1.3) введение;

1.4) физические, химические и фармацевтические свойства, а также состав исследуемого лекарственного средства;

1.5) доклинические исследования;

1.6) эффективность применения у человека;

1.7) резюме данных и указания для исследователя.

Статья 60. Раздел «Резюме» брошюры исследователя

Должно быть представлено краткое резюме (желательно, не более двух страниц) имеющейся информации о важных физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических свойствах, а также клинической

информации, соответствующей стадии клинической разработки исследуемого лекарственного средства.

Статья 61. Раздел «Введение» брошюры исследователя

В кратком вступительном разделе должны быть указаны химическое название (а также международное непатентованное и торговое названия, если таковые имеются) исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), все действующие вещества, фармакологическая группа, к которой относится исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а), и его (их) позиция в этой группе (например, преимущества), обоснование для проведения изучения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), а также ожидаемые показания к его (их) профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению. Наконец, во вступительном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого лекарственного средства.

Статья 62. Раздел «Физические, химические и фармацевтические свойства, а также состав исследуемого лекарственного средства» брошюры исследователя

1. Должно быть представлено описание компонентов (веществ) исследуемого лекарственного средства (включая химические и/или структурные формулы), а также краткое резюме их основных физических, химических и фармацевтических свойств.

2. Чтобы в ходе клинического испытания можно было принять соответствующие меры по безопасности, должно быть приведено описание и обоснование (если это важно для клинического изучения) состава лекарственной формы, который будет использоваться в клиническом испытании, включая вспомогательные вещества. Также должны быть приведены инструкции по хранению и обращению с лекарственной(ыми) формой(ами).

3. Должно быть указано любое структурное сходство с другими известными соединениями.

Статья 63. Раздел «Доклинические исследования» брошюры исследователя

1. В этом разделе в форме резюме должны быть представлены результаты всех значимых доклинических фармакологических, токсикологических, фармакокинетических исследований исследуемого лекарственного средства, а также результаты исследований метаболизма исследуемого лекарственного средства. В резюме должны быть описаны использованные методы, полученные результаты, а также приведено

обсуждение значимости полученных результатов в контексте исследуемых терапевтических и возможных неблагоприятных и нежелательных реакций у человека.

2. Информация брошюры исследователя в отношении доклинических исследований может включать следующее (если эти сведения известны/доступны):

- 2.1) виды экспериментальных животных;
- 2.2) количество и пол животных в каждой группе;
- 2.3) единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг));
- 2.4) периодичность введения дозы;
- 2.5) путь введения;
- 2.6) длительность курса введения;
- 2.7) информация о системном распределении;
- 2.8) продолжительность наблюдения после окончания введения;
- 2.9) результаты, включая следующие аспекты:
 - 2.9.1) характер и частота фармакологических или токсических эффектов;
 - 2.9.2) выраженность или интенсивность фармакологических или токсических эффектов;
 - 2.9.3) скорость развития эффектов;
 - 2.9.4) обратимость эффектов;
 - 2.9.5) продолжительность эффектов;
 - 2.9.5) дозозависимость эффектов.

3. Для большей наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц/перечней.

4. Раздел «Доклинические исследования» также должен содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, значимости для человека, а также любых иных аспектов, требующих исследования у человека. Если применимо, должно быть приведено сравнение результатов исследований на животных одного и того же вида как эффективных, так и нетоксических доз (то есть необходимо обсудить терапевтический индекс). Следует указать значимость этой информации для доз, предлагаемых к применению человеком. Во всех случаях, когда возможно, при сравнении следует использовать единицы, отражающие уровень содержания в крови/ткани, а не мг/кг.

5. Раздел «Доклинические исследования» должен содержать данные по доклинической фармакологии, представленные в виде краткого описания фармакологических свойств исследуемого лекарственного средства и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований у животных. Такое краткое описание должно содержать исследования по оценке

потенциальной терапевтической активности (например, модели эффективности, рецепторное связывание и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для оценки фармакологического действия, отличающегося от ожидаемых терапевтических эффектов).

6. Раздел «Доклинические исследования» должен содержать данные по фармакокинетике и метаболизму лекарственного средства у животных в виде краткого описания фармакокинетики и биологической трансформации, а также распределения исследуемого лекарственного средства у всех видов животных, на которых проводились эксперименты. Обсуждение полученных результатов должно быть направлено на абсорбцию, местную и системную биодоступность исследуемого лекарственного средства и его метаболитов, а также на их связь с результатами фармакологических и токсикологических исследований у животных.

7. Раздел «Доклинические исследования» должен содержать данные по токсикологии, представленные в виде резюме токсических эффектов, выявленных в соответствующих исследованиях на животных разных видов. По возможности информацию следует излагать под следующими заголовками:

- 7.1) токсичность при однократном введении;
- 7.2) токсичность при многократном введении;
- 7.3) канцерогенность;
- 7.4) специальные исследования (например, местно-раздражающее и сенсибилизирующее действие);
- 7.5) репродуктивная токсичность;
- 7.6) генотоксичность (мутагенность).

Статья 64. Раздел «Эффективность применения у человека» брошюры исследователя

1. В этом разделе приводятся всесторонние данные известных эффектов исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) у человека, включая информацию о фармакокинетике, метаболизме, фармакодинамике, дозозависимости, безопасности, эффективности и других фармакологических свойствах. По возможности, должно быть приведено краткое описание (резюме) каждого завершеного клинического испытания. Также должна быть представлена информация, полученная не только в результате клинических испытаний, но и в результате любого другого применения исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), например данные его (их) пострегистрационного опыта применения.

2. Необходимо представить резюме данных о фармакокинетике и метаболизме исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), включая следующее (в зависимости от наличия данных):

2.1) фармакокинетику (в том числе метаболизм, при необходимости, и абсорбцию, связывание с белками плазмы, распределение и выведение);

2.2) биодоступность исследуемого лекарственного средства (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием лекарственной формы референтного лекарственного средства;

2.3) фармакокинетику в популяционных подгруппах (например, в зависимости от пола, возраста и нарушений функций органов);

2.4) взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние продуктов питания);

2.5) другие данные по фармакокинетике (например, результаты исследований в популяциях, проведенных в рамках клинических испытаний).

3. В отношении безопасности и эффективности исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) должно быть представлено:

3.1) резюме информации о безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в)/лекарственного(ых) средства(в) (включая метаболитов, если применимо), полученной в ходе проведенных ранее клинических испытаний с участием человека (здоровых добровольцев и/или пациентов). Следует представить данные обсуждения значимости этих данных. Если ряд клинических испытаний уже завершен, для более ясного представления данных могут использоваться резюме данных по эффективности и безопасности по отдельным показаниям у разных подгрупп по результатам различных клинических испытаний. Также целесообразно представить сводные таблицы побочных реакций на лекарственное средство по всем клиническим испытаниям (включая испытания для всех изучаемых показаний к применению). Следует привести обсуждение важных различий в характере/частоте побочных реакций на лекарственное средство как для различных показаний к применению, так и для различных подгрупп;

3.2) описание возможных рисков и побочных реакций на лекарственное средство, которые можно ожидать, основываясь на предыдущем опыте применения, как исследуемого лекарственного средства, так и подобных ему лекарственных средств. Также должны быть описаны меры предосторожности или специальные рекомендации по наблюдению, которые необходимо применять при использовании лекарственного(ых) средства(в) в ходе исследования.

4. В отношении опыта применения лекарственного средства в брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых исследуемое лекарственное средство зарегистрировано или размещено на рынке. В обобщенном виде должна быть приведена любая значимая информация, полученная в ходе применения размещенного на рынке лекарственного средства (например, состав, дозировки, пути введения и побочные реакции на лекарственное средство). В брошюре исследователя также следует указать все страны, в которых:

4.1) исследуемому лекарственному средству было отказано в выдаче торговой лицензии, или

4.2) лекарственное средство изымалось из обращения/действие торговой лицензии было аннулировано.

Статья 65. Раздел «Резюме данных и указания для исследователя» брошюры исследователя

1. В разделе «Резюме данных и указания для исследователя» брошюры исследователя должны быть представлены данные всестороннего обсуждения доклинических и клинических данных и должна быть обобщена информация, полученная из разных источников относительно различных свойств исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), насколько это возможно. Таким образом, исследователю предоставляется наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также оценка значимости этой информации для последующих клинических испытаний.

2. Должны быть представлены данные обсуждения опубликованных отчетов по подобным лекарственным средствам (в случаях, когда это уместно). Это может помочь исследователю в его готовности к побочным реакциям на лекарственное средство или другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических испытаний.

3. Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и побочных реакциях, а также о специальных тестах, наблюдениях и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического испытания. Это представление должно основываться на имеющейся информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в). Клиническому исследователю также должны быть представлены указания по диагностике и лечению возможной передозировки и побочных реакций на исследуемое лекарственное средство, которые основываются на существующем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого лекарственного средства.

Глава VIII. ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Статья 66. Основные документы для проведения клинического испытания и формирование досье (файла) основных документов спонсором и исследователем/медицинским учреждением

1. Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение клинического испытания и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и наблюдателем данных Правил GCP, а также соответствующих нормативных требований.

2. Своевременное помещение основных документов в досье (файл) исследователем/медицинским учреждением и спонсором может существенно способствовать успешному управлению клиническим испытанием исследователем, спонсором и наблюдателем. Также эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и объектом проверки (инспекции) со стороны компетентного(ых) органа(ов) как части процесса подтверждения правильности проведения клинического испытания и полноты собранных данных.

3. В таблицах 1, 2 и 3 приведены минимальные перечни основных документов, которые должны быть сформированы и помещены в досье (файл) у спонсора и исследователя/медицинском учреждении. Документы разделены на три категории в зависимости от стадии клинического испытания, в ходе которой они обычно создаются:

- 3.1) до начала фазы клинического испытания;
- 3.2) в ходе проведения клинического испытания;
- 3.3) после завершения или прекращения клинического испытания.

4. В таблицах 1, 2 и 3 представлены описание целей каждого документа, указано, где необходимо хранить документ: в досье (файле) исследователя/медицинского учреждения либо спонсора, либо в обоих местах. Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

5. Основные досье (мастер-файлы) клинического испытания должны быть созданы в начале клинического испытания как в месте нахождения исследователя/медицинского учреждения, так и в офисе спонсора.

6. Клиническое испытание можно считать официально завершенным только после того, как наблюдатель проверит досье (файл) исследователя/медицинского учреждения и досье (файл) спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих досье (файлах).

7. Перечисленные в данных Правилах GCP документы (все документы или любой из них) могут быть объектом аудита спонсора и проверки (инспекции) компетентного(ых) органа(ов) и должны быть предъявлены при их проведении.

Таблица 1. Документы до начала фазы клинического испытания⁴¹

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
1.	Брошюра исследователя	Документально подтвердить предоставление исследователю необходимой и актуальной научной информации об исследуемом лекарственном средстве	+	+
2.	Подписанный протокол клинического испытания и поправки к нему (если таковые имеются), а также образец индивидуальной регистрационной формы	Документально подтвердить факт согласования спонсором и исследователем протокола клинического испытания/поправки(ок) к протоколу и индивидуальной регистрационной формы	+	+
3.	Информация, предоставляемая субъекту клинического испытания: а) форма информированного согласия (включая все необходимые переводы);	Документально подтвердить информированное согласие	+	+
	б) любая другая письменная информация;	Документально подтвердить, что субъектам клинического испытания будет предоставлена соответствующая письменная информация (с точки зрения содержания и формулировки),	+	+

⁴¹ В таблице 1 приведены документы, которые до начала фазы клинического испытания должны быть подготовлены и помещены в досье (файл).

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	в) рекламные объявления для привлечения субъектов в клиническое испытание (если используются)	помогающая им дать согласие на основе полной информированности Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов пригодны и отсутствует принуждение	+	
4.	Финансовые аспекты клинического испытания	Документально подтвердить финансовое соглашение по клиническому испытанию между исследователем/медицинским учреждением и спонсором	+	+
5.	Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что субъекту(ам) клинического испытания будет выплачена компенсация в случае причинения им вреда в ходе испытания	+	+
6.	Подписанное договор (соглашение) между вовлеченными сторонами, например: а) между исследователем/медицинским учреждением и спонсором; б) между исследователем/медицинским учреждением и контрактной исследовательской организацией;	Документально подтвердить соглашение	<div>+</div> <div>+</div>	<div>+</div> <div>+</div> <div>(если требуется)</div>

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	в) между спонсором и контрактной исследовательской организацией; г) между исследователем/медицинским учреждением и компетентным(и) органом(ами) (если требуется)		+	+
7.	Датированное и документально оформленное одобрение/положительное заключение Этического комитета по следующим документам: а) протоколу клинического испытания и любым поправкам к нему; б) индивидуальной регистрационной форме (если применимо); в) форме информированного согласия; г) любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания; д) процедуре привлечения субъектов к участию в клиническом испытании (например, рекламные объявления) (если используются);	Документально подтвердить факт оценки клинического испытания Этическим комитетом и одобрения/положительного заключения клинического испытания. Указать номер версии и дату документа(ов)	+	+

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	е) информации о выплатах и компенсациях субъектам клинического испытания (если предусмотрены); ж) любым другим одобренным/имеющим положительное заключение документам			
8.	Состав Этического комитета	Документально подтвердить, что Этический комитет создается, как это предусмотрено данными Правилами GCP	+	+(где требуется)
9.	Разрешение/одобрение протокола клинического испытания компетентным(и) органом(ами), уведомление компетентного(ых) органа(ов) о протоколе клинического испытания (где требуется)	Документально подтвердить, что соответствующее разрешение/одобрение/уведомление компетентного(ых) органа(ов) получено до начала клинического испытания согласно соответствующим нормативным требованиям	+(где требуется)	+(где требуется)
10.	<i>Curriculum vitae</i> и/или другие соответствующие документы исследователя(ей) и соисследователя(ей), подтверждающие их квалификацию	Документально подтвердить квалификацию и пригодность исследователя(ей) и соисследователя(ей) для проведения клинического испытания и/или осуществления медицинского	+	+

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
		наблюдения за субъектами клинического испытания		
11.	Нормальное(ые) значение(я)/диапазон(ы) значений для медицинской/лабораторной/техничес кой процедуры(р) и/или теста(ов), предусмотренных протоколом клинического испытания	Документально оформить нормальные значения и/или диапазоны значений для тестов	+	+
12.	Медицинские/лабораторные/техничес кие процедуры/тесты: а) сертификация или б) аккредитация, или в) установленный контроль качества и/или внешняя оценка качества, или г) другая валидация (где требуется)	Документально подтвердить пригодность материально-технической базы для проведения требуемого(ых) теста(ов) и обеспечения достоверности результатов	+(где требуется)	+
13.	Образец этикетки(ок), прикрепленной к контейнеру (первичной упаковке) с исследуемым лекарственным средством	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке и правильность инструкций, предоставляемых субъектам клинического испытания		+
14.	Инструкции по обращению с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(ами) и материалами, связанными с клиническим	Документально оформить инструкции, необходимые для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и избавления от	+	+

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	испытанием (если не включены в протокол клинического испытания или брошюру исследователя)	исследуемых лекарственных средств и материалов, связанных с клиническим испытанием		
15.	Записи (протоколы) поставок исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и материалов, связанных с клиническим испытанием	Документировать даты поставок, номера серий и способ поставки исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и материалов, связанных с клиническим испытанием. Позволить отследить серию лекарственного средства, проверить условия поставки и вести учет	+	+
16.	Сертификат(ы) анализа поставленного(ых) исследуемого(ых) лекарственного (ых) средства(в)	Документально подтвердить подлинность, чистоту и силу действия исследуемого(ых) лекарственного (ых) средства(в), который(ые) будет(ут) использоваться в клиническом испытании		+
17.	Процедуры раскрытия кода для клинических испытаний, проводимых слепым методом	Документально описать, как в случаях, требующих неотложной медицинской помощи, идентифицировать ослепленное исследуемое лекарственное средство без нарушения ослепления (маскировки) при лечении остальных субъектов клинического испытания	+	+(третья сторона, если требуется)

Название документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
18.	Основной рандомизационный список	Документально оформить метод рандомизации популяции субъектов клинического испытания		+ (третья сторона, если требуется)
19.	Отчет о мониторинге перед проведением клинического испытания	Документально подтвердить приемлемость места проведения клинического испытания для данного испытания (может быть объединено с пунктом 20 данной таблицы)		+
20.	Отчет о мониторинге начала клинического испытания	Документально подтвердить, что исследователь и его персонал, занятый в клиническом испытании, ознакомлены с процедурами клинического испытания (может быть объединено с пунктом 19 данной таблицы)	+	+

Таблица 2. Документы в ходе проведения клинического испытания⁴²

⁴² В подтверждение того, что вся новая необходимая информация документируется по мере ее поступления, в дополнение к имеющимся в досье (файле) документам, вышеперечисленным в таблице 1, в ходе клинического испытания в досье (файл) необходимо добавлять документы, указанные в таблице 2.

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
1.	Обновленные версии брошюры исследователя	Документально подтвердить факт своевременного информирования исследователя о значимой информации, по мере ее поступления	+	+
2.	Любая пересмотренная версия: а) протокола клинического испытания/поправки(ок) к протоколу и индивидуальной регистрационной формы; б) формы информированного согласия; в) любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам клинического испытания; г) рекламных объявлений для привлечения субъекта в клиническое испытание (если используются)	Документально оформить пересмотренные версии этих документов, связанных с клиническим испытанием, которые вступают в силу в ходе клинического испытания	+	+
3.	Датированное и документально оформленное одобрение/положительное заключение Этического комитета по следующим документам: а) поправке(ам) к протоколу клинического испытания; б) пересмотренным версиям:	Документально подтвердить факт оценки и одобрения/положительного заключения Этическим комитетом поправки(ок) к протоколу клинического испытания и/или пересмотренных версий документов. Указать номер версии и дату документа(ов)	+	+

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	1) формы информированного согласия; 2) любой другой письменной информации, предоставляемой субъекту клинического испытания; 3) рекламных объявлений для привлечения субъекта в клиническое испытание (если используются); в) любым другим одобренным/имеющим положительное заключение документам; г) текущему обзору клинического испытания (где требуется)			
4.	Разрешение/одобрение/уведомление компетентного(ых) органа(ов) (где требуется): поправки(ок) к протоколу клинического испытания и других документов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих нормативных требований	+	+
5.	<i>Curriculum vitae</i> нового исследователя(ей) и/или соисследователя(ей)	Как указано в пункте 10 таблицы 1 данных Правил GCP	+	+
6.	Обновления нормального(ых) значения(й)/диапазона(ов) значений	Документально оформить нормальные значения и диапазоны,	+	+

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	для медицинской/лабораторной/технической процедуры(р)/теста(ов), предусмотренных протоколом клинического испытания	пересмотренные в ходе клинического испытания, как указано в пункте 11 таблицы 1 данных Правил GCP		
7.	Обновления медицинских/лабораторных/ технических процедур/тестов: а) сертификация или б) аккредитация, или в) установленный контроль качества и/или внешняя оценка качества, или г) другая валидация (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты остаются пригодными на протяжении всего периода клинического испытания, как указано в пункте 12 таблицы 1 данных Правил GCP	+	+
8.	Документация по поставкам исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) и материалов, связанных с клиническим испытанием	Как указано в пункте 15 таблицы 1 данных Правил GCP	+	+
9.	Сертификат(ы) анализа новых серий исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в)	Как указано в пункте 16 таблицы 1 данных Правил GCP		+
10.	Отчеты о визитах с целью мониторинга	Задokumentировать визиты наблюдателем места проведения клинического испытания и результаты мониторинга		+

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
11.	Другие важные способы коммуникации (помимо визитов места проведения клинического испытания): а) переписка; б) протоколы встреч; в) записи телефонных переговоров	Документально оформить любые соглашения (договоренности) либо важные обсуждения административных вопросов клинического испытания, нарушений протокола клинического испытания, проведения клинического испытания, отчетности по побочным явлениям	+	+
12.	Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта клинического испытания получено в соответствии с данными Правилами GCP и протоколом клинического испытания, и что согласие датировано перед началом участия субъекта в испытании. Также документально закрепить разрешение на прямой доступ, как указано в пункте 3 таблицы 1 данных Правил GCP	+	
13.	Первичные документы	Документально подтвердить существование субъекта клинического испытания и доказать достоверность собранных данных по испытанию. Включить исходные документы, относящиеся к клиническому	+	

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
		испытанию, документы по лечению и анамнезу субъекта клинического испытания		
14.	Подписанные, датированные и заполненные индивидуальные регистрационные формы	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченным членом персонала исследователя внесенных данных (результатов)	+ (копия)	+ (оригинал)
15.	Документация относительно исправлений в индивидуальной регистрационной форме	Документально подтвердить, что были внесены все изменения/дополнения или исправления, сделанные в индивидуальной регистрационной форме после внесения первоначальных данных	+ (копия)	+ (оригинал)
16.	Уведомление спонсора исследователем о серьезных побочных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных побочных явлениях и представление соответствующих отчетов согласно статье 19 данных Правил GCP	+	+
17.	Уведомление спонсором и/или исследователем (в случаях, где применимо) компетентного(ых) органа(ов) и Этического комитета о непредвиденных серьезных побочных реакциях на исследуемое	Уведомление спонсором и/или исследователем (в случаях, где применимо) компетентных органов и Этического комитета о непредвиденных серьезных побочных реакциях на исследуемое	+ (где требуется)	+

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	лекарственное средство и о другой информации по безопасности	лекарственное средство в соответствии со статьями 38 и частью 1 статьи 19 данных Правил GCP и о другой информации по безопасности в соответствии с частью 2 статьи 37 данных Правил GCP		
18.	Уведомление спонсором исследователей об информации по безопасности	Уведомление спонсором исследователей об информации по безопасности в соответствии с частью 2 статьи 37 данных Правил GCP	+	+
19.	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые Этическому комитету и компетентному(ым) органу(ам)	Предоставление промежуточных или годовых отчетов Этическому комитету в соответствии со статьями 18 данных Правил GCP и компетентному(ым) органу(ам) в соответствии с частью 3 статьи 38 данных Правил GCP	+	+(где требуется)
20.	Журнал скрининга субъектов клинического испытания	Документально идентифицировать субъектов, прошедших скрининг до начала клинического испытания	+	+(где требуется)
21.	Список идентификационных кодов субъектов клинического испытания	Документально подтвердить, что исследователь/медицинское учреждение имеет конфиденциальный список имен всех субъектов клинического испытания с указанием	+	

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
		номеров, присвоенных им при включении в клиническое испытание. Позволяет исследователю/медицинскому учреждению идентифицировать любого субъекта клинического испытания		
22.	Журнал регистрации включения субъекта в клиническое испытание	Задokumentировать в хронологическом порядке включение субъектов в клиническое испытание с помощью номеров, под которыми они введены в клиническое испытание	+	
23.	Учет исследуемых лекарственных средств в месте проведения клинического испытания	Документально подтвердить, что исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) использовано(ы) в соответствии с протоколом клинического испытания	+	+
24.	Лист образцов подписей	Документально оформить образцы подписей и инициалы всех лиц, которым разрешено вносить данные и/или исправления в индивидуальные регистрационные формы	+	+
25.	Документ по хранящимся образцам биологических жидкостей/тканей (если имеются)	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае	+	+

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
		необходимости проведения повторных анализов		

Таблица 3. Документы после завершения или прекращения клинического испытания⁴³

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
1.	Учет исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в) в месте проведения клинического испытания	Документально подтвердить, что исследуемое(ые) лекарственное(ые) средство(а) использовано(ы) в соответствии с протоколом клинического испытания. Документировать окончательный расчет количества исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), полученного в месте проведения клинического испытания, выданного субъектам клинического испытания, возвращенного субъектами клинического испытания и возвращенного спонсору.	+	+

⁴³ После завершения или прекращения клинического испытания все документы, перечисленные в таблицах 1 и 2, должны содержаться в досье (файле) вместе с документами, указанными в таблице 3.

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
2.	Документация по уничтожению исследуемого лекарственного средства	Документально подтвердить уничтожение неиспользованных исследуемых лекарственных средств спонсором или в месте проведения клинического испытания	+	+
3.	Итоговый список идентификационных кодов субъектов клинического испытания	Иметь возможность идентифицировать всех субъектов, включенных в клиническое испытание, в случае необходимости проведения последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением конфиденциальности в течение согласованного срока	+	
4.	Сертификат аудита (если имеется)	Документально подтвердить факт проведения аудита		+
5.	Итоговый отчет о мониторинге завершения клинического испытания	Документально подтвердить, что все действия, необходимые для завершения клинического испытания, выполнены, и копии основных документов содержатся в соответствующих досье (файлах)		+
6.	Документация о назначении лечения и раскрытии кодов	Возвращается спонсору для документирования каких-либо случаев раскрытия кодов, имевших место		+
7.	Итоговый отчет исследователя, предоставляемый Этическому	Документально подтвердить завершение клинического испытания	+	

Наименование документа		Цель	Находится в досье (файле)	
			Исследователя/ медицинского учреждения	Спонсора
	комитету (если требуется) и компетентному(ым) органу(ам) (где применимо)			
8.	Отчет о клиническом испытании	Документально оформить результаты клинического испытания и их интерпретацию	+ (если применимо)	+

ОБРАЗЕЦ ТИТУЛЬНОГО ЛИСТА БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Наименование спонсора

Исследуемое лекарственное средство:

Номер исследования:

Название(я): химическое, международное непатентованное (если таковое имеется);
торговое название (если это разрешается законодательством и соответствует желанию спонсора)

БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Номер версии (издания):

Дата выпуска:

Вводится на замену предыдущей версии (издания) №:

Дата:

ОБРАЗЕЦ СОДЕРЖАНИЯ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Указание на конфиденциальность (необязательно)

Страница с подписями (необязательно)

1. Содержание
2. Резюме
3. Введение
4. Физические, химические и фармацевтические свойства, а также состав исследуемого лекарственного средства
5. Доклинические исследования
 - 5.1. Доклиническая фармакология
 - 5.2. Фармакокинетика и метаболизм лекарственного средства у животных
 - 5.3. Токсикология
6. Эффективность применения у человека
 - 6.1. Фармакокинетика и метаболизм лекарственного средства у человека
 - 6.2. Безопасность и эффективность
 - 6.3. Опыт применения в рынке
7. Резюме данных и указания для исследователя

NB: Ссылки на

1. Публикации
2. Отчеты

Ссылки приводятся в конце каждого раздела

Приложения (если таковые имеются)

Правила надлежащего производства лекарственных средств (GMP – Good Manufacturing Practice)

Данное руководство является принятым с изменениями (версии en) нормативным документом «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Европейские правила надлежащего производства лекарственных средств для человека и для применения в ветеринарии») (далее Руководство по GMP ЕС), который входит в том 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» («Правила управления лекарственными средствами в Европейском Союзе»).

РАЗДЕЛ 1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА

Принцип

Владелец разрешения на производство должен производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или досье исследуемого лекарственного средства для клинических испытаний (где применимо) и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств. Обеспечение качества – главная задача руководства и требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибуторов. Для этого должно быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая фармацевтическая система качества (*PQS – Pharmaceutical Quality System*), включающая правила надлежащего производства (*GMP – Good Manufacturing Practice*) и систему риск-менеджмента качества (*QRM – Quality Risk Management*). Фармацевтическая система качества должна быть полностью документирована, а ее эффективность – проконтролирована. Все части фармацевтической системы качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством соответствующих помещений, оборудования и технических средств. Владелец разрешения на производство лекарственных средств и уполномоченное(ые) лицо(а) дополнительно несут юридическую ответственность.

Основные идеи управления качеством, правил надлежащего производства и риск-менеджмента качества взаимосвязаны. Они описаны в этих правилах GMP, чтобы подчеркнуть их связь и существенное значение для изготовления (производства) и контроля лекарственных средств.

Фармацевтическая система качества

1.1. Управление качеством – всеобъемлющее понятие, включающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных

мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Управление качеством, таким образом, включает правила надлежащего производства.

1.2. Правила GMP применяются на стадиях жизненного цикла от производства исследуемых лекарственных средств, переноса технологии, через промышленное производство до прекращения производства (снятия продукта с производства). Однако фармацевтическая система качества может распространяться и на такую стадию жизненного цикла, как фармацевтическая разработка, как описано в Руководстве ICH Q10⁴⁴; хотя этот документ является рекомендательным, его применение будет способствовать инновациям и постоянному совершенствованию, а также укреплению связи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью. Руководство ICH Q10 может использоваться, чтобы дополнить содержание данного раздела.

1.3. При разработке новой фармацевтической системы качества или при модификации существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности предприятия. В структуру системы должны быть включены соответствующие принципы управления рисками, включая использование соответствующих инструментов. Хотя некоторые аспекты системы могут применяться к деятельности всего предприятия, а иные – только к определенным участкам, эффективность внедрения системы, как правило, должна быть продемонстрирована на уровне производственного участка (*site*).

1.4. Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

- i) реализация продукции достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы, которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества;
- ii) знаниями о продукции и процессе управляют на протяжении всех стадий жизненного цикла;
- iii) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований правил надлежащего производства;
- iv) операции по изготовлению и контролю качества ясно специфицированы и соответствуют правилам надлежащего производства;
- v) четко определены ответственность и обязанности руководства;
- vi) осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов, а также для выбора и контроля поставщиков и для того, чтобы проверить, что каждая поставка получена из утвержденной цепи поставок;
- vii) есть в наличии процедуры, обеспечивающие управление аутсорсинговой деятельностью;
- viii) установлено контролируемое состояние, которое поддерживается с помощью разработки и использования систем эффективного контроля и мониторинга в отношении параметров процесса и качества продукции;
- ix) результаты контроля продукции и процессов учитывают при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мероприятий во избежание потенциальных отклонений, которые могли бы произойти в будущем;
- x) проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой производственный контроль и валидация;

⁴⁴ ICH Q10 Quality Risk Management

- xi) готовая продукция правильно изготовлена и проверена в соответствии с установленными методиками;
- xii) оказывается содействие постоянному улучшению посредством внедрения усовершенствований качества, соответствующих текущему уровню знаний о процессе и продукции;
- xiii) осуществляются мероприятия для перспективной оценки планируемых изменений и их утверждения перед внедрением, если необходимо, учитывая информирование компетентного уполномоченного органа и разрешение с его стороны;
- xiv) после внедрения любого изменения проводится его оценка для подтверждения того, что цели в области качества были достигнуты и что изменение не привело к неумышленному негативному влиянию на качество продукции;
- xv) во время расследования отклонений, предполагаемого брака продукции и других проблем применяется соответствующий уровень анализа основных причин.

Они могут быть определены с использованием принципов риск-менеджмента качества. В случаях, когда истинная основная причина(ы) проблемы не может быть определена, следует уделять внимание идентификации наиболее вероятной(ых) причины (причин) и ее(их) исследованию. Если ожидают или установлено, что причиной является ошибка человека, это должно быть обоснованно с особой тщательностью, чтобы гарантировать, что не было пропущено ошибки процесса, процедур или системных ошибок (при их наличии). В ответ на исследования должны быть определены и осуществлены соответствующие корректирующие и/или предупреждающие действия (*CAPAs – Corrective Actions and Preventive Actions*). Эффективность таких действий следует контролировать и оценивать в соответствии с принципами риск-менеджмента качества;

- xvi) лекарственные средства не будут проданы (реализованы, отпущены) и поставлены до того, как уполномоченное лицо (QP) не удостоверит, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любых других распоряжений в отношении изготовления, контроля и выпуска лекарственных средств;
- xvii) осуществлены достаточные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распределении и последующем обращении;
- xviii) есть процедура проведения самоинспекции и/или аудита качества, в соответствии с которой регулярно оценивают эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

1.5. Высшее руководство несет основную ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества и необходимых ресурсов для нее, а также за то, что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения и внедрены на уровне всей организации (предприятия). Очень важным является лидерство высшего руководства и его активное участие в фармацевтической системе качества. Такое лидерство должно гарантировать поддержку фармацевтической системы качества и заинтересованность персонала на всех уровнях и на всех участках организации.

1.6. Чтобы определить возможности для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы, следует проводить периодический обзор функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением высшего руководства.

1.7. Фармацевтическая система качества должна быть определена и задокументирована. Должно иметься руководство по качеству или эквивалентный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

Правила надлежащего производства лекарственных средств

1.8. Правила надлежащего производства лекарственных средств являются частью системы управления качеством, которая гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, которые соответствуют ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, досье исследуемого лекарственного средства для клинических испытаний или спецификации на эту продукцию. Правила надлежащего производства лекарственных средств связаны как с изготовлением (технологическим процессом), так и с контролем качества. Основные требования правил GMP:

- i) все производственные процессы должны быть четко определены; их следует систематически пересматривать с учетом накопленного опыта; необходимо, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями;
- ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;
- iii) должны быть в наличии все средства для GMP, включая:
 - обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию;
 - соответствующие помещения и площади;
 - необходимое оборудование и правильное его обслуживание;
 - надлежащие материалы, контейнеры (первичные упаковки) и этикетки;
 - утвержденные методики и инструкции в соответствии с фармацевтической системой качества;
 - соответствующее хранение и транспортировка;
- iv) инструкции и методики должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно и конкретно применимы к имеющимся средствам;
- v) процедуры необходимо выполнять правильно, а операторы должны быть обучены их правильному выполнению;
- vi) во время производства следует составлять протоколы рукописным способом и/или с использованием записывающего прибора, которые документально подтверждают, что действительно проведены все стадии, которые требуют установленные процедуры и инструкции, а также то, что количество и качество продукции соответствуют запланированным нормам;
- vii) любые значительные отклонения должны быть полностью запротоколированы и исследованы с целью определения основной причины и осуществления соответствующих корректирующих и предупредительных действий;
- viii) протоколы производства, включая дистрибуцию, позволяющие проследить исчерпывающую историю серии, сохраняются в понятной и доступной форме;
- ix) при дистрибуции продукции сведен к минимуму риск снижения ее качества и учтены требования правил надлежащей дистрибуции (*GDP – Good Distribution Practice*);
- x) должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;
- xi) следует рассматривать рекламации на продукцию, выявлять случаи дефектов качества и принимать соответствующие мероприятия, как в отношении дефектной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

Контроль качества

1.9. Контроль качества – это та часть правил надлежащего производства, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что сырье (материалы) не будут разрешены для использования, а продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным. К контролю качества предъявляют следующие основные требования:

- i) наличие надлежащих технических средств (помещения, оснащение, оборудование), обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, для мониторинга окружающей среды в целях выполнения требований правил GMP;
- ii) отбор проб исходного сырья, упаковочных и иных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции должен осуществляться утвержденным персоналом и в соответствии с письменно прописанными методиками;
- iii) методы испытаний должны быть валидированы;
- iv) должны быть составлены протоколы, которые документально подтверждают, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и испытаниям действительно проведены. Любые отклонения должны быть запротоколированы и исследованы;
- v) в состав готовой продукции должны входить действующие вещества и вспомогательные вещества (эксципиенты), которые соответствуют регистрационному досье или досье исследуемого лекарственного средства относительно качественного и количественного состава и другим требованиям спецификаций; готовая продукция должна иметь требуемую чистоту, быть вложена в надлежащие контейнеры (упаковки) и правильно маркирована;
- vi) протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик;
- vii) ни одна серия готовой продукции не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как уполномоченное лицо (QP) удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье или досье исследуемого лекарственного средства и разрешению на производство лекарственных средств;
- viii) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и готовых лекарственных средств, что позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости). Образцы готовой продукции следует хранить в окончательной упаковке.

Обзор качества продукции

1.10. Необходимо проводить регулярные периодические обзоры качества всех зарегистрированных лекарственных средств, в том числе лекарственных средств, которые производятся только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходное сырье, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции и чтобы установить возможность усовершенствования

продукции и процесса. Такие обзоры, как правило, следует осуществлять и документировать ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры; они должны включать, как минимум:

- i) обзор исходного сырья, а также упаковочных материалов, используемых в производстве; особое внимание необходимо уделять исходному сырью и упаковочным материалам от новых поставщиков и, в частности, учитывая прослеживаемость в цепи поставок действующих веществ;
- ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и контроля готовой продукции;
- iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;
- iv) обзор всех значительных отклонений или несоответствий, связанных с ними расследований, а также эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупредительных мероприятий;
- v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационные досье, в том числе в досье на лекарственные средства только для экспорта, поданные в другие страны;
- vii) обзор результатов программы контроля стабильности и каких-либо отрицательных тенденций;
- viii) обзор всех связанных с качеством возвратов, рекламаций и отзывов, а также проведенных на тот момент расследований;
- ix) обзор правильности предшествующих корректирующих действий в отношении производства или оборудования;
- x) обзор пострегистрационных обязательств в случае получения новых торговых лицензий или внесении изменений в регистрационные досье;
- xi) квалификационный статус соответствующего оборудования или технических средств, например, системы HVAC (нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха), систем снабжения водой, систем сжатых газов и т.д.;
- xii) обзор каких-либо контрактных соглашений, предусмотренных в разделе 7 данных правил GMP, чтобы удостовериться, что они являются обновленными.

1.11. Производитель и владелец торговой лицензии (если это не одно лицо) должны оценивать результаты такого обзора и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения ревалидации в рамках фармацевтической системы качества. Должны присутствовать руководящие методики управления и обзора таких действий; эффективность этих методик должна быть подтверждена во время самоинспекции. При научном обосновании обзоры качества можно группировать по виду лекарственных форм, например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные средства и тому подобное.

Если владелец торговой лицензии не является производителем, должно быть техническое соглашение между сторонами, в котором установлены их соответствующие обязанности по проведению обзора качества.

Риск-менеджмент качества

1.12. Риск-менеджмент качества (система управления рисками) является системным процессом для общей оценки, контроля, передачи информации, а также обзора рисков для качества лекарственных средств. Его можно применять как перспективно, так и ретроспективно.

1.13. Принципы риск-менеджмента качества:

- i) оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте в отношении процесса и в конечном счете связана с защитой пациента;
- ii) уровень усилий, формализации и документирования процесса риск-менеджмента качества должен соответствовать уровню рисков.

Примеры процессов и применения системы риск-менеджмента качества определены в Руководстве ICH Q9⁴⁵.

⁴⁵ ICH Q9 Quality Risk Management

РАЗДЕЛ 2. ПЕРСОНАЛ

Принцип

Надлежащее производство лекарственных средств зависит от людей. Поэтому необходим персонал, который обладает достаточной квалификацией для выполнения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована. Весь персонал должен знать принципы правил надлежащего производства лекарственных средств, касающиеся его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Общие требования

2.1. Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников с необходимой квалификацией и практическим опытом работы. Высшее руководство должно определить и обеспечить достаточные и надлежащие ресурсы (людские, финансовые, материальные, технические средства и оборудование), чтобы внедрить и поддерживать систему управления качеством и постоянно повышать ее эффективность. Круг обязанностей отдельного сотрудника не должен быть настолько большим, чтобы представлять какой-либо риск для качества.

2.2. У производителя должна быть организационная схема, где четко указаны взаимоотношения руководителей производства, отдела контроля качества и, при необходимости, отдела обеспечения качества или отдела качества, указанных в п.2.5 данного раздела, а также четко определено место уполномоченного(ых) лица (лиц) в иерархии управления.

2.3. Лица на ответственных должностях должны иметь конкретные обязанности, указанные в должностных инструкциях, а также соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, имеющим достаточный уровень квалификации. В кругу обязанностей персонала, который отвечает за соблюдение правил надлежащего производства, не должно быть неохваченных участков или необоснованного дублирования сфер ответственности.

2.4. Высшее руководство несет основную ответственность за обеспечение наличия эффективной системы управления качеством для достижения целей в области качества, а также за то, что функции, обязанности и полномочия определены, доведены до сведения и внедрены в рамках всей организации. Высшее руководство должно учредить политику в области качества, где будут описаны общие намерения и направление деятельности компании в отношении качества, а также обеспечить постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством и соответствие требованиям правил GMP путем участия в проверках со стороны руководства.

Руководящий (ключевой) персонал

2.5. Высшее руководство должно назначить руководящий (ключевой) персонал, к которому относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не несут предусмотренные в части 2.6 данного раздела обязанности, то для этого должно быть назначено соответствующее количество уполномоченных лиц (QP) (как минимум, одно). Как правило, ключевой персонал должен работать в режиме полного рабочего дня. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные

функции, указанные в части 2.6 и 2.7 данного раздела. Кроме того, в зависимости от размера и организационной структуры компании должен быть назначен отдельный руководитель отдела обеспечения качества (*Quality Assurance*) или отдела качества (*Quality Unit*). Если есть такая должность, как правило, некоторые обязанности, описанные в частях 2.6, 2.7 и 2.8, будут совместными с руководителем отдела контроля качества, руководителем производства и высшим руководством; следует уделить внимание тому, чтобы были определены их функции, обязанности и полномочия.

2.6. Уполномоченное лицо (QP) имеет следующие служебные обязанности:

а) уполномоченное лицо (QP) должно подтвердить, что каждая произведенная в Грузии серия лекарственных средств изготовлена и проконтролирована в соответствии с законодательством Грузии и требованиями регистрационного досье;

если лекарственные средства поступают из других стран уполномоченное лицо (QP) должно гарантировать, что каждая серия прошла в Грузии как минимум полный качественный анализ и количественный анализ действующих веществ, а также, что все испытания или проверки, необходимые для подтверждения качества лекарственных средств соответствуют требованиям регистрационного досье. Уполномоченное лицо (QP) должно сертифицировать каждую серию зарегистрированного лекарственного средства, которая ввозится в Грузию, на соответствие ввозимой серии лекарственного средства требованиям регистрационного досье после проведения контроля качества⁴⁶.

Лица, ответственные за выполнение этих обязанностей, должны соответствовать установленным квалификационным требованиям⁴⁷, они должны быть постоянно в распоряжении владельца разрешения на производство для выполнения своих обязанностей.

Обязанности уполномоченного (QP) лица могут быть делегированы только другому уполномоченному лицу (QP).

Положения относительно роли уполномоченного лица (QP) изложены в приложении 16 к данным правилам GMP.

2.7. Руководитель производства, как правило, имеет следующие обязанности:

- i) обеспечение производства и хранения продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;
- ii) утверждение инструкций (письменно прописанных процедур), касающихся производственных операций, и обеспечение их строгого выполнения;
- iii) обеспечение оценки и подписание производственных документов уполномоченным на это персоналом;
- iv) обеспечение квалификации и технического обслуживания своего подразделения, помещений и оборудования;
- v) обеспечение проведения соответствующей валидации;
- vi) обеспечение проведения необходимого первичного и последующего обучения персонала своего подразделения с учетом конкретных потребностей.

2.8. Руководитель отдела контроля качества, как правило, имеет следующие обязанности:

⁴⁶ Требования к сертификации серии лекарственного средства уполномоченным лицом в ЕС установлены в article 51 Directive 2001/83/EC, в Грузии – в статье 79 Закона Грузии «О лекарственных средствах»

⁴⁷ Квалификационные требования к уполномоченным лицам в ЕС установлены в article 49 Directive 2001/83/EC, в Грузии – в статье 79 Закона Грузии «О лекарственных средствах»

- i) одобрение или отклонение (отбраковка), как он считает необходимым, исходного сырья, упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
- ii) обеспечение проведения всех необходимых испытаний и оценки соответствующих протоколов;
- iii) утверждение спецификаций, инструкции по отбору проб, методов испытаний и других методик по контролю качества;
- iv) утверждение кандидатур аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществление за ними надзора;
- v) обеспечение квалификации и технического обслуживания своего отдела, помещений и оборудования;
- vi) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- vii) обеспечение проведения необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных потребностей.

Другие обязанности персонала отдела контроля качества обобщены в разделе 6 данных правил GMP.

2.9. Руководитель производства и руководитель отдела контроля качества, а также руководитель отдела обеспечения качества, как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности в отношении качества продукции, в частности, относительно разработки, эффективного внедрения, мониторинга и поддержания системы управления качеством. Эти обязанности могут включать:

- i) согласование письменных процедур (методик/инструкций и других документов системы качества), в том числе исправлений;
- ii) мониторинг и контроль окружающей среды на производстве;
- iii) надзор за соблюдением гигиены труда на предприятии;
- iv) валидация процессов;
- v) обучение персонала;
- vi) утверждение поставщиков сырья и материалов и надзор за ними;
- vii) утверждение производителей, выполняющих работы по контракту, а также других поставщиков услуг (аутсорсинговая деятельность) и надзор за ними;
- viii) определение условий хранения сырья, материалов и продукции, а также мониторинг за соблюдением этих условий;
- ix) хранения протоколов;
- x) мониторинг соблюдения правил надлежащего производства лекарственных средств;
- xi) проверки, исследование (анализ) и отбор проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции;
- xii) участие в проверках со стороны руководства производительности процесса, качества продукции, системы управления качеством и содействия постоянному их улучшению (совершенствованию);
- xiii) обеспечение своевременного и эффективного процесса информирования и привлечение внимания, чтобы рассматривать вопросы качества на уровне руководства.

Обучение

2.10. Производитель должен обеспечить обучение всего персонала, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства, хранения или контроля качества лекарственных средств (включая технический и обслуживающий персонал, сотрудников, которые осуществляют уборку), а так же всего другого персонала, деятельность которого может повлиять на качество продукции.

2.11. Кроме основного обучения по теории и практике системы управления качеством и правил GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с закрепленными за ним обязанностями. Нужно также проводить дальнейшее обучение, периодически оценивая его практическую эффективность. Должны быть учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Необходимо хранить протоколы обучения.

2.12. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсибилизирующие вещества, должен пройти специальное обучение.

2.13. Посетителей или сотрудников, которые не прошли обучение, как правило, нельзя допускать в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то их необходимо заранее проинформировать, в частности относительно гигиенических требований к персоналу и использованию защитной одежды. За ними нужен тщательный надзор.

2.14. Во время учебных занятий следует подробно обсудить фармацевтическую систему качества, а также все мероприятия, которые могут улучшить ее понимание и внедрение.

Гигиена персонала

2.15. Должны быть составлены детальные программы по гигиене, адаптированные для разной потребности в пределах предприятия. Должны быть письменные процедуры, касающиеся здоровья персонала, соблюдения правил гигиены и обращения с защитной одеждой. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и/или контроля качества, должен понимать эти методики и строго их соблюдать. Руководящий персонал должен содействовать развитию программ по гигиене труда, которые необходимо детально изучать при обучении персонала.

2.16. Производитель отвечает за наличие инструкций, согласно которых обеспечивается информирование о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После первого медицинского осмотра дальнейшие осмотры проводятся периодически, а также в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала.

2.17. Должны быть приняты меры, которые бы гарантировали, насколько это возможно, чтобы ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не был занят в производстве лекарственных средств.

2.18. Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям.

2.19. Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, табачные изделия или лекарственные средства, используемые в личных целях, в зонах производства и зонах хранения лекарственных средств. Должны быть запрещены любые действия, нарушающие гигиенические требования внутри производственных зон или в любой другой зоне, если они могут негативно повлиять на продукцию.

2.20. Необходимо избегать прямого контакта между руками оператора (или иного персонала) и открытой продукцией и любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

2.21. Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

2.22. Любые специфические требования к производству особых групп продукции, например, стерильных лекарственных средств, описанные в приложениях к данным правилам GMP.

Консультанты

2.23. Консультанты должны иметь соответствующее образование, профессиональную подготовку и опыт, или любое их сочетание, чтобы консультировать по тематике, по которой их привлекают.

Следует вести протоколы с указанием имени, адреса и квалификации таких консультантов, а также вида предоставляемых ими услуг.

РАЗДЕЛ 3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Принцип

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали операциям, которые в них проводятся. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания с целью недопущения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

Общие требования

- 3.1. Окружающая среда помещений, учитывая все меры по защите производства, должна представлять минимальный риск в плане контаминации сырья (материалов) или продукции.
- 3.2. Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными процедурами.
- 3.3. Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные средства во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.
- 3.4. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.
- 3.5. Должны быть приняты 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.

Производственная зона

3.6. Перекрестная контаминация должна быть предотвращена для всех продуктов путем надлежащего проектирования и эксплуатации производственных помещений. Меры для предотвращения перекрестной контаминации должны быть соизмеримы с рисками. Принципы риск-менеджмента качества должны быть использованы для оценки и управления рисками. В зависимости от уровня риска, может потребоваться выделение помещения и оборудования для производства и/или упаковки некоторых (отдельных) лекарственных средств.

Отдельные помещения требуются для производства лекарственных средств, представляющих опасность, потому что:

- i) риск не может адекватно контролироваться с помощью процедур и/или с помощью технических средств,
- ii) научные данные токсикологической оценки не обеспечивают (не поддерживают) допустимый уровень риска (например, аллергены с высоким уровнем сенсибилизации, такие как бета-лактамы) или
- iii) соответствующие пределы остатков, полученные на основе токсикологической оценки, не могут быть достоверно определены с помощью валидированных аналитических методик.

Дальнейшие требования можно найти в разделе 5, и в приложениях 2, 3, 4, 5, 6 к данным правилам GMP.

3.7. Оптимально, чтобы планировка помещений была выполнена в соответствии с логической последовательностью операций производственного процесса и требуемых уровней чистоты.

3.8. 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, что позволяет упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

3.9. Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция могут подвергаться воздействию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, а также легко и эффективно очищаться и, при необходимости, дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

3.10. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон.

3.11. Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

3.12. Производственные зоны следует эффективно вентилировать; в них должны быть средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) в соответствии с обрабатываемой продукцией, проводимыми операциями и внешней окружающей средой.

3.13. Взвешивание исходного сырья обычно следует осуществлять в отдельном помещении, предназначенном для этого.

3.14. В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть проведены специальные меры с целью предотвращения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

3.15. Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутываний или перекрестной контаминации.

3.16. Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно там, где производится визуальный контроль.

3.17. Контроль в процессе производства может проводиться в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Складские зоны

3.18. Складские зоны 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 продукции, находящейся в карантине, разрешенной к выпуску, отбракованной, возвращенной или отозванной.

3.19. Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

3.20. В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита сырья (материалов) и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с продукцией, которая поступает, перед складированием при необходимости можно было очищать.

3.21. Если карантин обеспечивается только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть четко маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному на это персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать равноценную безопасность.

3.22. Должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации или перекрестной контаминации.

3.23. Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных сырья (материалов) или продукции должны быть предусмотрены отдельные зоны.

3.24. Сильнодействующее сырье или сильнодействующую продукцию следует хранить в безопасных и защищенных зонах.

3.25. Поскольку печатные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства, следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

Зоны контроля качества

3.26. Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий биологического и микробиологического, а также радиологического контролей, которые должны быть также отделены друг от друга.

3.27. Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать операциям, которые в них проводятся. Чтобы избежать путаницы и перекрестной контаминации, они должны быть достаточно просторными. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

3.28. Для чувствительных приборов, которые требуют защиты от электрических помех, вибрации, влажности и других факторов, могут использоваться отдельные комнаты.

3.29. В лабораториях, где работают со специфическими субстанциями, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо установить специальные требования.

Вспомогательные зоны

3.30. Комнаты отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

3.31. Средства для смены одежды, а также для умывания и туалеты должны быть легкодоступны и соответствовать количеству пользователей. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

3.32. Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то их следует содержать в предусмотренных для этого комнатах или местах.

3.33. Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон; необходимо, чтобы эти помещения имели отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы обработки воздуха.

Оборудование

3.34. Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

3.35. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

3.36. Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку следует проводить в соответствии с подробными письменными методиками; оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии.

3.37. Оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, следует выбирать и использовать так, чтобы оно не стало источником контаминации.

3.38. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации.

3.39. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Нельзя, чтобы части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, вступали с ней в реакцию, выделяли или абсорбировали вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и создавать, таким образом, любую опасность.

3.40. Для производственных и контрольных операций должны быть в распоряжении весы и оборудование для измерений (средства измерительной техники) с соответствующими диапазоном и точностью.

3.41. Средства измерительной техники, весы, контрольные приборы и устройства, которые записывают, через определенные промежутки времени следует калибровать и проверять соответствующими методами. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

3.42. Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого; при необходимости должно быть обозначено направление потока.

3.43. Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и, при необходимости, другой водой следует подвергать санитарной обработке в соответствии с письменными процедурами, в которых установлены пределы микробной контаминации и подробно изложены действия, которые необходимо для этого предпринять.

3.44. Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, четко промаркировано как такое.

РАЗДЕЛ 4. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Принцип

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества и является ключевым элементом для работы в соответствии с требованиями данных правил GMP. В системе обеспечения качества производителя должны быть четко установлены различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или фотографическом носителях.

Главной целью применяемой системы документации должно быть определение, управление, контроль и протоколирование всей деятельности, которая может прямо или косвенно влиять на все аспекты качества лекарственных средств. В дополнение к обеспечению достаточного протоколирования различных процессов и оценки каких-либо наблюдений система обеспечения качества должна содержать достаточно подробные инструкции для облегчения общего понимания требований таким образом, чтобы можно было продемонстрировать постоянное соблюдение требований.

Для выполнения требований правил GMP и протоколирования их соблюдения есть два основных вида документации: инструкции (указания, требования) и протоколы/отчеты. В зависимости от типа документа следует применять соответствующую надлежащую практику документирования (*good documentation practice*).

Для обеспечения точности, целостности, доступности и четкости документов должен быть внедрен соответствующий контроль. Документы, являющиеся инструкциями, не должны содержать ошибок и должны быть в наличии в письменном виде.

Документ считается письменным, если он написан или задокументирован на носителях информации, с которых может быть получен в форме, позволяющей прочесть. Термин «письменный» означает написанный или задокументированный на носителях информации, с которых может быть получен в форме, позволяющей прочесть.

Требования к документации согласно правил GMP (по видам):

Досье производственного участка (*Site Master File – SMF*): документ, в котором описана деятельность производителя, имеющая отношение к правилам GMP.

Вид «инструкции (указания или требования)» (*Instructions (directions, or requirements type)*):

Спецификации (*Specifications*) подробно описывают требования, которым должны соответствовать продукция или сырье (материалы), используемые или получаемые в ходе производства. Они являются основой для оценки качества.

Производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке и инструкции по испытаниям (*Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions*): содержат подробную информацию об используемых исходном сырье (материалах), оборудовании и компьютеризированных системах (при наличии);

в производственных рецептурах, технологических инструкциях, инструкциях по упаковке и инструкциях по испытаниям должны быть установлены все инструкции по ведению процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Следует обозначить все точки контроля в процессе производства, а также применяемые процессно-аналитические

технологии (*PAT – process analytical technologies*) вместе с критериями приемлемости, если это уместно.

Процедуры (*Procedures*) (также могут называться методиками или стандартными рабочими методиками, или SOPs / *Standard Operating Procedures*, или стандартные рабочие процедуры): содержат указания по выполнению определенных операций.

Правила / инструкции (*Protocols*): содержат инструкции по выполнению и протоколированию определенных отдельных операций.

Технические соглашения (*Technical Agreements*): заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, выполняемых сторонними организациями.

Вид «Протокол/отчет» (*Record/Report type*):

Протоколы (*Records*): предоставляют свидетельство выполнения различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, операций (мероприятий), событий, исследований; в случае производственных серий содержат историю каждой серии продукции, включая ее дистрибуцию. Протоколы содержат первичные данные, используемые для формирования других протоколов. В случае электронных протоколов определять, какие данные следует использовать как первичные данные, должны пользователи. По меньшей мере, все данные, используемые при принятии решений относительно качества, должны быть определены как первичные данные.

Сертификаты анализа (*Certificates of Analysis*): содержат резюме результатов испытаний образцов продукции или материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации⁴⁸.

Отчеты (*Reports*): в них документируют выполнение конкретных заданий, проектов или исследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями.

Создание и контроль документации

4.1. Должны быть определены все виды документов; их следует придерживаться. Требования применяются в равной мере ко всем формам документов на различных видах носителей информации. Следует иметь комплексную систему, которая должна быть понятной, должным образом задокументированной, валидированной и адекватно контролируемой. Большинство документов (инструкции и/или протоколы) могут существовать в смешанных формах, например, некоторые элементы в электронном виде, а другие – на бумажном носителе. Как для смешанных, так и для однотипных систем следует установить взаимосвязь и меры контроля в отношении первичных документов, официальных копий, обработки данных и протоколов. Следует внедрить соответствующие меры контроля в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны быть соответствующие контрольные меры для обеспечения сохранности протоколов в течение срока хранения.

4.2. Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. В зависимости от вида они должны соответствовать определенным частям досье спецификаций продукта и регистрационных досье, а также документам для получения разрешения на производство лекарственных средств. Воспроизведение рабочих документов из

⁴⁸ 1 Как альтернатива сертификат может быть основан (целиком или частично) на оценке данных, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях) по серии, связанной с процессно-аналитической технологией (PAT), параметров или измерений в соответствии с утвержденным регистрационным досье.

первичных документов не должно позволять внесение каких-либо ошибок через процесс копирования.

4.3. Документы, содержащие инструкции, должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами. Содержание документов должно быть однозначным; документы должны иметь уникальную идентификацию. Следует установить срок действия документов.

4.4. Документы, содержащие инструкции, следует излагать упорядоченно; они должны легко проверяться. Стил и язык документов должен соответствовать их назначению. Стандартные рабочие методики, рабочие инструкции и методы должны быть написаны в повелительном наклонении.

4.5. Документы в рамках системы управления качеством следует регулярно пересматривать и актуализировать.

4.6. Необходимо, чтобы документация не была рукописной; однако если в документы необходимо внесение данных, для таких записей должно быть предусмотрено достаточно места.

Надлежащая практика документирования

4.7. Рукописные записи должны быть сделаны ясно и четко так, чтобы записи нельзя было стереть.

4.8. Протоколы следует составлять и комплектовать во время каждого действия, которое осуществляется, и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств.

4.9. Любое изменение, внесенное в документ, должно быть подтверждено подписью и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости должна быть запротоколирована причина изменения.

Хранение документов

4.10. Должно быть четко определено, какой протокол какой производственной деятельности касается, а также где этот протокол находится. Должна быть система контроля безопасности (при необходимости, валидирована) для обеспечения сохранности протокола в течение срока хранения.

4.11. Особые требования выдвигаются к документации серии, которую следует хранить в течение одного года после истечения срока годности серии, которой она касается, или, по меньшей мере, пять лет после сертификации серии уполномоченным лицом (QP) (в зависимости от того, какой срок дольше). Для исследуемых лекарственных средств документацию серии следует хранить, как минимум, пять лет после окончания или официального прекращения последних клинических испытаний, в которых использовали эту серию. В нормативно-правовых актах Грузии в отношении специфических видов лекарственных средств (например, лекарственные средства, имеющие терапевтическое преимущество) могут быть изложены другие требования к хранению документации и установлены более длительные периоды хранения для определенных документов.

4.12. Для других видов документации период хранения будет зависеть от деловой активности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая первичные данные (например, в отношении валидации или стабильности), подтверждающие информацию в регистрационном досье, следует хранить, пока действует регистрационное удостоверение. Может быть приемлемым удаление определенной документации (например, первичные данные, сопровождающие отчеты по валидации или отчеты по стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Должно быть задокументировано обоснование

таких действий. При этом следует учитывать требования к хранению документации серии, например, в случае данных по валидации процесса сопроводительные первичные данные следует хранить, по меньшей мере, такой же период, что и протоколы всех серий, для которых разрешение на реализацию было подтверждено данными валидационных исследований.

Ниже приведены примеры необходимых документов. В системе управления качеством должны быть описаны все документы, необходимые для гарантии качества продукции и безопасности пациентов.

Спецификации

4.13. Необходимо иметь в наличии соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию.

Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

4.14. Спецификации на исходное сырье и первичные или печатные упаковочные материалы должны включать следующую информацию (или ссылки на нее), если она имеет отношение к делу:

- a) описание материалов, включающее:
 - присвоенное наименование и ссылку на внутренний код;
 - ссылку на монографию фармакопеи (при ее наличии);
 - названия утвержденных поставщиков и, если это целесообразно, настоящего производителя материала;
 - образец печатных материалов;
- b) указания по отбору проб и проведению испытаний;
- c) требования к качественному и количественному определению с допустимыми пределами;
- d) условия хранения и меры предосторожности;
- e) максимальный период хранения до повторного контроля.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

4.15. Необходимо, чтобы были в наличии спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию для критических стадий или если их закупают либо сбывают. Эти спецификации соответственно должны быть подобными либо к спецификации на исходное сырье, либо к готовой продукции.

Спецификации на готовую продукцию

4.16. Спецификации на готовую продукцию должны включать в себя (или ссылаться на):

- a) присвоенное наименование продукции и код (при его наличии);
- b) состав;
- c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
- d) указания по отбору проб и проведению испытаний;
- e) требования к качественному и количественному определению с допустимыми пределами;
- f) условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;
- g) срок годности.

Производственная рецептура и технологические инструкции

На каждое наименование продукции, которая производится, и каждый размер серии необходимо иметь утвержденные письменные производственную рецептуру и технологические инструкции.

4.17. Производственная рецептура должна включать:

- a) наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;
- b) описание лекарственной формы, силы действия препарата и размер серии;
- c) перечень всего используемого исходного сырья с указанием количества каждого; также должно быть приведено любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;
- d) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

4.18. Технологические инструкции должны включать:

- a) данные о месте проведения процесса и основное оборудование, которое применяется;
- b) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки критического оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- c) проверки того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не нужны для запланированного процесса, а также что оборудование чистое и готово к использованию;
- d) подробные поэтапные технологические инструкции [например, проверка материалов, предварительная обработка, порядок загрузки материалов, критические параметры процесса (время, температура и прочее)];
- e) инструкции по любому контролю в процессе производства с указанием пределов (лимитов);
- f) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- g) все обязательные особые меры безопасности.

Инструкции по упаковке

4.19. Для каждого продукта, размера и типа упаковки следует иметь утвержденные инструкции по упаковке. Они должны включать следующую информацию или ссылки на нее:

- a) наименование продукции, включая номер серии нерасфасованной продукции и готового продукта;
- b) описание лекарственной формы и силы действия, где это приемлемо;
- c) количество продукта в конечной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;
- d) полный перечень всех упаковочных материалов, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- e) при необходимости, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда наносить номер серии и срок годности продукции;
- f) проверки того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для запланированных

операций по упаковке (чистота линии), а также что оборудование чистое и готово к использованию;

- g) особые меры безопасности, которые подлежат соблюдению, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы убедиться в очистке линии перед началом работы;
- h) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и оборудованием;
- i) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми пределами.

Протоколы производства серий

4.20. На каждую изготовленную серию следует сохранять протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях утвержденных документов: производственной рецептуры и технологических инструкциях. Протокол должен содержать следующую информацию:

- a) наименование и номер серии продукции;
- b) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий (операций);
- c) идентификация (фамилия / имя) оператора(ов), выполняющих разные важные этапы процесса и, при необходимости, любого лица, проверяющего каждую из этих операций;
- d) номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество каждого исходного сырья (включая номер серии и количество всякого добавленного регенерированного или переработанного сырья);
- e) информация обо всех технологических операциях или событиях, которые касаются дела, а также о важнейшем использованном оборудовании;
- f) протокол контролей в процессе производства и идентификацию (фамилию / имя) лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;
- g) выход продукции на различных стадиях производства;
- h) подробные сведения об особых проблемах; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и технологических инструкций;
- i) утверждение лицом, ответственным за технологические операции.

Примечание. Если валидированный процесс постоянно подвергают мониторингу и контролю, то автоматически создаваемые отчеты могут быть ограничены выводами о соответствии и отчетами с данными об отклонениях от нормы / отклонение от спецификаций (out-of-specification (OOS)).

Протоколы упаковки серий

4.21. На каждую изготовленную серию или часть серии следует сохранять протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.

Протокол упаковки серии должен содержать такую информацию:

- a) наименование и номер серии продукции;
- b) дату (даты) и время операций по упаковке;

- с) идентификацию (фамилия / имя) оператора(ов), который(е) осуществляют различные важные этапы процесса, и, при необходимости, любого лица, которое проверило каждую из этих операций;
- д) протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты производственного контроля;
- е) подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованные оборудование и упаковочные линии;
- ф) при возможности, образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие нумерацию серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;
- г) подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях; подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по упаковке;
- h) количество и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество полученной продукции для того, чтобы составить соответствующий баланс. Если имеет место надежный электронный контроль во время упаковки, то может быть обоснованное отсутствие такой информации;
- i) утверждение лицом, ответственным за операции по упаковке.

Методики и протоколы

Получение

4.22. На получение каждой поставки каждого исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичного, вторичного и печатного упаковочного материалов должны быть письменные методики и протоколы.

4.23. Протоколы получения должны содержать:

- а) наименование материала на накладной и на контейнерах;
- б) внутреннее наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования согласно пункту а) данной части);
- с) дату получения;
- д) наименование поставщика и производителя;
- е) номер серии производителя или справочный номер;
- ф) общее количество и число полученных упаковочных единиц;
- г) номер серии, присвоенный после получения;
- h) любые комментарии, имеющие отношение к делу.

4.24. Следует иметь письменные процедуры по внутренней маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

Отбор проб

4.25. Следует иметь письменные процедуры по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любые необходимые меры предосторожности, чтобы избежать контаминации сырья (материала) или любого ухудшения его качества.

Проведение испытаний

4.26. Необходимо иметь письменные методики по испытанию сырья (материалов) и продукции на различных стадиях производства, описывающие используемые методы и оборудование. Проведенные испытания должны быть запротоколированы.

Другое

4.27. Должны быть в наличии письменные методики относительно процедур разрешения и отклонения сырья (материалов) и продукции, в частности, относительно сертификации уполномоченным(ыми) лицом(ами) (QP) готовой продукции для продажи. Уполномоченное лицо должно иметь в распоряжении все протоколы. Должна быть система для указания особых наблюдений и изменений, внесенных в критические данные.

4.28. Необходимо вести и сохранять протоколы дистрибуции каждой серии продукции в целях облегчения отзыва любой серии в случае необходимости.

4.29. Необходимо иметь письменные руководства, процедуры, инструкции, а также отчеты и соответствующие протоколы относительно выполненных действий или сделанных заключений относительно следующего:

- валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;
- монтаж и калибровка оборудования;
- перенос (трансфер) технологий;
- техническое обслуживание, очистка и санитарная обработка;
- вопросы персонала, включая перечень подписей, обучение по правилам GMP и техническим вопросам, переодование и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;
- контроль окружающей среды;
- борьба с паразитами, вредными насекомыми и животными;
- рекламации;
- отзывы;
- возвраты;
- контроль изменений;
- исследование отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества / соответствия правилам GMP;
- сведение протоколов при необходимости (например, обзор качества продукции);
- аудиты поставщиков.

4.30. Для основных единиц производственного и контрольного оборудования должны быть в наличии четкие инструкции по эксплуатации.

4.31. Для наиболее важных или критических аналитических приборов, технологического оборудования и зон обработки продукции необходимо вести журналы. В них следует протоколировать в хронологическом порядке, если необходимо, любое использование зон и оборудования/методов, калибровки, техническое обслуживание, очистку или ремонтные работы с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.

4.32. Следует вести учет документов в рамках системы управления качеством.

РАЗДЕЛ 5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Принцип

Операции технологического процесса следует осуществлять в соответствии с четко установленными процедурами, которые должны отвечать принципам правил (GMP) с целью получения продукции требуемого качества, и в соответствии с разрешением на производство и регистрационным досье, которые их касаются.

Общие требования

- 5.1. Технологический процесс должны осуществлять и контролировать компетентные лица.
- 5.2. Любые действия, проводимые с материалами и продукцией, такие как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, распределение, обработка, упаковка и дистрибуция, следует осуществлять в соответствии с письменными процедурами или инструкциями и, при необходимости, протоколировать.
- 5.3. Все поступающие материалы необходимо проверять, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Контейнеры (тара), при необходимости, должны быть очищены и маркированы с указанием требуемой информации.
- 5.4. Повреждения тары и любые другие причины, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество материала, должны быть исследованы, запротоколированы, а информация о них доложена в отдел контроля качества.
- 5.5. Материалы и готовую продукцию немедленно после получения или обработки вплоть до выдачи разрешения на использование или дистрибуцию следует содержать в карантине с помощью раздельного хранения или соответствующих административных мер.
- 5.6. Если закупается промежуточная и нерасфасованная продукция, то с ней при получении следует обращаться как с исходным сырьем.
- 5.7. Все материалы и всю продукцию следует хранить в соответствующих условиях, созданных производителем, и в определенном порядке для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса.
- 5.8. Необходимо проводить проверки выходов и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет отклонений, превышающих допустимые пределы.
- 5.9. Нельзя осуществлять одновременно или последовательно работы с различной продукцией в том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.
- 5.10. На каждой стадии обработки продукция и материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации.
- 5.11. При работе с сухими материалами и продукцией необходимо принять особые меры предосторожности с целью предотвращения образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с сильнодействующими или сенсibiliзирующими веществами.
- 5.12. В течение всего времени обработки все используемые сырье (материалы), контейнеры для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием обрабатываемой продукции или сырья (материала), а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

5.13. Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, а их форма должна соответствовать принятой на предприятии (в компании). Часто полезно в дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например: в карантине, принято, брак, чистое и др.) использовать цвета.

5.14. Должны быть проведены проверки, которые гарантируют надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортировки продукции из одной зоны в другую.

5.15. Насколько это возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или процедур. Если произошло отклонение от них, то оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением при необходимости отдела контроля качества.

5.16. Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

Предотвращение перекрестной контаминации в производстве

5.17. Как правило, следует избегать изготовления продукции немедицинского назначения в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства лекарственных средств; но при условии обоснования это может быть разрешено, если принимаются меры для предотвращения перекрестной контаминации с лекарственными средствами, приведенными ниже и в разделе 3 данных правил GMP. Производство и/или хранение технических ядов, таких как пестициды (за исключением тех, что используются для производства лекарственных средств) и гербициды, не разрешается в зонах, используемых для производства и/или хранения лекарственных средств.

5.18. Следует избегать контаминации исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Следует оценить риск случайной перекрестной контаминации, которая возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов из действующих веществ, другого исходного сырья и обрабатываемой продукции, из остатков в оборудовании, а также с технологической одежды. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего материала и продукции, которая контаминируется. Перекрестная контаминация таких лекарственных средств, как лекарственные средства для инъекций, или лекарственные средства, предназначенные для длительного применения, является наиболее опасной. Однако, контаминация всех продуктов представляет риск для безопасности пациентов в зависимости от природы и степени загрязнения.

5.19. Перекрестную контаминацию следует избегать, уделяя внимание конструкции помещений и оборудования, как описано в разделе 3 данных правил GMP. Это должно сопровождаться вниманием к разработке процесса и внедрением соответствующих технических и организационных мероприятий, включая эффективные и воспроизводимые процедуры очистки для ограничения риска перекрестной контаминации.

5.20. Для оценки и контроля рисков перекрестной контаминации производимой продукции следует использовать подход риск-менеджмента качества, включающий оценку силы действия и токсикологических свойств. Также следует учесть такие факторы как: конструкция технических средств / оборудования и их использование, потоки персонала и материалов, результаты микробиологического контроля, физико-химические характеристики действующего вещества, параметры технологического процесса, процессы очистки и аналитические возможности обнаружения относительно пределов, установленных по результатам оценки продукции. Результаты риск-менеджмента качества должны быть основой для определения необходимости специально предназначенных помещений и оборудования для конкретной продукции или группы лекарственных средств, а также степени такой необходимости. Это может включать в себя специально предназначенные части оборудования, контактирующие с продукцией, или

специально предназначенные производственные технические средства в целом. При условии обоснования может быть приемлемым ограничение производственной деятельности путем отделения автономной производственной зоны в пределах многоцелевых технических средств.

5.21. Результат процесса риск-менеджмента качества должен быть основой для определения объема технических и организационных мероприятий, необходимых для контроля рисков перекрестной контаминации. Это может включать такие мероприятия, но не ограничиваться ими:

Технические мероприятия:

- i) специально предназначенные технические средства (помещения, оборудование);
- ii) автономные производственные зоны, имеющие отдельное технологическое оборудование и системы подготовки воздуха (нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха – HVAC). Также может быть желательным изолировать определенные системы обеспечения от тех, что используются в других зонах;
- iii) планирование производственного процесса, конструирование помещений и оборудования таким образом, чтобы минимизировать возможности перекрестной контаминации во время ведения процесса, технического обслуживания и очистки;
- iv) использование «закрытых систем» для обработки и передачи материала/продукции между единицами оборудования;
- v) использование физических барьерных систем (в том числе изоляторов), в качестве мер, сдерживающих распространение;
- vi) контролируемое удаление пыли вблизи источника контаминации, например, через локальные вытяжные системы;
- vii) специально предназначенное оборудование, специально предназначенные части оборудования, контактирующие с продукцией, или специально предназначенные отдельные части, которые трудно очищать (например, фильтры), специально предназначенные инструменты для технического обслуживания;
- viii) использование одноразовых технологий;
- ix) использование оборудования, спроектированного для облегчения очистки;
- x) надлежащее использование воздушных шлюзов и перепадов давления, чтобы ограничить возможную контаминацию воздуха частицами в пределах специальной зоны;
- xi) минимизация риска контаминации вследствие рециркуляции или возврата необработанного или недостаточно обработанного воздуха;
- xii) использование автоматических систем «очистка на месте» с валидированной эффективностью;
- xiii) для обычных общих зон стирки – отделение прачечного оборудования, зон сушки и хранения.

Организационные мероприятия:

- i) специальное назначение всех технических средств целиком или автономной производственной зоны для производства по принципу кампаний (специальное назначение с разделением во времени) с последующим процессом очистки с валидированной эффективностью;
- ii) хранение специальной защитной одежды внутри зон, где обрабатывают продукцию, которая несет высокий риск перекрестной контаминации;

- iii) проверка очистки после каждой кампании по производству продукта должна рассматриваться как инструмент выявления остатков, что способствует эффективности подхода риск-менеджмента качества применительно к продукции, в отношении которой предполагают высокий риск;
- iv) в зависимости от риска контаминации, проверка очистки поверхностей, не контактирующих с продукцией, и мониторинг воздуха в производственной зоне и/или в прилегающих зонах, чтобы доказать эффективность мер по ограничению контаминации воздуха или контаминации путем механического переноса;
- v) специальные меры по обработке отходов, загрязненных сточных вод и загрязненной одежды;
- vi) протоколирование случаев разливов, аварий или отклонений от процедур;
- vii) организация процессов очистки помещений и оборудования таким образом, чтобы процессы очистки сами не представляли риска перекрестной контаминации;
- viii) разработка подробных протоколов для процессов очистки, чтобы гарантировать завершение очистки в соответствии с утвержденными методиками и использование этикеток статуса чистоты на оборудовании и в производственных зонах;
- ix) использование обычных общих зон стирки по принципу кампаний;
- x) надзор за поведением работников, чтобы гарантировать эффективность обучения и соблюдения соответствующих процедурных требований.

5.22. Меры по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность следует периодически проверять в соответствии с установленными процедурами.

Валидация

5.23. Исследования по валидации должны способствовать надлежащей практике производства; их следует проводить согласно установленным методикам. Результаты и выводы должны быть запротоколированы.

5.24. Если вводят новую производственную рецептуру или способ изготовления, то должны быть выполнены действия, демонстрирующие их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных материалов и оборудования позволяет постоянно получать продукцию необходимого качества.

5.25. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, что может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

5.26. Процессы и процедуры следует подвергать периодической критической ревалидации, чтобы гарантировать, что они сохранили способность приводить к ожидаемым результатам.

Исходное сырье

5.27. Выбор, квалификация, утверждение поставщиков исходного сырья и поддержание отношений с ними, а также закупка и одобрение исходного сырья должны быть задокументированы как часть фармацевтической системы качества. Уровень надзора должен соответствовать рискам, связанным с отдельными веществами, с учетом источника их происхождения, производственного процесса, сложности цепи поставок и заключительного использования путем введения вещества в лекарственное средство. Следует сохранять

доказательства, подтверждающие утверждения каждого поставщика / материала. Персонал, привлеченный к такой деятельности, должен иметь современные знания относительно поставщиков, цепи поставок и связанных с этим рисков. Если возможно, исходное сырье следует закупать непосредственно у производителя этого сырья.

5.28. Установленные производителем показатели качества исходного сырья должны быть обсуждены с поставщиками. Соответствующие аспекты изготовления, испытания и контроля исходного сырья, в том числе требования относительно обращения с ней, маркировки, упаковки, дистрибуции, а также рекламаций и процедур отклонения и отзыва, следует задокументировать в официальном соглашении относительно качества или в спецификации.

5.29. Для утверждения поставщиков действующих и вспомогательных веществ и поддержания отношений с ними выдвигаются такие требования:

Действующие вещества⁴⁹

Следует установить прослеживаемость цепи поставок, а также необходимо оценивать и периодически проверять риски для готового лекарственного средства, связанные с действующим веществом как исходным сырьем. Должны быть приняты соответствующие меры, чтобы уменьшить риски для качества действующего вещества.

Производитель лекарственного средства или его импортер, должны хранить протоколы по цепи поставок и ее прослеживаемость для каждого действующего вещества (в том числе действующего вещества как исходного сырья); эти протоколы должны быть доступными.

Необходимо проводить аудит производителей и дистрибуторов действующих веществ для подтверждения соблюдения ими соответствующих требований правил GMP и правил надлежащей дистрибуции (GDP). Владелец разрешения на производство должен проверить соблюдение этих требований или сам, или через организацию, которая действует от его имени в соответствии с контрактом (договором).

Аудиты должны быть соответствующей продолжительности и объема, чтобы гарантировать проведение полного и четкого оценивания соответствия правилам GMP; следует уделить внимание потенциальной перекрестной контаминации другими веществами на участке. Отчет должен в полной мере отражать то, что было сделано и зафиксировано при аудите с четким определением каких-либо недостатков. Должны быть внедрены все необходимые корректирующие и предупреждающие меры. Чтобы обеспечить соблюдение правил GMP и в дальнейшем использовать утвержденную цепь поставки, следует проводить дальнейшие аудиты с периодичностью, определенной с применением процесса риск-менеджмента качества.

Вспомогательные вещества

Необходимо должным образом контролировать сами вспомогательные вещества и поставщиков вспомогательных веществ на основе результатов официального общего оценивания рисков (*risk assessment*)⁵⁰.

5.30. В каждой поставке исходного сырья контейнеры следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также на соответствие между данными, указанными в накладной, заказе на закупку, на этикетках поставщика и в утвержденной производителем и поставщиком

⁴⁹ в ЕС специальные требования относительно импорта действующих веществ, предназначенных для производства лекарственных средств для человека, изложенные в article 46b Directive 2001/83/EC

⁵⁰ в ЕС рекомендуется проводить согласно документа Европейской Комиссии «Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use» («Руководство по официальному общему оцениванию рисков относительно установления соответствующей надлежащей практики производства вспомогательных веществ для лекарственных средств для человека»), который разработан в соответствии с требованиями article 46(f) Directive 2001/83/EC

информации, что определяется производителем лекарственного средства. Следует документировать проверки при получении каждой поставки.

5.31. Если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

5.32. Исходное сырье, находящееся в складской зоне, должно быть соответствующим образом маркировано согласно части 5.13 данного раздела правил GMP. Этикетки должны содержать, по крайней мере, следующую информацию:

- i) присвоенное наименование продукции и, при необходимости, ссылку на внутризаводской код;
- ii) номер серии, присвоенный при получении;
- iii) при необходимости, статус содержимого (например: в карантине, на испытании, разрешено, отбраковано);
- iv) при необходимости срок годности или дату, после которой требуется повторный контроль.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то информация, указанная в части 5.32 данного раздела, не обязательно должна содержаться на этикетке в разборчивой форме.

5.33. С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждого контейнера с исходным сырьем. Контейнеры с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны быть идентифицированы согласно раздела 6 данных правил GMP.

5.34. Следует использовать только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества и срок годности которого еще не истек.

5.35. Производители готовой продукции несут ответственность за любое испытание исходного сырья, как описано в регистрационном досье (*это следует применять и к упаковочным материалам, как указано в части 5.52 данного раздела данных правил GMP*). Они могут частично или полностью использовать результаты испытаний от утвержденного производителя исходного сырья, но должны, как минимум, провести испытания по идентификации каждой серии, согласно приложению 8 к данным правилам GMP⁵¹.

5.36. Основание для привлечения аутсорсинга для таких испытаний следует обосновать и задокументировать; при этом должны быть выполнены следующие требования:

- i) чтобы поддержать неизменными показатели качества исходного сырья и гарантировать, что результаты испытаний остаются действительными для поставленного вещества, особое внимание следует уделить контролю дистрибуции (транспорт, дистрибуция, хранение и доставка);
- ii) чтобы обеспечить соответствие требованиям правил GMP, а также требованиям и методам испытаний, приведенным в регистрационном досье, производитель лекарственного средства должен проводить аудиты или сам, или через третьих лиц с соответствующей периодичностью, учитывая риск на участке (участках), где проводят испытания (в том числе отбор проб) исходного сырья;
- iii) сертификат анализа, предоставленный производителем / поставщиком исходного сырья, должен быть подписан уполномоченным лицом с соответствующей квалификацией и

⁵¹ Испытания по идентификации исходного сырья следует проводить в соответствии с методами и спецификациями в соответствии с регистрационным досье, что имеет отношение к делу.

опытом. Эта подпись гарантирует, что каждая серия была проверена на соответствие согласованным спецификациям на продукт, если такая гарантия не предоставляется отдельно;

- iv) перед снижением объема собственных испытаний производитель лекарственного средства должен иметь соответствующий опыт отношений с производителем исходного сырья (в том числе опыт отношений через поставщика), включая оценивание полученных ранее серий и период подтвержденного соблюдения требований. Должно быть рассмотрено любое значительное изменение в производственном процессе или в процессе испытаний;
- v) производитель лекарственного средства (или отдельно утвержденная контрактная лаборатория) должны также выполнять полный анализ вещества с соответствующей периодичностью с учетом риска и сравнивать результаты с результатами производителя этого вещества или с сертификатом анализа поставщика, чтобы проверить надежность последнего. Если такое испытание выявит любые неточности, следует осуществить расследование и принять соответствующие меры. Принятие сертификатов анализа от производителя вещества или поставщика должно быть прекращено до тех пор, пока эти мероприятия не будут завершены.

5.37. Исходное сырье должны выдавать только назначенные лица в соответствии с письменной процедурой, чтобы гарантировать, что нужные материалы точно взвешены или отмерены в чистые и должным образом маркированные контейнеры (тару).

5.38. Необходимо осуществлять независимую проверку каждого выданного вещества, а также его массы или объема; эта проверка должна быть запротоколирована.

5.39. Вещества, выданные для каждой серии, должны храниться рядом и быть отчетливо маркированы как таковые.

Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

5.40. Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

5.41. Промежуточную и нерасфасованную продукцию необходимо хранить в соответствующих условиях.

5.42. Критические процессы должны пройти валидацию (согласно частей 5.23-5.26 данного раздела данных правил GMP).

5.43. Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

5.44. Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

Упаковочные материалы

5.45. Выбору, квалификации, утверждению поставщиков первичных и печатных упаковочных материалов и поддержанию отношений с ними следует уделять такое же внимание, как и в отношении поставщиков исходного сырья.

5.46. Особое внимание необходимо уделять печатным материалам. Их необходимо хранить в достаточно безопасных условиях, исключая доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки

и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре для предотвращения перепутываний. Упаковочные материалы можно выдавать для использования только уполномоченному на это персоналу в соответствии с утвержденной и документированной процедурой.

5.47. Каждой поставке или серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный код.

5.48. Просроченный или вышедший из употребления первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения протоколировать.

Операции по упаковке

5.49. При составлении программы для операций по упаковке особое внимание следует уделять сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутываний или подмены. Разную продукцию не следует упаковывать в непосредственной близости друг от друга, за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

5.50. Перед началом операций по упаковке должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых продуктов, материалов или документов, которые ранее использовались, если они не требуются для запланированной операции.

Очистку линии следует осуществлять согласно соответствующим контрольным листам (*appropriate check-list*).

5.51. Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

5.52. Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отделение упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

5.53. Упаковки, приготовленные для фасовки, должны быть чистыми. Необходимо уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и кусочки металла.

5.54. Как правило, этикетирование следует осуществлять как можно быстрее после фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие процедуры, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочного этикетирования.

5.55. Правильность выполнения любой операции штампования (например, номеров серий, дат окончания срока годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание штампованию вручную, которое необходимо регулярно повторно проверять.

5.56. Особую осторожность необходимо соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также когда штамповка осуществляется вне упаковочной линии. Этикетки в рулоне являются более предпочтительными, чем разрезанные этикетки, с точки зрения предотвращения перепутывания.

5.57. Следует проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные приборы работают правильно.

5.58. Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света и истиранию.

5.59. Контроль продукции на линии в ходе упаковки должен включать, по крайней мере, проверку следующего:

- i) общий внешний вид упаковок;
- ii) соблюдена ли комплектность упаковок;
- iii) использованы ли соответствующие (правильные) виды продукции и упаковочных материалов;
- iv) правильно ли осуществлено любое штампование;
- v) правильность функционирования контрольных устройств на линии.

Нельзя возвращать обратно образцы, взятые с упаковочной линии.

5.60. Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной инспекции и исследования, а также на основании разрешения уполномоченного на это персонала. Необходимо сохранить подробный протокол этой операции.

5.61. Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время составления баланса между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено перед выпуском.

5.62. После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован. Возврат на склад материалов, на которых не проставлен код (номер серии), необходимо проводить в соответствии с документированной процедурой.

Готовая продукция

5.63. Готовую продукцию до выдачи окончательного разрешения на ее выпуск следует содержать в карантине в условиях, установленных производителем.

5.64. Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выдачей разрешения на выпуск продукции для продажи, описана в разделе 6 данных правил GMP.

5.65. После выдачи разрешения на выпуск готовую продукцию необходимо хранить как пригодный для использования запас в условиях, установленных производителем.

Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы

5.66. Отбракованные сырье (материалы) и продукцию следует четко маркировать как таковые и хранить отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их необходимо либо возвращать поставщикам, либо по возможности перерабатывать, либо уничтожать. Любое из выполненных действий должно быть разрешено и запротоколировано уполномоченным на это персоналом.

5.67. Переработка отбракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только в том случае, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленной и санкционированной методикой после оценки существующего риска. Протокол переработки следует хранить.

5.68. Регенерация всей серии или части предыдущих серий требуемого качества путем введения в серию такой же продукции на определенной стадии производства должна быть заранее санкционирована. Такую регенерацию необходимо осуществлять в соответствии с

установленной процедурой после оценки риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Регенерацию следует протоколировать.

5.69. Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

5.70. Продукция, возвращенная из продажи, и та, которая вышла из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возврате в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной процедурой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение глубокой химической переработки для регенерации активного ингредиента. Любое выполненное действие подлежит соответствующему протоколированию.

Недостаток продукции из-за сокращения производства

5.71. Производитель должен известить владельца торговой лицензии о любом сокращении производственной деятельности, что может привести к необычному ограничению в поставках. Это должно быть сделано своевременно, чтобы способствовать информированию об ограничении в поставках компетентных уполномоченных органов владельцем торговой лицензии согласно его обязанностям⁵².

⁵² в ЕС указанные требования установлены в article 23a, 81 Directive 2001/83/EC, в Грузии – статьей 21 Закона Грузии «О лекарственных средствах»

РАЗДЕЛ 6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Принцип

Данный раздел следует рассматривать совместно с соответствующими разделами данных правил GMP.

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, он также связан с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что проведены необходимые испытания, которые имеют отношение к делу, и что материалы не были разрешены для использования, а продукция не была разрешена для продажи или поставки до того, как их качество было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества считается его независимость от производственного отдела.

Общие требования

6.1. Каждый владелец разрешения на производство должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий. Необходимо иметь в наличии достаточные ресурсы для гарантии того, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

6.2. Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в разделе 2 данных правил GMP. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и обеспечение выполнения всех методик контроля качества, надзор за контрольными / архивными образцами сырья (материалов) и лекарственных средств (если необходимо), обеспечение правильного маркирования контейнеров (упаковок) с сырьем (материалами) и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и так далее. Все эти операции необходимо осуществлять в соответствии с письменными процедурами и, при необходимости, протоколировать.

6.3. Оценка готовой продукции должна охватывать все факторы, касающиеся дела, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку конечной готовой упаковки.

6.4. Необходимо, чтобы персонал отдела контроля качества имел доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

Надлежащая лабораторная практика контроля качества (*GQCLP – Good Quality Control Laboratory Practice*)

6.5. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны удовлетворять общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в разделе 3 данных правил GMP. Чтобы избежать случайной перекрестной контаминации, лабораторное оборудование обычно не следует размещать между зонами с высоким риском. В частности, микробиологическая лаборатория должна быть расположена таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации.

6.6. Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий в соответствии с принципами, изложенными в разделе 7 данных правил GMP, может допускаться при наличии особых причин, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

Документация

6.7. Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в разделе 4 данных правил GMP. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества, и в распоряжении отдела контроля качества должна находиться документация следующих категорий:

- i) спецификации;
- ii) методики, где описывается отбор проб, проведение испытаний, протоколы (включая аналитические рабочие листки и/или лабораторные журналы), ведение протоколов и проверку;
- iii) методики и протоколы калибровки / квалификации приборов и технического обслуживания оборудования;
- iv) методики расследования результатов, не соответствующих спецификации и тенденций несоответствия;
- v) протоколы испытаний и/или сертификаты анализа;
- vi) данные мониторинга окружающих систем (воздух, вода, и другие технические системы), если они применимы;
- vii) при необходимости протоколы валидации методик испытания.

6.8. Любую документацию по контролю качества, относящуюся к протоколу серии, следует хранить в установленном порядке, указанном в разделе 4 данных правил GMP относительно хранения документации по серии продукции.

6.9. Некоторые виды данных (например, результаты испытаний, выходов продукции, результаты контроля окружающей среды) следует протоколировать способом, позволяющим оценить тенденции. Необходимо рассматривать любые данные относительно несоответствия спецификации или тенденции к несоответствию; они должны быть объектом расследования.

6.10. В дополнение к информации, являющейся частью протокола серии, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и/или протоколы.

Отбор проб

6.11. Взятие пробы следует осуществлять в соответствии с утвержденными письменными процедурами, которые определяют:

- i) способ отбора пробы;
- ii) оборудование, которое используется;
- iii) количество пробы, которое должно быть отобрано;
- iv) инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- v) тип и состояние тары, используемой для пробы;

- vi) идентификацию тары с отобранными пробами;
- vii) любые специальные меры предосторожности, которые обязательны для выполнения, особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- viii) условия хранения;
- ix) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12. Образцы должны быть репрезентативны для серии сырья или продукции, от которой они отобраны. Могут быть также отобраны дополнительные пробы для контроля наиболее критичных (стрессовых) этапов процесса (например, его начала или окончания). Используемый план отбора проб следует должным образом обосновать; он должен базироваться на подходе управления рисками.

6.13. Необходимо, чтобы контейнеры (тара) для проб имели этикетку с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы и контейнеров, из которых были отобраны пробы. С ними следует обращаться таким образом, чтобы свести к минимуму риск перепутывания и защитить образцы от неблагоприятных условий хранения.

6.14. Другие требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в приложении 19 к данным правилам GMP.

Проведение испытаний

6.15. Методики испытаний должны пройти валидацию. В лаборатории, где применяют методику испытания и где не проводили первоначальную проверку, следует провести верификацию пригодности этой методики испытания. Все операции испытаний, описанные в регистрационном досье или техническом досье, необходимо проводить в соответствии с утвержденными методиками.

6.16. Полученные результаты необходимо протоколировать. Для результатов относительно параметров, определенных как характеристика качества или как критический параметр, следует проводить оценку тенденций; эти результаты следует проверять, чтобы убедиться, что они согласуются друг с другом. Все вычисления необходимо тщательно проверять.

6.17. Выполненные испытания необходимо протоколировать; протоколы должны содержать, по крайней мере, следующие данные:

- i) наименование сырья (материала) или продукции и, при необходимости, лекарственной формы;
- ii) номер серии и, при необходимости, название производителя и/или поставщика;
- iii) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;
- iv) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов;
- v) даты проведения испытаний;
- vi) фамилии лиц, выполнивших испытания;
- vii) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;
- viii) четкое заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица;
- ix) ссылки на используемое оборудование.

6.18. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, что выполняется в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в

соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а его результаты – протоколировать.

6.19. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, растворов, стеклянной посуды, стандартных образцов и питательных сред. Их нужно готовить и контролировать согласно письменным процедурам. Уровень контроля должен согласовываться с их назначением и имеющимися данными по стабильности.

6.20. Следует создать систему стандартных образцов (*reference standards*), пригодных для использования по их назначению. Их квалификация и сертификация должны быть четко определены и задокументированы. Если существуют стандартные образцы из официально признанных источников, в основном их следует использовать в качестве первичных стандартных образцов (*primary reference standards*), если другое не является всесторонне обоснованным (использование вторичных стандартных образцов допускается только при условии, что их прослеживаемость в отношении первичных стандартных образцов является доказанной и задокументированной). Такие фармакопейные вещества (*compendial materials*) следует использовать для целей, указанных в соответствующих монографиях фармакопей, если иное не разрешено Агентством по лекарственным средствам и медицинским изделиям.

6.21. Лабораторные реактивы, растворы, стандартные образцы и питательные среды должны быть маркированы с указанием даты изготовления и даты вскрытия, а также подписью лица, которое их изготовило. На этикетках должны быть указаны сроки годности реактивов и питательных сред, а также особые условия хранения. Кроме того, для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний коэффициент поправки.

6.22. При необходимости, на контейнере следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов может быть необходимым проведение их испытания на идентичность и/или иное испытание.

6.23. Питательные среды следует готовить в соответствии с требованиями производителя среды, если другое не является научно обоснованным. Перед использованием следует проверять ростовые свойства всех питательных сред.

6.24. Использованные микробиологические среды и штаммы следует дезинфицировать согласно стандартной рабочей методике и утилизировать таким образом, чтобы избежать перекрестной контаминации и сохранению остатков. Следует установить, задокументировать и научно обосновать срок годности микробиологических сред при их применении.

6.25. Перед работой с животными, используемыми для проведения испытаний компонентов, сырья или продукции, их следует, при необходимости, содержать в карантине. Животных нужно содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы; необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

Программа текущего изучения стабильности (*On-going stability programme*)

6.26. После размещения на рынке стабильность лекарственного средства следует контролировать согласно соответствующей программе на постоянной основе, что позволит выявить любую проблему со стабильностью лекарственного средства данного состава в торговой упаковке (например, изменения уровней примесей или профиля растворения).

6.27. Цель программы текущего (поточного) изучения стабильности заключается в том, чтобы контролировать продукцию в течение всего срока ее годности и определить, что лекарственное

средство при хранении в указанных на маркировке условиях остается (и можно ожидать, что останется) соответствующим спецификациям.

6.28. Программа текущего изучения стабильности, главным образом, касается лекарственного средства в упаковке, предназначенном для продажи, но также следует уделять внимание включению в данную программу текущего изучения стабильности нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время перед упаковкой и/или перед передачей с производственного участка на участок упаковки, необходимо оценить и изучить влияние таких условий на стабильность упакованной продукции. Кроме того, следует уделять внимание промежуточной продукции, которая хранится или используется длительное время. Исследования стабильности лекарственного средства, подготовленного к применению, осуществляют на этапе разработки лекарственного средства, таким образом, нет необходимости контролировать ее с помощью программы текущего изучения стабильности. Однако, если это является необходимым, стабильность подготовленного к применению лекарственного средства также следует контролировать.

6.29. Программа текущего изучения стабильности должна быть изложена в письменной инструкции (протоколе *protocol*) в соответствии с общими правилами, приведенными в разделе 4 данных правил GMP, а результаты официально представлены в виде отчета. Оборудование, применяемое для программы текущего изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно пройти квалификацию и обслуживаться в соответствии с общими правилами, изложенными в разделе 3 и приложении 15 к данным правилам GMP.

6.30. Протокол для программы текущего изучения стабильности должен охватывать период до окончания срока годности и содержать следующие данные (но не ограничиваться ними):

- i) номер серии(й) для дозирования и разных размеров серий, если это применимо;
- ii) соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;
- iii) критерии приемлемости;
- iv) ссылки на методы испытаний;
- v) описание системы контейнер/укупорочное средство;
- vi) частоту испытаний (точки контроля во времени);
- vii) описание условий хранения (следует использовать условия, стандартизованные ICH для длительного испытания стабильности, соответствующие условиям, указанным в маркировке продукции);
- viii) другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

6.31. Протокол для программы текущего изучения стабильности может отличаться от протокола первоначального долгосрочного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования различий в протоколе (например, частота испытаний или актуализация в соответствии с рекомендациями ICH).

6.32. Число серий и частота испытаний должны обеспечить необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу текущего изучения стабильности ежегодно следует включать, как минимум, одну серию произведенного лекарственного средства в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии). В случае лекарственных средств, для текущего изучения стабильности которых обычно необходимо проведение испытаний с использованием животных и не существует соответствующих альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно

устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования в протоколе могут быть использованы планы с применением бреккетинга и построения матриц.

6.33. В некоторых случаях в программу текущего изучения стабильности следует включать дополнительные серии. Например, текущее изучение стабильности следует осуществлять после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Для включения в программу должны быть приняты во внимание любые операции по повторной обработке, переработке или регенерации.

6.34. Результаты текущего изучения стабильности должны быть в распоряжении ключевого персонала и особенно уполномоченного(ых) лица(лиц) (QP). Если текущее изучение стабильности осуществляется на другом участке вне участка производства нерасфасованной продукции или готовой продукции, должно быть письменное соглашение между сторонами-участниками. Результаты текущего изучения стабильности должны быть в наличии на производственном участке для проверки со стороны компетентного уполномоченного органа.

6.35. Несоответствие спецификациям или значительные нетипичные тенденции следует исследовать. О любом подтвержденном результате, который находится за пределами спецификации, или о значительной негативной тенденции, влияющих на выдачу разрешения на реализацию серии продукции, следует уведомить компетентный уполномоченный орган. В соответствии с требованиями раздела 8 данных правил GMP, а также при консультации с компетентным уполномоченным органом следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, размещенных на рынке.

6.36. Следует вести в письменном виде резюме всех полученных данных, в том числе любых промежуточных выводов относительно программы. Такое резюме следует подвергать периодическому обзору.

Технический трансфер методик испытания

6.37. До передачи методики испытания передающий участок должен убедиться, что методика(и) испытания, соответствует(ют) описанной(ым) в регистрационном досье или в соответствующем техническом досье. Чтобы гарантировать соответствие действующим требованиям ИСН, следует сделать обзор первичной валидации методики (методик) испытания. До начала процесса трансфера следует осуществить и задокументировать анализ недостатков, чтобы определить любую дополнительную валидацию, которую необходимо провести.

6.38. Передача методик испытания из одной лаборатории (лаборатория, которая передает / *transferring laboratory*) в другую лабораторию (лаборатория, которая получает / *receiving laboratory*) должна быть описана в подробном протоколе.

6.39. Протокол передачи должен включать следующие параметры (но не ограничиваться ими):

- i) указание испытания, которое должно быть осуществлено, а также соответствующей(их) методики (методик), которую(ые) передают;
- ii) указание дополнительных требований к обучению;
- iii) указание стандартов и образцов, подлежащих испытанию;
- iv) указания каких-либо специальных условий транспортировки и хранения объектов, подлежащих испытанию;
- v) критерии приемлемости, которые должны основываться на текущих валидационных исследованиях методики и соответствовать требованиям ИСН.

6.40. Отклонения от протокола необходимо расследовать до завершения процесса трансфера. В отчете о трансфере должны содержаться сравнительные результаты процесса и быть определены области, требующие дальнейшей повторной валидации метода, если это уместно.

6.41. Для трансфера конкретных методов испытаний (например, спектрометрия в ближней инфракрасной области спектра), при необходимости, следует придерживаться специальных требований, описанных в других руководствах ЕС.

РАЗДЕЛ 7. АУТСОРСИНГОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Принцип

Любую деятельность, на которую распространяется данные правила GMP и которая является аутсорсинговой, необходимо соответствующим образом описывать, согласовывать и контролировать, чтобы избежать недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции или деятельности. Необходимо наличие письменного контракта (договора) между заказчиком и исполнителем, в котором должны быть четко определены обязанности каждой стороны. В системе управления качеством заказчика должен быть четко установлен порядок действий и полная ответственность уполномоченного лица, выдающего разрешение на выпуск каждой серии продукции.

Общие требования

7.1. Должен быть заключен письменный контракт (договор), который распространяется на аутсорсинговую деятельность, продукцию или работы, с которыми связана эта деятельность, а также любые связанные с ними технические условия.

7.2. Все мероприятия по аутсорсинговой деятельности, включая любые предложенные изменения технических или других условий, следует осуществлять в соответствии с действующими регуляторными требованиями и регистрационным досье на соответствующую продукцию, если необходимо.

7.3. Если владелец торговой лицензии и производитель не являются одним лицом, между ними должен быть заключен соответствующий контракт, в котором учтены принципы, описанные в этом разделе.

Заказчик

7.4. Фармацевтическая система качества заказчика должна включать контроль и обзор любой аутсорсинговой деятельности. Заказчик несет основную ответственность за наличие процедур, обеспечивающих контроль за внешней аутсорсинговой деятельностью. Эти процедуры должны учитывать принципы риск-менеджмента качества.

7.5. До начала аутсорсинговой деятельности заказчик является ответственным за оценку законности, пригодности и компетентности исполнителя относительно успешного выполнения аутсорсинговых работ.

Заказчик также несет ответственность за условия контракта по выполнению принципов и требований, изложенных в данных правилах GMP.

7.6. Заказчик должен обеспечить исполнителя всей необходимой информацией и сведениями, чтобы последний имел возможность правильно выполнять заказанные работы согласно действующим регуляторным требованиям и регистрационному досье на соответствующую продукцию. Заказчик должен гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

7.7. Заказчик должен контролировать и проверять действия исполнителя, а также внедрение им любого необходимого улучшения (усовершенствования).

7.8. Заказчик является ответственным за рассмотрение и оценку протоколов и результатов, связанных с аутсорсинговой деятельностью. Он должен также гарантировать или самостоятельно, или на основании подтверждения уполномоченного лица (QP) исполнителя, что

вся продукция и сырье (материалы), поставленные ему исполнителем, прошли процесс в соответствии с требованиями данных правил GMP и регистрационного досье.

Исполнитель

7.9. Исполнитель должен иметь соответствующие помещения и оборудование, необходимые знания и опыт, а также компетентный персонал для удовлетворительного выполнения работ, порученных заказчиком.

7.10. Исполнитель должен гарантировать, что все поставленные ему продукты, сырье (материалы) и сведения соответствуют своему назначению.

7.11. Исполнитель не должен передавать по субконтракту (субподряду) третьей стороне никакие работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и санкционирования таких договоренностей заказчиком. Соглашения между исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация и сведения, включая оценку соответствия третьей стороны, предоставляются таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

7.12. Исполнитель не должен осуществлять несанкционированные изменения, выходящие за рамки контракта, которые могут неблагоприятно повлиять на качество аутсорсинговых работ, выполняемых для заказчика.

7.13. Исполнитель должен осознавать, что аутсорсинговые работы, включая анализ по контракту, могут подлежать проверке со стороны компетентных уполномоченных органов (Агентства по лекарственным средствам и медицинским изделиям).

Контракт

7.14. Между заказчиком и исполнителем должен быть заключен контракт (договор), в котором следует определить их взаимные обязательства и процедуры передачи информации, связанные с аутсорсинговой деятельностью. Технические аспекты контракта должны составлять компетентные лица, имеющие соответствующие знания относительно аутсорсинговой деятельности и правил GMP. Необходимо, чтобы все договоренности по внешней аутсорсинговой деятельности соответствовали действующим регуляторным требованиям и регистрационному досье на соответствующую продукцию, а также были согласованы обеими сторонами.

7.15. В контракте должно быть четко описано, кто является ответственным за каждый этап аутсорсинговой деятельности, например, управление знаниями, передачу (трансфер) технологии, обеспечение цепи поставок, субконтрактную деятельность, качество и закупку сырья (материалов), за проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья (материалов), за ведение технологического процесса и контроль качества (включая контроль в процессе производства, отбор проб и анализ).

7.16. Все протоколы, связанные с аутсорсинговой деятельностью, например: протоколы производства, анализа и дистрибуции, а также контрольные образцы должны храниться у заказчика или быть ему доступны. Любые протоколы по оценке качества продукции в случае предъявления претензий или предполагаемого брака, или при расследовании в случае предполагаемой фальсификации продукции должны быть доступны заказчику и точно определены в его соответствующих процедурах.

7.17. В контракте должно быть предусмотрено, что заказчик может проводить аудит аутсорсинговой деятельности, осуществляемой исполнителем или взаимно согласованными субподрядчиками.

РАЗДЕЛ 8. РЕКЛАМАЦИИ, ДЕФЕКТЫ КАЧЕСТВА И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ

Принцип

С целью защиты здоровья человека следует иметь систему и соответствующие процедуры для протоколирования, оценки, расследования и обзоров рекламаций, включая потенциальные дефекты качества, и при необходимости для эффективного и быстрого отзыва лекарственных средств, а также исследуемых лекарственных средств из сети дистрибуции. К расследованию и оценке дефектов качества, а также к процессу принятия решений относительно отзыва продукции, корректирующих и предупреждающих действий и других действий для снижения риска следует применять принципы риск-менеджмента качества. Положение относительно этих принципов представлены в разделе 1 данных правил GMP.

В случае подтвержденного дефекта качества (ошибочного производства, порчи продукции, выявления фальсификации, несоответствия регистрационному досье или досье спецификаций на лекарственное средство или любых других серьезных проблем в отношении качества) лекарственного средства или исследуемого лекарственного средства, что может привести к отзыву продукции или необычному ограничению поставки, следует своевременно уведомить все заинтересованные компетентные уполномоченные органы. В случаях, когда на рынке обнаружено лекарственное средство, которое не соответствует регистрационному досье, нет необходимости сообщать в компетентные уполномоченные органы, если категория несоответствия удовлетворяет требования приложения 16 к данным правилам GMP относительно ограничений по обращению с незапланированными отклонениями.

В случае аутсорсинговой деятельности в контракте должны быть описаны роль и ответственность производителя, владельца торговой лицензии и/или спонсора, а также любых других соответствующих третьих лиц в отношении оценивания, принятия решений, распространения информации и осуществления мероприятий по снижению рисков, связанных с дефектной продукцией. Требования относительно контрактов содержатся в разделе 7 данных правил GMP. В таких контрактах должно быть также указано, как связаться с ответственными лицами каждой стороны для управления дефектами качества и по вопросам отзыва.

Персонал и организация

8.1. Соответственно обученный и квалифицированный (имеющий соответствующий опыт) персонал должен нести ответственность за управление рекламациями и расследованием дефектов качества, а также за принятие решений относительно необходимых мер для управления любым(и) и потенциальным(и) риском(ами), обусловленным(и) этими факторами, включая отзыв. Такие лица должны быть независимыми от организации сбыта и маркетинга, если не обосновано иное. Если к этим лицам не отнесено уполномоченное лицо (QP), сертифицирующее соответствующую серию или серии продукции, последнему следует своевременно в установленном порядке сообщить о расследованиях, любых мерах для снижения риска и любых операциях отзыва.

8.2. Для обработки, оценки, расследования и обзора рекламаций и дефектов качества, а также для осуществления любых мер для снижения риска необходимо иметь достаточное количество обученного персонала и ресурсы. Обученный персонал и ресурсы в достаточном количестве также должны быть в наличии для управления взаимодействием с компетентными уполномоченными органами.

8.3. Следует рассмотреть возможность использования междисциплинарных групп, включая специально обученный персонал по управлению качеством.

8.4. В ситуациях, когда деятельностью, связанной с рассмотрением рекламаций и дефектов качества, в рамках организации управляют централизованно, следует задокументировать соответствующие роли и обязанности вовлеченных сторон. Однако, централизованное управление не должно приводить к задержкам в расследовании и управлении в отношении данной проблемы.

Процедуры обработки и расследование рекламаций, в том числе возможных дефектов качества

8.5. Должны быть письменные процедуры, описывающие действия, которые необходимо осуществить при получении рекламации. Все рекламации должны быть задокументированы и оценены, чтобы установить, обусловлены ли они потенциальным дефектом качества, или другим фактором.

8.6. Особое внимание следует уделить установлению того, связана ли рекламация или возможный дефект качества с фальсификацией.

8.7. Поскольку не все полученные предприятием рекламации могут быть обусловлены фактическими дефектами качества, рекламации, которые не указывают на возможный дефект качества, следует надлежащим образом документировать и доводить до сведения соответствующей группы или лица, ответственного за расследование и управления рекламациями такого рода, например, в отношении предполагаемых побочных реакций.

8.8. Должны быть процедуры для облегчения запроса по расследованию качества серии лекарственного средства, чтобы способствовать расследованию в отношении сообщенных предполагаемых побочных реакций.

8.9. Если инициировано расследование дефекта качества, должны быть в наличии процедуры относительно, как минимум, следующих аспектов:

- i) описание извещенного дефекта качества;
- ii) определение степени дефекта качества. Проверку или испытания контрольных и/или архивных образцов следует рассматривать как часть этого процесса, а в некоторых случаях следует осуществлять обзор протокола производства серии, протокола сертификации серии и протоколов дистрибуции серии (особенно для лекарственных средств, чувствительных к температуре);
- iii) необходимость запроса образца или возврата дефектного лекарственного средства от заявителя рекламации, а также, если образец предоставлен, необходимость проведения соответствующей оценки;
- iv) оценка связанного(ых) с дефектом качества риска(ов) в зависимости от серьезности и степени дефекта качества;
- v) процесс принятия решений, который будет использоваться относительно потенциальной необходимости действий для снижения риска, которые необходимо осуществить в сети дистрибуции, таких как отзыв серии или продукции или другие мероприятия;
- vi) оценка влияния, которое может иметь любой отзыв, на доступность лекарственного средства для пациентов на любом задействованном в этом процессе рынке, а также необходимость информирования соответствующих компетентных уполномоченных органов о таком влиянии;
- vii) внутренние и внешние сообщения, которые должны быть сделаны в связи с дефектом качества и его расследованием;
- viii) идентификация возможной первопричины дефекта качества;

- ix) необходимость соответствующих корректирующих и предупреждающих действий (CAPAs), которые должны быть определены и осуществлены в отношении данной проблемы, а также оценку эффективности этих действий.

Расследование и принятие решений

8.10. Информацию, которую сообщают в связи с возможными дефектами качества, следует задокументировать, включая все исходящие подробности.

Подтверждение и степень всех дефектов качества, о которых сообщено, необходимо задокументировать и оценить в соответствии с принципами риск-менеджмента качества, чтобы способствовать принятию решения относительно степени расследования и применяемых мер.

8.11. Если дефект качества выявлен или подозревается в серии, следует уделить внимание проверке других серий, а в некоторых случаях других лекарственных средств, чтобы определить, являются ли они также поврежденными. В частности, необходимо исследовать другие серии, которые могут содержать части дефектной серии или дефектные компоненты.

8.12. Расследования дефекта качества должна включать обзор предыдущих отчетов относительно дефектов качества или любую другую соответствующую информацию с целью выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, дальнейших регулирующих действий.

8.13. Решения, принятые во время и после расследования дефекта качества, должны отражать уровень риска, что представляет дефект качества, а также серьезность любого несоответствия относительно требований регистрационного досье / досье спецификаций на лекарственное средство или правил GMP. Чтобы гарантировать сохранение безопасности для пациентов такие решения должны быть своевременными и соответствовать уровню риска, который связан с этими проблемами.

8.14. Поскольку исчерпывающая информация относительно характера и степени дефекта качества не всегда может быть доступной на ранних стадиях расследования, в ходе таких расследований через процессы принятия решений следует обеспечить своевременное осуществления соответствующих действий для снижения риска. Все решения и меры, которые предпринимаются в ходе расследования дефекта качества, следует задокументировать.

8.15. Если дефект качества может привести к отзыву продукции или к необычному ограничению в поставках продукции, производитель должен своевременно сообщить о дефектах качества владельцу торговой лицензии / спонсору и всем компетентным уполномоченным органам, имеющим отношение к делу.

Анализ основных причин и корректирующие и предупреждающие меры

8.16. Во время расследования дефектов качества работы по анализу их основных причин следует осуществлять на соответствующем уровне. Если нельзя определить действительную(ые) основную(ые) причину(ы) дефекта качества, следует уделить внимание выявлению наиболее вероятной(ых) причины (причин) и рассмотреть их.

8.17. Если причиной дефекта качества предполагают или определяют человеческую ошибку, это следует в установленном порядке обосновать и проявить осторожность, чтобы гарантировать, что не выпущено из внимания ошибки или проблемы, обусловленные процессом, процедурами или системой, если они есть.

8.18. В ответ на дефект качества должны быть определены и осуществлены соответствующие корректирующие и предупреждающие действия (CAPAs). Эффективность таких действий следует проверять и оценивать.

8.19. Чтобы определить специфические или повторяющиеся проблемы, которые требуют внимания, следует регулярно осуществлять обзор записей в отношении дефектов качества и анализ тенденций.

Отзыв продукции и другие возможные действия для снижения риска

8.20. Чтобы осуществлять любую деятельность в отношении отзыва или внедрять какие-либо действия для снижения риска, должны быть разработаны письменные процедуры, которые регулярно пересматривают и при необходимости актуализируют.

8.21. После того, как продукт был размещен на рынке, любое изъятие его из сети дистрибуции вследствие дефекта качества следует рассматривать как отзыв и управлять им как таковым, за исключением изъятия (или возврата) образцов лекарственного средства из сети дистрибуции для облегчения расследования / составления отчета по вопросу дефекта качества).

8.22. Необходимо, чтобы действия по отзыву можно было начать безотлагательно и в любое время. В некоторых случаях с целью защиты общественного здоровья может потребоваться начать действия по отзыву до установления основной(ых) причины(причин) дефекта качества и его полного объема.

8.23. Протоколы дистрибуции серии/продукции должны быть легкодоступны для лица (лиц), ответственного(ых) за отзывы, и содержать достаточную информацию о дистрибуторах и непосредственно заказчиках, получивших продукцию (с указанием адреса, номеров телефона и/или факса, работающих круглосуточно, номеров серии и количества поставленной продукции), включая тех, что связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств.

8.24. В случае исследуемых лекарственных средств должны быть идентифицированы все места испытаний и указаны все страны назначения. В случае исследуемого лекарственного средства, на который было выдано торговую лицензию, производитель исследуемого лекарственного средства вместе со спонсором должны информировать собственника торговой лицензии о любом дефекте качества, что может быть связано с зарегистрированным лекарственным средством. Спонсор должен внедрить процедуру для быстрого декодирования закодированных лекарственных средств (при слепом испытании), если это необходимо для быстрого отзыва. Спонсор должен гарантировать, что процедура обеспечивает идентификацию закодированного лекарственного средства только до такой степени, до которой это является необходимым.

8.25. После консультации с заинтересованными компетентными уполномоченными органами следует решить, как далеко деятельность по отзыву должна распространяться на сеть дистрибуции, учитывая потенциальный риск для общественного здоровья и любые последствия, которые может иметь предложенная деятельность по отзыву. В ситуациях, когда для дефектной серии не может быть предложен отзыв вследствие истечения срока ее годности (например, для лекарственных средств с коротким сроком хранения), следует также проинформировать компетентные уполномоченные органы.

8.26. В случаях, когда продукция предназначена для отзыва, следует заранее проинформировать все заинтересованные компетентные уполномоченные органы. В случае очень серьезных проблем (то есть тех, которые могут серьезно повлиять на здоровье пациентов), может потребоваться быстрое принятие действий для уменьшения риска (такие, как отзыв продукции) до сообщения компетентным уполномоченным органам. Насколько это возможно, следует пытаться согласовать эти действия с заинтересованными компетентными уполномоченными органами до их выполнения.

8.27. Следует также рассмотреть, могут ли предлагаемые действия по отзыву повлиять на разные рынки по-разному; и если это так, то следует разработать и обсудить с заинтересованными компетентными уполномоченными органами соответствующие

специфические для каждого рынка действия для уменьшения риска. До принятия решения по отзыву, в качестве меры для уменьшения риска, следует рассмотреть риск недостатка лекарственного средства, который не имеет зарегистрированного альтернативного препарата, с учетом его терапевтического применения. Любые решения не выполнять действия для уменьшения риска, которые в противном случае были бы необходимы, должны быть предварительно согласованы с компетентным уполномоченным органом.

8.28. Отозванную продукцию следует идентифицировать и хранить отдельно в безопасной зоне в ожидании решения о дальнейших действиях с ней. Следует в установленном порядке расположить все отозванные серии и задокументировать их расположение. Обоснование любого решения относительно переработки отозванной продукции следует задокументировать и обсудить с соответствующим компетентным уполномоченным органом. Также в отношении любых переработанных серий, которые планируют для размещения на рынке, необходимо принять во внимание срок годности, который остался.

8.29. Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва до его завершения и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (баланс) между поставленным и возвращенным количествами соответствующих препаратов/серий.

8.30. Следует периодически оценивать эффективность мероприятий по отзывам, чтобы подтвердить их надежность и пригодность. Такие оценки должны охватывать как ситуации в пределах рабочего времени, так и ситуации вне рабочего времени; при проведении такой оценки следует уделить внимание выполнению инсценированных действий с отзывами. Такое оценивание необходимо задокументировать и обосновать.

8.31. В дополнение к отзыву существуют и другие потенциальные действия для снижения рисков, которые можно рассмотреть с целью управления рисками, вызванными дефектами качества. Такие действия могут включать информирование специалистов в области здравоохранения относительно использования серии, которая является потенциально дефектной. Такие действия следует рассматривать в каждом конкретном случае отдельно и обсуждать с соответствующими компетентными уполномоченными органами.

РАЗДЕЛ 9. САМОИНСПЕКЦИЯ

Принцип

С целью контроля соответствия принципам и выполнения правил GMP, а также предложения необходимых корректирующих мер следует проводить самоинспекции.

9.1. Помещения, оборудование, документацию, технологический процесс, контроль качества, дистрибуцию лекарственных средств, вопросы, касающиеся персонала, мероприятия по работе с рекламациями и по отзывам, а также деятельность по самоинспекциям необходимо регулярно исследовать в соответствии с заранее определенной программой для проверки их соответствия принципам обеспечения качества.

9.2. Самоинспекцию следует проводить независимо и подробно; ее должна(ы) осуществлять компетентное(ые) лицо (а), назначенное(ые) из числа сотрудников предприятия. При необходимости может быть проведен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

9.3. Проведение самоинспекций следует протоколировать. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций, и при необходимости предложения корректирующих мер. Также должны быть составлены официальные отчеты о действиях, проведенных в результате самоинспекций.

ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Принцип

К производству стерильной продукции предъявляют особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации, образования и производственной дисциплины работающего персонала. Особенно важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо тщательно соблюдать способы приготовления и методики, которые четко установлены и прошли валидацию. Никакая конечная стадия процесса или испытания готовой продукции не могут рассматриваться как единственный фактор, удостоверяющий стерильность или другие стороны качества.

Примечание. В данных правилах GMP не изложены детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и др. по количеству микроорганизмов и частиц. Справочную информацию можно получить из других документов, таких как стандарты EN/ISO.

Общие требования

1. Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: когда продукцию подвергают конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), и когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

3. Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируют в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции или обрабатываемых материалов.

Для соответствия требованиям в условиях «эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние – это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Эксплуатируемое» состояние – это условие, при котором система чистого

помещения и оборудование функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала

«Эксплуатируемое» состояние и «оснащенное» состояние должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Для производства стерильных лекарственных средств выделяют четыре класса:

класс А: Локальная зона для операций, которые представляют высокий риск для качества продукции, например: зоны дозирования, укупорки емкостей, вскрытия ампул и флаконов, смешивания в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются однонаправленным потоком воздуха на рабочем месте. Системы однонаправленного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с, что применимо к открытому рабочему пространству (месту) в чистой комнате. Поддержание однонаправленности должно быть доказанным и валидированным. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

класс В: Окружающая среда для зоны класса А в случае изготовления и наполнения в асептических условиях.

классы С и D: Чистые зоны для осуществления менее критических стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

4. Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует классифицировать в соответствии со стандартом EN ISO 14644-1. Установление класса следует четко размежевать с мониторингом окружающей среды при проведении процесса. Максимально допустимое количество частиц в воздухе для каждого класса приведено в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Класс	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха при размере частиц, равном или большем			
	Оснащенное состояние		Эксплуатируемое состояние	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормируется	не нормируется

5. Для подтверждения соответствия классу А минимальный объем пробы воздуха из одного места отбора должен составлять 1 м³. Класс А по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 4.8 в отношении установления пределов для частиц размером $\geq 5,0$ мкм. Класс В (в оснащенном состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу

ISO 5 в отношении частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащем и эксплуатируемом состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 7 и ISO 8 соответственно. Класс D (в оснащем состоянии) по классификации по количеству частиц в воздухе соответствует классу ISO 8. С целью установления класса в стандарте EN ISO 14644-1 изложена методология, которая устанавливает как минимальное количество мест для отбора проб, так и размер пробы с учетом пределов для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

6. Для установления класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткой трубкой для отбора пробы вследствие относительно высокого уровня осаждения частиц размером $\geq 5,0$ мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокINETические насадки для отбора проб.

7. Класс в эксплуатируемом состоянии может быть доказан во время обычной работы, моделирующей рабочие операции, или в ходе фасовки питательных сред, как того требует моделирование «наихудшего случая». В стандарте EN ISO 14644-2 представлена информация относительно испытаний для доказательства постоянного соответствия установленному классу чистоты.

Мониторинг чистых помещений и оборудования с чистым воздухом

8. Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует подвергать рутинному контролю во время работы, а контрольные точки размещать на основании официальных исследований по анализу риска и результатов, полученных во время установления класса помещения и/или оборудования с чистым воздухом.

9. Для зон класса А контроль частиц следует проводить все время на протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы) или радиологический риск. В таких случаях мониторинг во время рутинных операций по настройке оборудования следует осуществлять до появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. Зоны класса А следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога. Признано, что не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером $\geq 5,0$ мкм в месте фасовки при ведении технологического процесса вследствие образования частиц или капель из самой продукции.

10. Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, но при этом частота отбора проб может быть меньшей. Уровень системы контроля частиц должен быть определен эффективностью разделения между расположенными

рядом зонами класса А и В. Зоны класса В следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы изменения уровня контаминации и любые повреждения системы могли быть зафиксированы, а в случае выхода за предупреждающий предел могла быть поднята тревога.

11. Системы контроля воздуха относительно частиц должны состоять из независимых счетчиков частиц; из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к единому счетчику частиц; или объединять эти два подхода. Выбранные системы должны быть подходящими, учитывая размер частиц. Если применяются дистанционные системы отбора проб, следует уделить внимание длине трубки и радиусам любых загибов трубки с учетом потери частиц в этой трубке. При выборе системы контроля следует также учитывать любой риск со стороны материалов, которые используют во время производственных операций, например, живых организмов или радиофармацевтических препаратов.

12. Размер проб, которые отбирают с целью контроля при использовании автоматизированных систем, как правило, является функцией уровня отбора проб используемой системы. Нет необходимости, чтобы объем проб был таким же, как при официальном установлении класса чистых помещений или оборудования с чистым воздухом.

13. В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером ≥ 5.0 мкм имеет особое значение. Иногда показатели количества частиц размером ≥ 5.0 мкм могут быть ошибочными вследствие электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и т.д., но непрерывное или регулярное определение низких уровней является индикатором возможного случая контаминации и должно быть расследовано. Такие случаи могут свидетельствовать о начальном несоответствии системы кондиционирования и подготовки воздуха (HVAC), повреждении оборудования для наполнения или могут также указывать на несоблюдение правил во время установки машины или рутинной работы.

14. Допустимое количество частиц для оснащенного состояния должно достигаться после короткого периода уборки в течение 15-20 минут после завершения операций при отсутствии персонала.

15. Мониторинг зон класса С и D при проведении операций следует осуществлять в соответствии с принципами риск-менеджмента качества. Требования к предупредительной границе и пределам, которые требуют принятия мер, будут зависеть от характера выполняемых операций, но должен быть достигнут рекомендованный «период очистки».

16. Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные стандарты чистоты.

17. Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в таблице 1.2, а также в частях 28-35 данного приложения.

Таблица 1.2

Класс	<i>Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (см. части 28-30 данного приложения)</i>
A	Фасовка продукции, когда риск практически исключен
C	Приготовление растворов, когда риск практически исключен Фасовка продукции
D	Приготовление растворов и подготовка компонентов для последующей фасовки

Класс	<i>Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. части 31-35 данного приложения)</i>
A	Асептическое приготовление и фасовка
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами первичной упаковки после мойки

18. При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вред защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены при проведении обзора документации протокола серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После критических операций нужно проводить контроль поверхностей и персонала. Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводились технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

19. Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле чистых зон во время эксплуатации приведены в таблице 1.3.

Таблица 1.3

Класс	<i>Рекомендуемые пределы микробной контаминации (а)</i>			
	<i>В воздухе, КОЕ/м³</i>	<i>Седиментация на чашку диаметром</i>	<i>Контактные пластины</i>	<i>Отпечаток перчатки</i>

		<i>90 мм, КОЕ за 4 ч (b)</i>	<i>диаметром 55 мм, КОЕ/пластина</i>	<i>(5 пальцев), КОЕ/перчатка</i>
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-
Примечание: (a) Приведены средние значения. (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.				

20. По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: предупредительный предел и предел, требующий принятия мер. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если пределы превышены.

Изолирующая технология

21. Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробиологической контаминации из окружающей среды для продукции, производимой в асептических условиях.

Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из различных материалов, в большей или меньшей степени испытывают повреждения изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарными или двойными дверями до полностью герметизированных систем, включая стерилизацию.

22. Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. Как правило, пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для манипуляций с высоким риском, но при этом признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

23. Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства следует контролировать; производство в асептических условиях требует, по крайней мере, класс чистоты D.

24. Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические

факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

25. Необходимо постоянно проводить контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки / рукав.

Технология выдувания / дозирования / герметизации (BFS – Blow/fill/seal technology)

26. Устройства для выдувания / дозирования / герметизации (BFS) – это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного процесса из термопластичного гранулята формируют контейнеры (первичные упаковки), которые наполняют и герметизируют. Оборудование для технологии выдувания / дозирования / герметизации, используемое для производства в асептических условиях, с эффективным потоком воздуха класса А может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере класса С, при условии использования одежды для классов А/В. Окружающая среда в оснащённом состоянии должна соответствовать требованиям как по числу частиц, так и по количеству жизнеспособных микроорганизмов, а в эксплуатируемом состоянии – только по количеству жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувания / дозирования / герметизации, используемое в производстве продукции, которую подвергают конечной стерилизации (в окончательной первичной упаковке), должно быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса D.

27. Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особое внимание, по крайней мере, следующему:

- конструкции и квалификации оборудования,
- валидации и воспроизводимости процессов «очистки на месте» (*cleaning-in-place*) и «стерилизации на месте» (*sterilisation-in-place*),
- пространству чистой комнаты, которое является окружающей средой для размещенного там оборудования,
- обучению оператора и его одежде,
- вмешательству в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом дозирования.

Продукция, которую подвергают конечной стерилизации

28. Подготовку компонентов и изготовление большинства продукции необходимо осуществлять, по крайней мере, в окружающей среде класса D, для обеспечения достаточно низкого уровня риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящего для фильтрации и стерилизации. Если микробная

контаминация представляет особый риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, или ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, или технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях, приготовление следует осуществлять в окружающей среде класса С.

29. Дозирование продукции перед окончательной стерилизацией следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса С.

30. Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда операция дозирования происходит медленно, или контейнеры (первичные упаковки) имеют широкое горло, или находятся открытыми больше нескольких секунд перед герметизацией, наполнение следует осуществлять в зоне класса А с окружающим пространством, по крайней мере, класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса С.

Приготовление в асептических условиях

31. Работу с компонентами (*первичной упаковки и укупорки*) после мойки следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

32. Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей среде класса С; если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и изготовление продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

33. Проводить обработку и фасовку продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В.

34. Передачу (транспортировку) не окончательно закупоренных контейнеров (первичных упаковок) с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, или в герметичных передаточных боксах в окружающей среде класса В.

35. Изготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо проводить в рабочей зоне класса А, которая находится в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

Персонал

36. Необходимо, чтобы в чистых зонах присутствовало только минимальное количество необходимого персонала; это особенно важно при обработке в асептических условиях. Инспектирование и контроль, насколько возможно, следует осуществлять извне чистых зон.

37. Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен регулярно проходить обучение дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции. Такое обучение должно включать вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы и за ними должен быть установлен строгий надзор.

38. Персонал, который принимает участие в обработке материалов из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем производственном процессе, не должен входить в зоны производства стерильной продукции, если он не придерживается строгих и четко установленных процедур относительно входа.

39. Персонал должен выполнять строгие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных лекарственных средств, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья сотрудников. Действия, необходимые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

40. В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

41. Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

42. Необходимо, чтобы одежда и его качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

43. Описание необходимой одежды для каждого класса приведены ниже:

- класс D: волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

- класс С: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.
- класс А/В: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капель. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края брюк должны быть заправлены в бахилы, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

44. Повседневную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый рабочий в зоне класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой для каждой смены или, по крайней мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы нужно регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

45. Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, что впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы следует выполнять согласно письменным методикам. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

Помещения

46. В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять очищающие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

47. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть углублений, не поддающихся очистке, и должно быть меньше краев, которые выступают, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки; по этой же причине нежелательно использовать раздвижные двери.

48. Подвесные потолки должны быть герметизированы с целью предотвращения контаминации из пространства над ними.

49. Трубы, каналы и другие коммунальные сооружения должны быть установлены таким образом, чтобы не образовывались углубления и незакрытые отверстия, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

50. Запрещено располагать раковины и сливы в зонах класса А/В, где производство должно осуществляться в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или сливом должны быть воздушные пространства (*air breaks*). Сливы в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены трапами или водяными затворами для предотвращения обратного потока.

51. Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Комната для заключительного этапа переодевания в оснащённом состоянии должна быть того же класса чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные комнаты для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

52. Не могут быть открыты одновременно обе двери воздушного шлюза. Для предотвращения открывания в одно и то же время более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и/или звукового предупреждения.

53. Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление относительно окружающих зон с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Между смежными помещениями с различными классами чистоты должна быть разница в давлении 10-15 Па (руководящий норматив). Особое внимание следует уделять защите зоны наибольшего риска для качества продукции, то есть окружающей среде, непосредственному влиянию от которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются различные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых материалов, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов или бактериальных материалов, или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация технических средств и обработки воздуха, выходящего из чистой зоны.

54. Необходимо продемонстрировать, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации, например, что с воздушным потоком в зону наибольшего риска для качества продукции не поступают частицы, источниками которых является человек, операция, которая проводится, или машина.

55. Система предупреждения, которая оповещает о недостаточной подаче воздуха, должна быть в состоянии готовности. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы разности давления. Разницу давления следует регулярно протоколировать или документировать иным способом.

Оборудование

56. Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера, за исключением случаев, когда сама лента непрерывно стерилизуется (например, в туннеле для стерилизации).

57. Насколько это возможно, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены так, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонтные работы можно было проводить вне чистой зоны. Если нужна стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

58. Если обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны и необходимые требования чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

59. Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать таким образом, чтобы обеспечить надежную поставку воды соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать более проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70°C.

60. Все оборудование (такое, как стерилизаторы), системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные фильтры, системы обработки, образования, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; на их повторное введение в действие должно быть выдано разрешение.

Санитария

61. Санитарная обработка чистых зон имеет особенно важное значение. Зоны необходимо тщательно очищать в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития устойчивых штаммов необходимо осуществлять регулярный контроль.

62. Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков (за исключением тех растворов, которые стерилизуются). Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

63. Для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть применена фумигация чистых зон.

Обработка

64. На всех производственных стадиях, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

65. Лекарственные средства микробиологического происхождения не следует производить или фасовать в зонах, используемых для обработки других лекарственных средств; при этом вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или вытяжки из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

66. Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать испытание, моделирующее процесс, с использованием питательной среды (*фасовка питательных сред – media fill test – MFT*). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды к стерилизации.

67. Испытание, моделирующее процесс, должно наиболее полно имитировать рутинный производственный процесс в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производства, также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время нормального технологического процесса, а также в условиях «наихудшего случая» (*worst-case situations*).

68. Испытания, моделирующие процесс, при первичной валидации должны включать три последовательных удовлетворительных моделирующих испытания для каждой смены; затем их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого значительного изменения в системе HVAC, в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, испытания, моделирующие процесс, следует повторять дважды в год для каждой смены и процесса.

69. Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред, должно, как минимум, соответствовать размеру серии

продукции. Следует стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, однако следует применять такие нормы:

- если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;
- если наполняли от 5000 до 10000 единиц:
 - a) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторной фасовки питательных сред;
 - b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;
- если наполняли свыше 10000 единиц:
 - a) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования;
 - b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

70. При любом количестве единиц периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. Расследование значительных неудач должно включать исследование потенциального влияния на обеспечение стерильности серий, произведенных после последней успешной фасовки питательных сред.

71. Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не создавала рисков для технологических процессов.

72. Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также, при необходимости, на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых совершенных действий следует протоколировать.

73. В чистых зонах, особенно когда проводится обработка в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым, чтобы избежать избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды не должны создавать дискомфорта с учетом свойств одежды, которая используется.

74. Микробиологическая контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была установлена по результатам мониторинга.

75. В чистых зонах наличие контейнеров и материалов, которым присуще образование волокон, необходимо сводить к минимуму.

76. Там, где возможно, следует принимать меры, чтобы сводить к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

77. После окончания процесса очистки компонентов (первичных упаковок), контейнеров (емкостей) и оборудования с ними следует обращаться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

78. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также время между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальны и иметь ограничения во времени, которые соответствуют условиям хранения.

79. Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и утвержденных способов хранения.

80. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки (*bioburden*). Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполняемой в асептических условиях, так и продукции, которую подвергают конечной стерилизации. Если для лекарственных средств с финишной стерилизацией установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие, предусмотренные в графике, интервалы. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед розливом (фасовкой).

81. Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях, должны быть простерилизованы и переданы через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Необходимо, чтобы негорючие газы проходили через фильтры, которые задерживают микроорганизмы.

82. Эффективность любой новой процедуры должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

Стерилизация

83. Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не является фармакопейным (*не описан в действующих изданиях Европейской Фармакопеи или*

иной ведущей фармакопеи), или когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, должна быть выбрана термическая стерилизация. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и разрешению на производство.

84. Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через промежутки, установленные графиком, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Протоколы с результатами необходимо сохранять.

85. Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

86. Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы загрузки и провести их валидацию.

87. Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы необходимо хранить и использовать в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировать методами положительного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию из самих индикаторов.

88. Должны быть четкие способы дифференциации не простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждый поддон, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичной упаковки) должны быть четко маркированы с указанием названия материала, номера серии и обозначения простерилизован он или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости, могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания действительной стерильности серии.

89. Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять протоколы. Они должны быть одобрены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

Термическая стерилизация

90. Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время/температура с соответствующим делением шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую точность и четкость. Место расположения температурных зондов, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости

также проверено с помощью другого независимого температурного зонда, расположенного в том же месте.

91. Можно также использовать химические или биологические индикаторы, но они не могут заменять физические измерения.

92. Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы все загрузки во всем объеме достигли необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа загрузки, которая стерилизуется.

93. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни один негерметичный контейнер не будет разрешен для использования.

Влажный пар

94. Для контроля процесса стерилизации влажным паром необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролирующих приборов и записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и мониторинга они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Система управления и нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. В течение периода стерилизации показания независимого температурного зонда следует постоянно проверять по сравнению с показаниями самописной диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных сливами на дне камеры, также может быть необходимым регистрировать температуру в этом месте в течение всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

95. Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных контейнерах (первичных упаковках), должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при необходимой температуре в течение необходимого времени.

96. Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такое количество примесей, которое могло бы вызвать контаминацию продукции или оборудования.

Сухой жар

97. Применяемый процесс стерилизации сухим жаром должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

Стерилизация облучением (радиационная стерилизация)

98. Стерилизация облучением используется, главным образом, для стерилизации материалов и продукции, которые чувствительны к нагреванию. Много лекарственных средств и некоторых упаковочных материалов чувствительны к излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

99. Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей целесообразно использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную продукцией, которая стерилизуется. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать в течение короткого отрезка времени после окончания облучения.

100. Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

101. Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладок.

102. Процедуры обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствителен к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

103. Общая доза излучения должна быть дана в течение определенного короткого промежутка времени.

Стерилизация оксидом этилена

104. Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а

предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

105. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; необходимо предпринимать меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микробов в материал, такой как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

106. Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время следует привести в соответствие с противоположным требованием – свести к минимуму время перед стерилизацией.

107. Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть протокола серии.

108. Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот(и) протокол(ы) должен(ны) составлять часть протокола серии.

109. Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до определенного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке

110. Если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке (*final container*), то одна фильтрация не может рассматриваться как достаточный способ. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, следует отдавать предпочтение стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером поры 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (первичные упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

111. Вследствие того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой может быть целесообразна вторая фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту розлива (фасовки).

112. Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

113. Целость стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как испытание на возникновение точечных пузырьков (*bubble point test*), диффузионного потока (*diffusive flow test*) или испытания под давлением (*pressure hold test*). При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол серии. Целостность критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров необходимо подтверждать после использования. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

114. Один и тот же фильтр не следует использовать в течение более чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

115. Фильтр не должен влиять на продукцию вследствие удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

Окончание процесса производства стерильной продукции

116. Частично закупоренные флаконы с лиофилизированной продукцией следует обрабатывать в условиях класса А в течение всего времени пока не будет полностью вставлена пробка.

117. Контейнеры (первичные упаковки) должны быть закупорены соответствующими способами, прошедшими валидацию. Контейнеры, закрытые запаиванием, например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100% случаев необходимо испытывать на целостность. Образцы других первичных упаковок следует проверять на целостность в соответствии с соответствующими методиками.

118. Система укупорки контейнера в случае флаконов, заполняемых в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышечка не будет обжата на закупоренном пробкой флаконе, поэтому обжатие крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после укупорки пробкой.

119. Поскольку оборудование, используемое для обжата крышек на флаконах, может быть источником большого количества невидимых частиц, его следует располагать как отдельную позицию, оборудованную адекватной системой вытяжной вентиляции.

120. Обжата крышечек на флаконах можно осуществлять в асептических условиях с применением простерилизованных крышек или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. Если принят последний подход, флаконы должны быть защищены путем пребывания в условиях класса А, пока не покинут асептической зоны, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышечки.

121. Флаконы без пробок, или когда пробки смещены, следует удалить до обжата крышечек. Если при обжате крышечек необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для предотвращения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

122. Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжата крышечек может быть целесообразным использование барьеров, ограничивающих доступ, и изоляторов.

123. Контейнеры (первичные упаковки), закупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного промежутка времени.

124. Заполненные контейнеры (первичные упаковки) с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать поштучно на посторонние включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то его следует осуществлять при соответствующих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, которые осуществляют контроль, должны регулярно проходить проверку зрения при необходимости в очках; при выполнении такого вида контроля следует предоставлять частые перерывы. Если используются другие методы контроля, процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования необходимо периодически проверять. Результаты необходимо протоколировать.

Контроль качества

125. Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Нужно, чтобы это испытание прошло валидацию для каждой соответствующей продукции.

126. В тех случаях, когда выдача разрешения на выпуск санкционируется по параметрам, особое внимание должно быть уделено валидации и мониторингу всего производственного процесса.

127. Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативны для всей серии, особенно необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

- а) для продукции, дозирование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые осуществляли фасовку в начале и в конце изготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;
- б) для продукции, которая подверглась термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

Приложение 2

ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИХ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ (СУБСТАНЦИЙ) И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Термины и определения⁵³

Адъювант (*adjuvant*) – химическое или биологическое вещество, которое усиливает иммунный ответ против антигена.

Аллергоиды (*alergoids*) – аллергены, которые химически модифицированы, чтобы уменьшить реактивность IgE.

Антиген (*antigens*) – вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки тканей), способные вызывать специфические иммунные реакции.

Антитела (*antibody*) – белки, продуцируемые В-лимфоцитами, которые связываются со специфическими антигенами. В зависимости от метода продуцирования антитела можно разделить на следующие 2 основных типа:

моноклональные антитела (*monoclonal antibodies – Mab*) – однородная популяция антител, полученная из одного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантных ДНК, которые связаны с одним эпитопом;

поликлональные антитела (*polyclonal antibodies*) – антитела, полученные от ряда клонов лимфоцитов, продуцированных в организме человека или животных, в ответ на эпитопы большинства «чужеродных» молекул.

Банк клеток (*cell bank*) – включает следующие понятия:

⁵³ термины и их определения, которые применяются в данном приложении правил GMP

система банка клеток (*cell bank system*) – это система, посредством которой производят последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, происходящих из одного и того же главного банка клеток (характеризуется идентичностью клеточной линии и полным отсутствием контаминации). Для приготовления рабочего банка клеток используется определенное число контейнеров из главного банка клеток. Систему банка клеток валидируют относительно количества пассажей или числа удвоений популяции после более достижимого количества пассажей во время обычного технологического процесса;

главный банк клеток (*master cell bank – MCB*) - полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, которая обрабатывается вместе таким образом, чтобы обеспечить единообразие, и которая хранится таким способом, что обеспечивает стабильность. Обычно главный банк клеток хранят при температуре минус 70⁰С или ниже;

рабочий банк клеток (*working cell bank*) – культура клеток, происходящая из главного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур, используемых в технологическом процессе. Обычно рабочий банк клеток хранится при температуре минус 70⁰С или ниже.

Биологическое лекарственное средство (*biological medicinal product*) – лекарственное средство, содержащее действующее вещество, полученное или извлеченное из биологического источника (биологическое действующее вещество). Биологическое вещество – это вещество, которое продуцируется биологическим источником или экстрагируется из него. Для характеристики и определения качества биологического вещества необходима комбинация физико-химических и биологических испытаний, а так же оценка технологического процесса и его контроль.

К биологическим лекарственным средствам относятся:

иммунологические лекарственные средства;

лекарственные средства, полученные из человеческой крови или человеческой плазмы;

лекарственные средства прогрессивной терапии; (*advanced therapy medicinal products*)

лекарственные средства, полученные с помощью одного из следующих биотехнологических процессов:

- 1) технологии рекомбинантной ДНК;
- 2) контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки у прокариотов и эукариотов, включая трансформированные клетки млекопитающих;
- 3) методом гибридомы и моноклональных антител.

Биологические агенты (*biological agents*) – микроорганизмы, включая полученные способами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, как патогенные, так и непатогенные.

Вектор (*vector*) – агент трансмиссии, который передает генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы.

Вектор вирусный (*viral vector*) – вектор, полученный путем модификации вируса с помощью методов молекулярной биологии таким образом, чтобы сохранить некоторые, но не все, материнские гены вируса; если гены, ответственные за способность вируса к репликации, удалены, созданный вектор является неспособным к репликации.

Вспомогательное вещество (*excipient*) – любое вещество лекарственной формы за исключением действующего вещества.

Гаптен (*hapten*) – молекула с низкой молекулярной массой, которая сама не является антигеном, но становится им при конъюгации с «молекулой-носителем».

Ген (*gene*) – последовательность ДНК, кодирующая один белок или больше (белков).

Генетически модифицированный организм – ГМО (*genetically modified organism – GMO*) – организм, за исключением человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что не происходит естественным путем скрещивания и/или естественной рекомбинации.

Гибридома (*hybridoma*) – имortalizированная линия клеток (как правило, полученная путем слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками), которые производят желаемые (моноклональные) антитела.

Закрытая система (*closed system*) – система, когда в процессе производства субстанция (*drug substance*) или лекарственное средство не подвергается непосредственному влиянию окружающей среды помещения.

Зона (*area*) – специальный комплекс помещений внутри здания, который имеет общую систему обработки воздуха и связанный с производством какого-то одного или нескольких видов продукции.

Зооноз (*zoonosis*) – заболевания животных, которые могут передаваться человеку.

Изоляция (*containment*) – действия по изоляции биологического агента или другой сущности в пределах определенного пространства.

Использование в условиях изоляции (*contained use*) – любая деятельность, при которой микроорганизмы генетически модифицируют или при которой генетически модифицированные организмы культивируют, хранят, транспортируют, уничтожают, удаляют или используют каким-либо другим способом, и при которой принимают специальные меры изоляции для ограничения контакта с ними, а также для обеспечения высокого уровня безопасности для населения и окружающей среды.

Исходное сырье / Исходные материалы (*starting materials*) – все материалы, из которых производят или экстрагируют действующее вещество. Для биологических лекарственных средств исходные материалы означают любое вещество биологического происхождения, такое как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (в том числе кровь или плазма) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические конструкции клеток (клеточные субстраты, независимо от того, являются ли они рекомбинантными или нет, включая первичные клетки).

Клеточная культура (*cell culture*) – клетки, выделенные из многоклеточных организмов и растущие *in vitro*.

Микробная нагрузка / бионагрузка (*bioburden*) – уровень и вид микроорганизмов (нежелательный или допустимый), присутствующих в исходных материалах, питательных средах, биологических веществах, промежуточной продукции или лекарственных средствах. Если уровень и/или вид не соответствует требованиям спецификации, применяют термин «контаминация» («*contamination*»). Микробные нагрузки не следует считать контаминацией, если не превышены допустимые уровни содержания или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые.

Многоцелевые технические средства (*multi-product facility*) – технические средства, с помощью которых производят одновременно или используя принцип кампаний ряд разных биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, и в рамках которых комплекты оборудования могут быть либо специально предназначены для конкретных веществ или препаратов, либо не иметь такого специального назначения.

Монокультура / чистая культура (*monosepsis / axenic*) - единый организм в культуре, которая не контаминирована любым другим организмом.

Обратное прослеживание (*look-back*) – задокументированная процедура для отслеживания биологических лекарственных веществ или лекарственных средств, на которые может негативно повлиять использование или включение в них донорских материалов или материалов животного происхождения, если такие материалы неудовлетворительно прошли испытания при выпуске вследствие наличия контаминирующего(х) агента(ов), или если такие факты обнаруживаются относительно источника материала – животного или человека.

Ответственное лицо (*Responsible Person*) –

1. В каждой организации, осуществляющей обработку тканей, необходимо назначить ответственное лицо, которое должно отвечать, как минимум, следующим требованиям:
 - а) наличие диплома, сертификата или иного свидетельства наличия официальной квалификации в сфере медицины или биологии, присвоенной после окончания университетского курса обучения или курса, признанного эквивалентным;

- b) не менее двух лет опыта практической работы в соответствующих областях.
2. Ответственное лицо (RP) должно нести ответственность:
- a) за обеспечение того, что в организации, в которой это лицо является ответственным лицом (RP), донорские ткани и клетки, предназначенные для применения человеком, получают, контролируют, обрабатывают, хранят и осуществляют их дистрибуцию согласно требованиям правил GMP/GDP и действующего национального законодательства;
 - b) за предоставление в установленном порядке информации компетентному уполномоченному органу (органам);
 - c) за выполнение других требований национального законодательства в организации, осуществляющей обработку тканей.
3. Организации, осуществляющие обработку тканей, должны информировать компетентный уполномоченный орган (органы) об ответственном лице (RP) (фамилия, имя). В случае, если ответственное лицо заменено (временно или навсегда), организация, осуществляющая обработку тканей, должна немедленно информировать компетентный уполномоченный орган о новом ответственном лице и о дате, с которой оно начинает выполнять свои обязанности.

Перенос гена (*gene transfer*) – процесс переноса гена в клетки с помощью системы экспрессии, которая содержится в системе доставки и называется вектор; вектор может быть как вирусного, так и не вирусного происхождения. После переноса гена, генетически модифицированные клетки также называют трансформированными клетками.

Плазмида (*plasmid*) – плазмида – это элемент ДНК, обычно присутствующий в бактериальной клетке как кольцевая структура вне хромосомы клетки; он может быть модифицирован с помощью методов молекулярной биологии, выделен из бактериальной клетки и использован для передачи ее ДНК другой клетке.

Посевная культура (*seed lot*)

Система посевной культуры (*seed lot system*) – это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей. Для обычного производства рабочая посевная культура готовится из главной посевной культуры. Для того чтобы быть удовлетворительной по безопасности и эффективности, готовая продукция, полученная из рабочей посевной культуры, не должна подвергаться большему количеству пассажей из главной посевной культуры, чем вакцина, которая прошла клиническое изучение. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры протоколируют.

Главная посевная культура (*master seed lot – MSL*) – культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости за одну операцию таким образом, чтобы обеспечить единообразие, предотвратить контаминацию и

гарантировать стабильность. Жидкая главная посевная культура обычно хранится при температуре минус 70°C или ниже. Лиофилизированную главную посевную культуру хранят при известной температуре, которая обеспечивает стабильность.

Рабочая посевная культура (*working seed lot – WSL*) – культура микроорганизмов, происходящая из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру распределяют в емкости и хранят при условиях, определенных для главных посевных культур.

Преднамеренное высвобождение (*deliberate release*) – любое сознательное введение в окружающую среду генетически модифицированных организмов или комбинации генетически-модифицированных организмов, в отношении которых не приняты специальные меры изоляции для ограничения контакта с ними и для обеспечения высокого уровня безопасности для населения и окружающей среды.

Производство по принципу кампаний (*campaigned manufacture*) – последовательное производство ряда серий той же самой продукции за данный период времени при условии строгого соблюдения принятых мер контроля перед переходом на производство другой продукции. Разную продукцию не производят одновременно, но могут производить на том же оборудовании.

Промежуточная продукция (*intermediate product*) – частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие стадии производственного процесса до того, как оно станет нерасфасованным лекарственным средством (продукцией в форме in bulk).

Свободные от специфических патогенов (*specific pathogen free – SPF*) – используемые для производства или контроля качества биологических лекарственных средств материалы животного происхождения (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), полученные из групп (например, стаи или стада) животных, свободных от специфических патогенов. Такая стая или стадо – это группа животных, которые живут в совместной окружающей среде и имеют своих смотрителей, которые не контактируют с животными с не-SPF групп.

Соматические клетки (*somatic cells*) – клетки, из которых состоит тело человека или животного, за исключением репродуктивных клеток (зародышевой линии). Эти клетки могут быть аутологичными (от пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животных) соматическими живыми клетками, которые были обработаны или изменены *ex vivo* для введения людям с целью получения терапевтического, диагностического или профилактического эффекта.

Скаффолд (*scaffold*) – подложка (каркас), носитель или матрица, которые обеспечивают структуру или способствуют миграции, связыванию или транспорту клеток и/или биологически активных молекул.

Сырье (*raw materials*) – любые вещества, используемые для изготовления или экстракции действующего(их) вещества (веществ), но из которых это действующее вещество непосредственно не получают, например, реактивы, питательные среды,

эмбриональная телячья сыворотка, добавки и буферы, необходимые для хроматографии и т.д.

Трансгенный (*transgenic*) – организм, который содержит чужеродный ген в своей нормальной генетической структуре для экспрессии биологических фармацевтических материалов.

Уровень биологической безопасности (*biosafety level – BSL*) – условия изоляции, необходимые для безопасной работы с организмами различных классов опасности, начиная от BSL1 (самая низкая степень риска, которая вряд ли может привести к заболеванию человека) к BSL4 (высшая степень риска, которая приводит к тяжелым заболеваниям, которые могут распространяться и для которых не существует эффективных средств профилактики и лечения).

Фидерные (питательные) клетки (*feeder cells*) – клетки, используемые для совместного культивирования со стволовыми клетками, чтобы поддерживать их плюрипотентность. Для культуры эмбриональных стволовых клеток человека типичные фидерные слои включают мышинные эмбриональные фибробласты (*mouse embryonic fibroblast – MEFs*) или эмбриональные фибробласты человека, обработанные таким образом, чтобы они были не способны делиться.

Экзотический организм (*exotic organism*) – биологический агент в том случае, если заболевание, которое им вызывается, не существует в данной стране или географической зоне, либо это заболевание является объектом профилактических мер или программы ликвидации, осуществляемой в данной стране или географической зоне.

Ex vivo – процедуры, которые проводятся на тканях или клетках вне живого организма и возвращают в живой организм.

In vivo – процедуры, которые осуществляются в живых организмах.

Сфера применения

Способы, используемые при производстве биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, являются критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Поэтому действующие вещества и лекарственные средства могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из способа их производства. Данное приложение является руководством относительно всего ряда действующих веществ и лекарственных средств, определенных как биологические.

Данное приложение разделено на две основные части:

а) часть А содержит дополнительные правила производства биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, начиная от контроля посевных культур и банков клеток до конечных операций и проведение испытаний;

б) часть В содержит дополнительные правила для отдельных видов биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств.

Данное приложение, наряду с некоторыми другими приложениями к данным правилам GMP, предоставляет правила, дополняющие правила GMP и GMP API. Есть два аспекта относительно сферы применения этого приложения:

а) стадия производства – до того момента, пока биологические действующие вещества не являются стерильными, основным нормативным документом для них являются правила GMP API. Требования для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в правилах GMP;

б) вид продукции: настоящее приложение является руководством для всего ряда лекарственных средств, определенных как биологические.

Эти два аспекта представлены в таблице 2.1. Следует отметить, что эта таблица является только иллюстративной и не предназначена для описания точной сферы применения данного приложения. Следует понимать, что уровень требований правил GMP повышается по мере продвижения от начальных к более поздним стадиям производства биологических действующих веществ (так же, как и в соответствующей таблице правил GMP API), однако следует всегда придерживаться принципов правил GMP. Распространение сферы применения этого приложения на некоторые ранние стадии производства не предусматривает, что эти стадии будут подлежать регулярным проверкам со стороны Агентства по лекарственным средствам и медицинским изделиям.

Антибиотики не являются биологическими лекарственными средствами, однако на биологических стадиях их производства могут быть использованы требования данного приложения. Руководство для лекарственных средств, полученных из фракционированной человеческой крови или человеческой плазмы, приведено в приложении 14, а для нетрансгенных лекарственных средств растительного происхождения – в приложении 7 к данным правилам GMP.

В определенных случаях в отношении исходных материалов следует применять также другие положения законодательства Грузии:

а) для тканей и клеток, используемых для промышленного производства лекарственных средств: стандарты качества и безопасности для сбора, получения, испытания, обработки, консервирования, хранения и дистрибуции донорских тканей и клеток⁵⁴, а также в отношении определенных технических требований к сбору, получению и испытанию донорских тканей и клеток⁵⁵. Такие ткани и клетки становятся биологическими действующими веществами для некоторых видов биологических лекарственных средств (например, «инженерных»), к которым применяют требования правил GMP и другие требования законодательства Грузии относительно лекарственных средств;

⁵⁴ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС

⁵⁵ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2006/17/ЕС по реализации Директивы 2004/23/ЕС

b) для лекарственных средств прогрессивной терапии (ATMPs), в которых кровь или компоненты крови используют как исходные материалы: стандарты качества и безопасности в отношении сбора, испытания, обработки, хранения и дистрибуции донорской крови и компонентов крови⁵⁶, а также технические требования к выбору доноров, сбору и испытанию крови и компонентов крови⁵⁷;

с) производство и контроль генетически модифицированных организмов должны соответствовать требованиям законодательства Грузии. Для изолированного использования генетически модифицированных микроорганизмов следует обеспечить и поддерживать соответствующую изоляцию и принять другие защитные меры в отношении технических средств, где работают с любыми генетически модифицированными микроорганизмами⁵⁸. Для установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности должно быть получено соответствующее разрешение уполномоченных органов, если таковое предусмотрено законодательством Грузии, при этом также не должно быть никаких противоречий с требованиями данных правил GMP.

⁵⁶ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2002/98/ЕС

⁵⁷ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2001/83/ЕС и Директиве 2002/98/ЕС, которая ее дополняет

⁵⁸ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2009/41/ЕС

Таблица 2.1.

Наглядное руководство по производственной деятельности в рамках области применения приложения 2


Тип и источник материала	Пример продукции	Применение правил данного приложения к стадиям производства (выделено цветом)			
1. Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	Гепарины, инсулины, ферменты, белки, экстракты аллергенов, АТМРs, иммунные сыворотки	Сборы растений, органов, тканей или жидкостей ⁵⁹	Измельчение, смешивание и/или первичная переработка	Выделение и очистка	Изготовление, наполнение
2. Вирусы или бактерии / ферментация / культура клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного ⁶⁰ и рабочего банка клеток, главной и рабочей посевной культуры вирусов	Культура клеток и/или ферментация	Инактивация (при необходимости), выделение и очистка	Изготовление, наполнение
3. Биотехнология / ферментация / культура клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, продукция для генной терапии (вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банка клеток, главной и рабочей посевной культуры вирусов	Культура клеток и/или ферментация	Выделение, очистка, модификация	Изготовление, наполнение
4. Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологические лекарственные средства	Главный и рабочий трансгенный банк	Сбор, измельчение, смешивание и/или первичная обработка	Выделение, очистка, модификация	Изготовление, наполнение
5. Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор ⁶¹	Предварительная экстракция, выделение, очистка, модификация	Изготовление, наполнение

⁵⁹ См. раздел В1 для границ, в которых применяются принципы правил GMP⁶⁰ См. раздел «Система посевной культуры и банка клеток» для рамок, в которых применяются принципы правил GMP⁶¹ Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, может применяться Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения Good Agricultural and Collection Practice - EMEA/HMPC/246816/2005

6. Донорского происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей ⁶²	Смешивание и/или первичная обработка	Выделение и очистка	Изготовление, наполнение
7. Донорского или животного происхождения	Продукция для генной терапии: генетически модифицированные клетки	Сбор, получение им испытания исходных тканей / клеток ⁶³	Производство векторов ⁶⁴ , очистка клеток и обработка	Ex vivo генетическая модификация вне организма, создание главного и рабочего банка клеток и запаса клеток	Изготовление, наполнение

	Продукция для терапии соматическими клетками	Сбор, получение им испытания исходных тканей / клеток	Создание главного и рабочего банка клеток и запаса клеток	Выделение клеток, очистка культур, соединение с внеклеточными компонентами	Изготовление, наполнение
	Препараты тканной инженерии	Сбор, получение им испытания исходных тканей / клеток	Первичная обработка, выделение и очистка, создание главного и рабочего банка клеток и запаса клеток	Выделение клеток, очистка культур, соединение с внеклеточными компонентами	Изготовление, наполнение

Усиление требований GMP



⁶² Применяются принципы GMP, см. пояснительный текст в разделе «Область применения»

⁶³ Когда это вирусные векторы, основной контроль является таким же, как и при производстве вирусов (строка 2 таблицы 2.1)

⁶⁴ Человеческие ткани и клетки должны соответствовать требованиям Директивы 2004/23/ЕС

Принцип

Производство биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств имеет определенные специфические черты, вытекающие из природы продукции и типа процессов. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных средств требует некоторых особых мер предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, которые производят с использованием химических и физических технологий с высокой степенью постоянства, производство биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств связано с биологическими процессами и материалами, такими как культивирование клеток или экстракция веществ из живых организмов. Этим биологическим процессам присуща вариабельность, поэтому диапазон и характер сопутствующих продуктов меняется. Вследствие этого, принципы риск-менеджмента качества являются особенно важными для такого класса материалов и должны быть использованы для разработки стратегии контроля на всех этапах производства, чтобы минимизировать вариабельность и уменьшить возможность контаминации и перекрестной контаминации.

Поскольку материалы и условия обработки, используемые при процессах культивирования, предназначенные для создания условий для роста специфических клеток и микроорганизмов, это предоставляет возможность для роста посторонних контаминирующих микроорганизмов. Кроме того, многие продукты имеют ограниченную способность выдерживать большой набор методов очистки, особенно тех методов, которые предназначены для инактивации вирусов или удаление сторонней вирусной контаминации. Ключевыми факторами для минимизации случаев такой контаминации являются: планирование процессов, конструкция оборудования, технических средств, систем снабжения, а также условия подготовки и добавления буферов и реагентов, отбор проб и обучение операторов.

В спецификациях на продукцию (тех, которые содержатся в фармакопейных монографиях, регистрационном досье и досье исследуемого лекарственного средства) должно быть установлено, могут ли вещества на любой стадии иметь определенный уровень микробной нагрузки, или они должны быть стерильными. Производство также должно соответствовать другим характеристикам, изложенным в регистрационном досье и досье исследуемого лекарственного средства (например, число генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

Для биологических материалов, которые не могут быть стерилизованы (например, путем фильтрации), обработку следует проводить в асептических условиях, чтобы свести к минимуму внесение контаминантов. Если они существуют, то при валидации специфических методов производства (например, удаления или инактивации вирусов) следует руководствоваться соответствующими

нормативными документами ⁶⁵ . Значительно снизить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации может применение соответствующего контроля и мониторинга окружающей среды и использование (везде, где это возможно) систем «очистки и стерилизации на месте» наряду с использованием закрытых систем.

Контроль, как правило, связан с биологическими аналитическими методиками, которые более вариабельны, чем физико-химические испытания. Поэтому при производстве биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств особенно важной является надежность процесса производства, а контроль в процессе производства приобретает особое значение.

Биологические лекарственные средства, содержащие донорские ткани или клетки, такие как определенные лекарственные средства прогрессивной терапии, должны соответствовать установленным требованиям. В ЕС такие требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС и Директиве 2006/17/ЕС . В случае донорских тканей и клеток забор материалов и проведение испытаний следует проводить в соответствии с требованиями Директивы 2006/86/ЕС и приложений к ней в отношении требований прослеживаемости, уведомления о серьезных побочных реакциях и событиях и определения технических требований для кодирования, обработки, сохранения, хранения и распределения человеческих тканей и клеток и в соответствии с соответствующей системой качества, для которой стандарты и технические требования определены в данном приложении. Кроме того, в соответствии с требованиями Директивы 2006/86/ЕС до реализации Директивы 2004/23/ЕС для донорских тканей и клеток прослеживаемость применяют от донора (при условии сохранения конфиденциальности доноров) через стадии, осуществляемые в учреждении по забору/обработке тканей, и до учреждения, где препарат лекарственное средство. Биологические действующие вещества и биологические лекарственные средства должны соответствовать последней версии нормативного документа «*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*».

ЧАСТЬ А. ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Персонал

1. Персонал, включая сотрудников, проводящих очистку, техническое обслуживание или контроль качества, который работает в зонах, где производят биологические действующие вещества и биологические лекарственные средства и проводят их испытания, должен проходить обучение и периодическое повторное обучение, согласно специфике выполняемой работы и производимой продукции,

⁶⁵ в ЕС требования определены в руководстве CPMP/BWP/268/95 «*Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses*»

включая все специальные меры предосторожности для защиты продукции, персонала и окружающей среды.

2. Для безопасности продукции должно быть принято во внимание состояние здоровья персонала. Если необходимо, все работники, занятые в технологическом процессе, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (включая инспекции), должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами и должны проходить регулярные медицинские осмотры.

3. Сотрудники с любыми изменениями в состоянии здоровья, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукции, должны прекратить работу в производственной зоне. В производстве БЦЖ-вакцины и туберкулина могут быть задействованы только те сотрудники, которые тщательно контролируются путем регулярных проверок иммунологического статуса или рентгенографии грудной клетки. Мониторинг состояния здоровья персонала должно соответствовать риска; сотрудники, которые работают с опасными организмами, должны обращаться за медицинской помощью.

4. Если необходимо минимизировать возможность перекрестной контаминации, следует ограничивать и контролировать передвижения всего персонала (в том числе сотрудников отдела контроля качества, технического персонала и уборщиков) на основании принципов риск-менеджмента качества. Как правило, персонал из зон, где на него возможно воздействие живых микроорганизмов, генетически модифицированных организмов, токсинов или животных, не должен заходить в зоны, где работают с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими микроорганизмами. Если эти перемещения неизбежны, то должны быть приняты меры по контролю контаминации, основанные на принципах риск-менеджмента качества.

Помещения и оборудование

5. Как часть стратегии контроля, степень контроля окружающей среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать действующему веществу, промежуточной продукции или готовой продукции, а также этапу технологического процесса с учетом возможного уровня контаминации исходных материалов и риска для готовой продукции. Программу мониторинга окружающей среды следует дополнить методами по выявлению наличия специфических микроорганизмов (то есть, организм-хозяин, дрожжевые грибы, плесневые грибы, анаэробные микроорганизмы и тому подобное), если это определено процессом риск-менеджмента качества.

6. Классификация производственных и складских помещений, а также процессов и окружающей среды должна быть предназначена для предотвращения контаминации продукции посторонними веществами. Предотвращение загрязнения является более приемлемым, чем обнаружение и удаление, при этом

контаминация, вероятно, будет проявляться во время таких процессов, как ферментация и культивирование клеток. Если процессы не являются закрытыми, и вследствие этого существует влияние на продукт со стороны непосредственно окружающей среды помещения (например, во время добавления добавок, сред, буферов, газов, манипуляций в процессе производства лекарственных средств прогрессивной терапии), должны быть мероприятия контроля на месте, в том числе средства контроля систем снабжения и окружающей среды, основанные на принципах риск-менеджмента качества. При выборе последовательных классов чистоты окружающей среды и соответствующих способов контроля такие принципы риск-менеджмента качества должны учитывать принципы и правила, предъявляемые для стерильной продукции.

7. При работе с живыми клетками, которые являются устойчивыми в производственной среде, необходимо использовать специально предназначенные производственные зоны. Специально предназначенные производственные зоны следует использовать также для производства патогенных организмов (то есть, уровень биологической безопасности 3 или 4).

8. Производство различной продукции с использованием тех же технических средств может быть приемлемым при условии, что частью эффективной стратегии контроля для предотвращения перекрестной контаминации есть такие (или эквивалентные) условия и мероприятия:

- a) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инаktivации), обрабатываемых в рамках тех же технических средств;
- b) если производство осуществляется несколькими небольшими сериями с разных исходных материалов (например, клеточные лекарственные средства), то при разработке стратегии контроля при принятии решения относительно разрешения одновременного проведения работ следует принимать во внимание такие факторы, как состояние здоровья доноров и риск полной потери продукции от или для конкретных пациентов;
- c) следует предотвращать попадание живых организмов и спор со сторонних зон или оборудования с помощью выявления всех потенциальных путей перекрестной контаминации, использования компонентов однократного применения, а также инженерно-технических мероприятий, таких как закрытые системы;
- d) следует осуществлять меры контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции; такие меры контроля должны распространяться на систему нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC). Должна быть проведена валидация методов очистки и обеззараживания в отношении организмов и спор;
- e) если микроорганизмы являются устойчивыми в условиях производственной среды и существуют соответствующие методы, то во время производства и

после завершения очистки и обеззараживания в смежных зонах следует проводить специфический в отношении производимого микроорганизма мониторинг окружающей среды. В зонах, где работают с живыми и/или спорообразующими организмами, также следует уделить внимание рискам, связанным с использованием определенного контрольного оборудования (например, для контроля частиц в воздухе);

f) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы следует перемещать в пределах таких зон и удалять из них таким образом, чтобы избежать контаминации других зон, другой продукции и продукции на различных этапах производства (например, необходимо предотвратить контаминацию инактивированной продукции или анатоксинов неинактивированными продуктами);

g) производство по принципу кампаний.

9. Необходимость специально предназначенных технических средств для заключительных (второстепенных) операций (изготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от вышеуказанных факторов, а также от дополнительных факторов, таких как специальные условия для биологического лекарственного средства и характеристики другой продукции (в том числе любой небιологической продукции), производимой с помощью тех же технических средств. Для заключительных операций могут потребоваться другие мероприятия контроля в отношении последовательности внесения добавок, скорости перемешивания, контроля времени и температуры, ограничения воздействия света, а также процедур изоляции и очистки в случае утечки.

10. Мероприятия и процедуры, необходимые для изоляции (то есть, безопасности для окружающей среды и оператора) не должны противоречить тем, которые нужны для качества продукции.

11. Оборудование для обработки воздуха должно быть спроектировано, сконструировано и обслуживаться таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами; может быть необходимым специальное оборудование для зоны. Решение относительно использования систем обеспечения воздухом без рециркуляции следует принимать с учетом принципов риск-менеджмента качества.

12. Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с повышенным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов должно быть пониженное давление, которое применяется с целью изоляции. Если работы в асептических условиях с материалами, которые представляют особый риск (например, патогенные микроорганизмы), используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, то они должны находиться внутри чистой зоны соответствующего класса с повышенным давлением. Такие перепады давления следует четко определить и постоянно контролировать с соответствующим устройством аварийной сигнализации.

13. Оборудование, используемое для работы с живыми организмами и клетками (в том числе для отбора проб), должно быть сконструировано таким образом, чтобы предотвратить любую контаминацию во время работы.
14. Для предотвращения утечки биологических агентов в непосредственную рабочую окружающую среду необходимо надлежащим образом проектировать и периодически проверять первичную изоляцию.
15. Где это возможно, следует использовать системы «очистка на месте» (*clean in place*) и «обработка паром на месте» («стерилизация на месте») (*steam in place / sterilisation in place*). Клапаны на сосудах для ферментации должны быть такими, чтобы их можно было полностью стерилизовать паром.
16. Воздушные фильтры должны быть гидрофобными; планируемый срок их использования с периодической проверкой целостности должен быть валидированным с учетом соответствующих принципов управления рисками для качества.
17. Дренажные системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы стоки можно было эффективно нейтрализовать или обеззараживать для минимизации риска перекрестной контаминации. Чтобы свести к минимуму риск загрязнения окружающей среды в соответствии с риском, связанным с биологической опасностью отходов, следует придерживаться установленных регуляторных требований.
18. В связи с вариабельностью биологических лекарственных средств или процессов их производства во время технологического процесса может возникнуть необходимость отмерять или взвешивать соответствующее/критическое сырье (например, питательные среды и буферы). В таких случаях допускается хранение небольших запасов такого сырья в производственной зоне в течение определенного времени, определенного с учетом длительности производства серии или проведения кампании.

Животные

19. В производстве ряда биологических лекарственных средств используются много видов животных, которые по типу источника можно разделить на два основных вида:
 - a) живые животные (группы, стада, стаи) для производства: например, вакцин против полиомиелита (обезьяны), иммунных сывороток от змеиного яда и столбняка (лошади, овцы и козы), аллергенов (кошки), вакцин против бешенства (кролики, мыши и хомяки), трансгенных препаратов (козы, крупный рогатый скот);
 - b) ткани и клетки животных, изъятых посмертно и полученные от таких учреждений как бойни: например, ксеногенные клетки из тканей и клеток животных, фидерные (питательные) клетки для поддержки роста при производстве некоторых лекарственных средств прогрессивной терапии,

продукты бойни для получения ферментов, антикоагулянтов и гормонов (овцы и свиньи).

Кроме того, животные могут быть также использованы при контроле качества или при общих количественных определениях, например, пирогенности, или при количественных определениях специфической эффективности; при испытаниях вакцины против коклюша используют мышей, при испытаниях пирогенности – кролей, вакцины БЦЖ – морских свинок.

20. Помимо соблюдения нормативных требований по трансмиссивной губчатой энцефалопатии (TSE) в рамках текущей программы охраны здоровья протоколировать мониторинг относительно других посторонних агентов, имеющих отношение к делу (зоонозные заболевания, заболевания используемых животных). При создании таких программ необходимо получать консультации специалистов. В случаях наблюдения болезней у животных, которые являются источником / животных-доноров, следует провести исследование относительно их пригодности и пригодности животных, которые были в контакте с ними, для дальнейшего использования (в производстве, в качестве источников исходных материалов и сырья, для контроля качества и испытаний безопасности); решение необходимо задокументировать. Должна быть процедура обратного прослеживания, которая предоставляет информацию о процессе принятия решений в отношении срока годности биологического действующего вещества или биологического лекарственного средства, в состав которых были включены или для производства которых были использованы исходящие вещества или сырье животного происхождения. Такой процесс принятия решений должен включать повторные испытания архивных образцов из предыдущих отборов материалов от того же животного-донора (если возможно), чтобы установить последнюю порцию с отрицательным результатом относительно наличия заболевания. При изъятии таких животных из программы на определенные периоды следует документировать и учитывать период выведения терапевтических средств, используемых для лечения животных, которые являются источником / животных-доноров.

21. Особое внимание следует уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые являются источником / животных-доноров. Мероприятия должны охватывать источники поставки, технические средства, пастбища, процедуры биологической безопасности, режимы испытаний, контроль материалов подстилок и кормов. Особое значение это имеет для животных, свободных от специфических патогенов, в отношении которых следует соблюдать требования Европейской фармакопеи (*или других ведущих фармакопей*). Следует установить требования к содержанию других категорий животных и мониторинга их здоровья (например, здоровые стаи или стада).

22. Для продукции, изготовленной с помощью трансгенных животных, прослеживаемость должна распространяться на исходных животных, использованных для создания трансгенных животных.

23. Необходимо придерживаться требований к помещениям для животных, уходу за ними и карантину⁶⁶. Помещения для животных, используемых в производстве и контроле биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, должны быть отделены от зон производства и контроля.

24. Следует определить основные критерии для разных видов животных, которые необходимо контролировать и протоколировать. Они могут включать возраст, вес и состояние здоровья животных.

25. Чтобы предотвратить риск перепутываний и контролировать все выявленные опасности должна быть система идентификации в отношении животных, биологических агентов и проведенных испытаний.

Документация

26. Чтобы гарантировать соответствующий уровень контроля (в том числе микробиологической чистоты) исходных материалов и сырья, для них может потребоваться дополнительная документация относительно источника, происхождения, цепи дистрибуции, способа производства и применяемого контроля.

27. Для некоторых видов продукции может потребоваться специальное определение того, какие материалы представляют собой серию, особенно в случае соматических клеток, используемых для лекарственных средств прогрессивной терапии. В случае использования аутологичных клеток или клеток от донора, изготовленную продукцию следует рассматривать как серию.

28. В случае использования клеток человека или донорских тканей должна быть обеспечена полная прослеживаемость от исходных материалов и сырья, в том числе всех веществ, контактирующих с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения продукции на месте ее использования при условии сохранения конфиденциальности личных данных и информации о состоянии здоровья. Протоколы отслеживания следует хранить в течение 30 лет после окончания срока годности лекарственного средства. Особое внимание необходимо уделить отслеживанию лекарственных средств для использования в особых случаях, таких как клетки, полученные от донора. Если в процессе производства лекарственных средств как исходные материалы или сырье используются компоненты донорской крови, следует придерживаться действующих требований относительно прослеживаемости и сообщений о серьезных побочных реакциях и случаях⁶⁷. В случае лекарственных средств прогрессивной терапии требования прослеживаемости для клеток человека, включая гемопоэтические стволовые клетки, должны отвечать общепринятым принципам⁶⁸. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость, и срок хранения должны быть включены в

⁶⁶ в ЕС требования к помещениям для животных, уходу за ними и карантину установлены в Директиве 86/609/ЕС и в Директиве 2003/65/ЕС

⁶⁷ в ЕС требования установлены в Директиве 2002/98/ЕС и в Директиве 2005/61/ЕС

⁶⁸ в ЕС требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС и в Директиве 2006/86/ЕС

технические соглашения между сторонами, ответственными за такую деятельность.

Технологический процесс

29. Учитывая изменчивость, свойственную многим биологическим действующим веществам и биологическим лекарственным средствам, во время проведения обзоров качества продукции на разных этапах жизненного цикла, таких как разработка процесса, следует осуществлять пересмотр мероприятий по усилению надежности процесса и уменьшению его вариабельности и повышению воспроизводимости.

30. Поскольку условия культивирования, питательные среды и реактивы предназначены для того, чтобы способствовать росту клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами (чистыми культурами), в стратегии контроля особое внимание следует уделить обеспечению надежных мер по предупреждению или минимизации нежелательной микробной нагрузки (*bioburden*), а также связанных с этим загрязнений метаболитами и эндотоксинами. Для лекарственных средств прогрессивной терапии на основе клеток, которые часто производят малыми сериями в соответствии с установленными процедурами и требованиями, следует контролировать риск перекрестной контаминации между лекарственными средствами из клеток отдельных доноров с различным состоянием здоровья.

Исходные материалы и сырье

31. Источник, происхождение и пригодность биологических исходных материалов и сырья, например, криопротекторов, фидерных клеток, реактивов, питательных сред, буферов, сывороток, ферментов, цитокинов, факторов роста, должны быть четко определены. Если необходимые испытания занимают много времени, то допускается начать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний; с использованием принципов риск-менеджмента качества следует ясно понять и оценить риск использования потенциально несоответствующего материала и его возможное влияние на другие серии. В таких случаях выдача разрешения на выпуск готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов этих испытаний. Относительно идентификации всех исходных материалов следует соблюдать требования к определенной стадии производства. В отношении биологических лекарственных средств дополнительные правила можно найти в данных правилах GMP и в приложении 8 к ним, а относительно биологических действующих веществ – в правилах GMP API.

32. Следует оценить риск контаминации исходных материалов и сырья при их прохождении по всей цепи поставок, особое внимание уделяя трансмиссивной

губчатой энцефалопатии (TSE). Следует также уделить внимание материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (такими, как питательные среды, используемые в экспериментах с наполнением средами, а также масла, которые могут контактировать с продукцией).

33. Учитывая то, что риски, связанные с контаминацией, и соответствующие последствия для готовой продукции не зависят от стадии производства, разработка стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и других добавок должна базироваться на принципах и правилах, изложенных в соответствующих пунктах приложения к данным правилам GMP. Контроль, осуществляемый в отношении качества исходных материалов и сырья, а также производственного процесса в асептических условиях, приобретает все большее значение, особенно для клеточных лекарственных средств, когда, как правило, невозможна стерилизация на заключительной стадии и возможность удаления побочных продуктов микробного происхождения ограничена. Если в регистрационном досье или досье исследуемого лекарственного средства предусмотрен допустимый вид и уровень микробной нагрузки, например, на стадии получения действующего вещества, стратегия контроля должна предусматривать мероприятия, которые будут обеспечивать соответствие требованиям относительно заданных пределов микробной нагрузки.

34. Если необходима стерилизация исходных материалов и сырья, ее необходимо осуществлять, по возможности, термическим способом. При необходимости для инактивации биологических материалов также могут применяться и другие подходящие способы (например, облучение и фильтрация).

35. Для снижения микробной нагрузки, обусловленной получением живых тканей и клеток, может потребоваться использование других мер, таких как применение антибиотиков на ранних стадиях производства. Таких мероприятий следует избегать, но если это необходимо, их следует обосновать; антибиотики должны быть изъяты из производственного процесса на стадии, указанной в регистрационном досье или досье исследуемого лекарственного средства.

36. Если ткани или клетки человека используют в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств:

- a) их получение, сдача (донорами) и испытания должны происходить в соответствии с установленными требованиями⁶⁹. Необходимо, чтобы такие источники поставок имели соответствующие разрешения от национального(ых) компетентного(ых) уполномоченного(ых) органа (органов), согласно действующему законодательству Грузии, что должно быть проверено в рамках системы управления поставщиками материалов;
- b) в случае импорта клеток или тканей человека из других стран, они должны соответствовать установленным требованиям относительно качества и

⁶⁹ в ЕС требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС

безопасности ⁷⁰ . Следует придерживаться установленных требований ⁷¹ относительно прослеживаемости и сообщений о серьезных побочных реакциях и серьезных побочных эффектах;

- c) в некоторых случаях этапы процесса с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, могут проводиться в учреждении по обработке тканей, например, получение ранних линий клеток или банков до создания главного банка клеток (МСВ). Для таких этапов процесса необходимо наличие ответственного лица (RP)⁷²;
- d) до того, как ткани и клетки будут поставлены производителю лекарственного средства, ответственное лицо (RP) учреждения по обработке тканей должно разрешить их выпуск, после чего применяется обычный контроль исходного сырья для лекарственного средства. Результаты испытаний всех тканей / клеток, предоставляемые учреждением по обработке тканей, должны быть доступны производителю лекарственного средства. Таковую информацию следует использовать для соответствующих решений относительно разделения материалов и хранения. Если производство должно быть начато до получения результатов испытаний от учреждения по обработке тканей, ткани и клетки могут быть отправлены производителю лекарственного средства при условии наличия контроля для предотвращения перекрестной контаминации с тканями и клетками, которые уже были разрешены к выпуску ответственным лицом (RP) учреждения по обработке тканей;
- e) транспортировку тканей и клеток человека к производственному участку следует контролировать в соответствии с заключенным письменным контрактом (договором) между ответственными сторонами. На производственном участке должно быть документированное подтверждение относительно соблюдения специальных условий хранения и транспортировки;
- f) следует соблюдать требования по прослеживаемости, начиная с учреждения по обработке тканей до реципиента(ов), включая материалы, контактирующие с клетками или тканями, а также в обратном порядке;
- g) должно быть техническое соглашение между ответственными сторонами (например, производителем, учреждением по обработке тканей, спонсором, владельцем торговой лицензии), в котором определены задачи каждой из сторон, в том числе ответственного лица (RP) и уполномоченного лица (QP).

37. В отношении продуктов для генной терапии⁷³:

- a) для продуктов, содержащих вирусные векторы, исходными материалами являются компоненты, из которых получают вирусные векторы, то есть главная посевная культура вирусов или плазмиды для трансфекции упаковочных клеток, а также главный банк клеток (МСВ) линии упаковочных клеток;

⁷⁰ в ЕС требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС

⁷¹ в ЕС требования установлены в Директиве 2006/86/ЕС

⁷² в ЕС требования к данному ответственному лицу установлены в Директиве 2004/23/ЕС

⁷³ в ЕС более подробные требования установлены в части IV приложения I Директивы 2003/63/ЕС

- b) для продуктов, содержащих плазмиды, невирусные векторы и генетически модифицированные микроорганизмы (кроме вирусов и вирусных векторов), исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть, плазмиды, бактерии-носители и главный банк рекомбинантных микробных клеток;
- c) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также лекарственные средства из клеток человека или животного;
- d) начиная от системы банков для производства векторов или плазмид, используемых для переноса генов, следует применять принципы данных правил GMP.

38. Если в процессе производства как фидерные (питательные) клетки используют клетки человека или животных, должен быть надлежащий контроль относительно источника поставки, проведения испытаний, транспортировки и хранения⁷⁴.

Система посевных культур и банков клеток

39. Чтобы предотвратить изменение свойств, которое может быть результатом частых пересевов или многократных воспроизведений, изготовление биологических лекарственных веществ и биологических лекарственных средств, получаемых из микробных культур, клеточных культур или размножением в эмбрионах и животных, должно основываться на системе главной и рабочей посевных культур вирусов и/или банков клеток. Такая система может быть неприменима для всех видов лекарственных средств прогрессивной терапии.

40. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток, действующим биологическим веществом и готовой продукцией должно быть постоянным и соответствовать спецификациям, приведенным в регистрационном досье или досье на исследуемое лекарственное средство.

41. В рамках управления жизненным циклом продукции, создание посевных культур и банков клеток (в том числе главных и рабочих) следует осуществлять при соответствующих условиях. Такие условия должны включать должным образом контролируемую окружающую среду для защиты посевной культуры и банка клеток, а также персонала, который с ними работает. При создании посевной культуры и банка клеток, никакие другие живые организмы или инфицированные материалы (например, вирусы, клеточные линии или клеточные штаммы) не следует обрабатывать одновременно в той же зоне или тем же лицам. Для стадий, предшествующих созданию главной посевной культуры или главного банка клеток, когда можно применять только принципы данных правил GMP, должна быть доступной документация, обеспечивающая прослеживаемость, в том числе

⁷⁴ в ЕС требования установлены в Директиве 2004/23/ЕС

относительно используемых при разработке компонентов и с учетом их потенциального воздействия на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения) от начального получения до генетической разработки, если это применимо. Относительно вакцин следует соблюдать требования действующей общей монографии Европейской Фармакопеи 2005;153 «*Vaccines for human use*» или эквивалентные требования.

42. После создание главного и рабочего банков клеток, а также главной и рабочей посевных культур следует придерживаться процедур карантина и выдачи разрешения на выпуск. Такие процедуры должны включать адекватную характеристику и испытания на наличие контаминантов. Текущую пригодность банков и посевных культур для использования следует в дальнейшем доказать с помощью постоянства характеристик и качества последовательных серий продукции. Должны быть задокументированы доказательства стабильности и восстановления посевных культур и банков; протоколы следует хранить таким образом, чтобы можно было оценить тенденции.

43. Посевные культуры и банки клеток необходимо хранить и использовать таким образом, чтобы свести к минимуму риск их контаминации (например, хранить в герметичных контейнерах в паровой фазе жидкого азота) или изменений. Мероприятия по контролю при хранении различных посевных культур и/или клеток в той самой зоне или оборудовании должны препятствовать и предотвращать перепутыванию и предотвращать перекрестную контаминацию, учитывая инфицирующую природу материалов.

44. Лекарственные средства на основе клеток часто производят из запаса клеток, полученного путем ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главного и рабочего банков клеток количество производственных циклов с применением запаса клеток ограничено количеством полученных после экспансии аликвот и не распространяется на весь жизненный цикл лекарственного средства. Протокол валидации должен распространяться на изменение запасов клеток.

45. Контейнеры для хранения должны быть герметично закупорены и четко маркированы; их следует хранить при соответствующей температуре. Необходимо вести документированный учет запаса, который хранится. Следует постоянно протоколировать температуру хранения, а при использовании жидкого азота – контролировать его уровень. Отклонение от заданных пределов, а также предпринятые корректирующие и предупреждающие действия, необходимо протоколировать.

46. Запасы желательно разделить и поделенные запасы хранить в разных местах таким образом, чтобы свести к минимуму риск полной потери. Контроль в таких местах должен гарантировать соблюдение требований, изложенных в предыдущих пунктах.

47. Условия хранения и обработки запасов следует контролировать в соответствии с такими же процедурами и параметрами. Контейнеры, которые один

раз взяты из системы управления посевной культуры / банком клеток, не следует возвращать в запас.

Принципы работы

48. При управлении изменениями на периодической основе следует учитывать эффекты, в том числе суммарные эффекты изменений (например, внесенные в процесс), на качество, безопасность и эффективность готовой продукции.

49. Должны быть определены, валидированны и задокументированы критические параметры операций (процесса) или другие выходные параметры, влияющие на качество продукции; следует показать, что их поддерживают в пределах требований.

50. Стратегия контроля относительно внесения предметов и материалов в производственные зоны должна быть основана на принципах риск-менеджмента качества. При ведении процессов в асептических условиях внесение термостойких предметов и материалов в чистую зону или чистую/изолированную зону желательно осуществлять через двусторонний автоклав или печь. Термолабильные предметы и материалы следует вносить через воздушный шлюз с блокировкой дверей, где они должны пройти эффективные процедуры санитарной обработки поверхности. Допускается стерилизация предметов и материалов в других местах при условии, что их упаковка содержит количество слоев, которая соответствует числу стадий для поступления в чистую зону, и что их вносят через шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхности.

51. Необходимо доказать способность питательных сред обеспечивать рост, чтобы продемонстрировать их пригодность для предполагаемого применения. Если возможно, среды следует стерилизовать на месте. Везде, где это возможно, следует применять стерилизующие фильтры, установленные на линиях для рутинного добавления в ферментеры газов, сред, кислот или щелочей, веществ-пенегасителей и другие.

52. Добавление материалов или культур в ферментеры или другие сосуды, а также отбор проб необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях, чтобы избежать контаминации. Следует убедиться, что во время добавления или отбора проб сосуды соединены правильно.

53. Может быть необходимым непрерывный мониторинг некоторых производственных процессов (например, ферментации); данные такого мониторинга должны составлять часть протокола серии. В случае непрерывного культивирования следует уделить особое внимание требованиям контроля качества, вытекающим из данного способа производства.

54. Центрифугирование и смешивание продукции может приводить к образованию аэрозолей, поэтому необходимо проводить такие работы в условиях изоляции, чтобы свести к минимуму перекрестную контаминацию.

55. Аварийные разливы, особенно живых организмов, следует ликвидировать быстро и безопасно. Для каждого организма или группы организмов должны быть валидированные мероприятия по деконтаминации. Если используют разные штаммы одного вида бактерий или очень похожие вирусы, валидацию процесса деконтаминации можно провести в отношении одного репрезентативного штамма при условии, что нет оснований считать, что они могут существенно отличаться по устойчивости к обеззараживающему (и) агенту (ам).

56. Используемые во время производства или контроля материалы (в том числе документы на бумажном носителе) в случае их очевидной контаминации, например, в результате разливов или образования аэрозолей, или в случае использования потенциально опасных организмов, должны пройти адекватную дезинфекцию, или информацию следует передать другими способами.

57. Если инактивацию вирусов или процесс удаления осуществляют во время производства, должны быть приняты меры во избежание риска повторной контаминации обработанной продукции со стороны еще необработанной продукции.

58. Для продуктов, которые инактивируют путем добавления реагентов (например, микроорганизмы в ходе производства вакцин), процесс должен обеспечивать полную инактивацию живых организмов. В дополнение к тщательному смешиванию культуры и инактивирующего реагента следует уделить внимание обработке всех поверхностей, контактирующих с продукцией, которая содержит живую культуру и, при необходимости, передать продукцию в другую емкость.

59. Для хроматографии используют различные виды оборудования. Следует применять принципы риск-менеджмента качества для разработки стратегии контроля матриц, помещений и соответствующего оборудования в случае производства по принципу кампаний, а также в случае единой окружающей среды для производства различных лекарственных средств. Повторное использование тех же матриц на различных стадиях технологического процесса не допустимо. Должны быть установлены критерии приемлемости, условия использования, методы регенерации, срок использования и методы санитарной обработки или стерилизации колонок.

60. Если используют облученное оборудование и материалы следует учитывать требования приложения 12 к данным правилам GMP.

61. Если готовые продукты или промежуточная продукция представляют особый риск, должна быть система гарантии сохранности и укупорки контейнеров после наполнения, а также процедуры ликвидации любых разливов или высыпания. Операции наполнения и укупорки необходимо осуществлять в соответствии с процедурами, которые обеспечивают любые специально установленные для продукции пределы, например, в отношении времени и/или температуры.

62. Работы с флаконами, содержащими живые биологические агенты, следует осуществлять таким образом, чтобы избежать контаминации другой продукции

или выхода живых агентов в рабочую среду или окружающую среду. При управлении такими рисками следует учитывать жизнеспособность этих организмов и их биологическую классификацию.

63. Следует проявлять осторожность в подготовке, печати, хранении и применении этикеток на первичной и вторичной упаковке, включая любой специальный текст относительно лекарственного средства для конкретного пациента или указания относительно генно-инженерного происхождения содержимого. В случае лекарственных средств прогрессивной терапии для аутологичного использования на вторичной (внешней) упаковке или, при его отсутствии, на первичной упаковке должна содержаться информация по идентификации пациента и указание «только для аутологичного использования»⁷⁵.

64. Следует подтвердить устойчивость этикетки к ультра-низким температурам хранения, если такие температуры используют.

65. Если информация относительно состояния здоровья донора (человека или животного), которая имеет значение для качества продукции, становится доступной только после поставки, это должно быть учтено в процедурах отзыва.

Контроль качества

66. Контроль в процессе производства играет более важную роль в обеспечении постоянства качества биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, чем в производстве традиционных лекарственных средств. Чтобы контролировать в процессе производства те условия, которые являются важными для качества готовой продукции, следует проводить испытания на соответствующих стадиях технологического процесса.

67. Если промежуточную продукцию можно сохранять в течение длительного времени (дни, недели или дольше), следует рассмотреть вопрос о включении в программы текущего изучения стабильности тех серий готовой продукции, которые изготовлены из сырья с максимальным периодом удерживания в процессе производства.

68. Определенные виды клеток (например, аутологичные клетки, используемые для лекарственных средств прогрессивной терапии) могут быть доступны в ограниченных количествах, поэтому, если это разрешено в соответствии с регистрационным досье, может быть разработана и задокументирована модифицированная стратегия проведения испытаний и хранения архивных образцов.

69. Для лекарственных средств прогрессивной терапии на основе клеток испытания на стерильность следует проводить с применением свободных от антибиотиков культур клеток или банков клеток, чтобы доказать отсутствие

⁷⁵ в ЕС такое требование установлено в статье 11 Постановления № 1394/2007 «*Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004*»

бактериальной и грибковой контаминации, а также обеспечить возможность выявления организмов, требовательных к питательным средам (если необходимо).

70. В отношении биологических лекарственных средств с коротким сроком хранения (период в 14 дней или меньше), для которых необходима сертификация серии до завершения всех испытаний по контролю качества готовой продукции (например, испытаний на стерильность), должна быть разработана соответствующая стратегия контроля. Такие меры контроля должны основываться на глубоком понимании характеристик продукции и параметров процесса и учитывать контроль и характеристики исходных материалов и сырья. Очень важным является точное и подробное описание всей процедуры выдачи разрешения на выпуск, в том числе в отношении ответственности различных сотрудников, участвующих в оценке технологического процесса и результатов аналитических испытаний. Следует проводить непрерывную оценку эффективности системы управления качеством; соответствующие протоколы необходимо хранить таким образом, чтобы можно было оценить тенденции. Если испытания готовой продукции невозможны вследствие короткого срока ее хранения, следует применять альтернативные методы получения эквивалентных данных, которые позволят провести предварительную сертификацию (например, быстрые микробиологические методы). Процедура сертификации серии и выдачи разрешения на выпуск может осуществляться в два этапа (или более):

- a) оценка уполномоченным(ыми) лицом(ами) (QP) протоколов производства серии, и результатов мониторинга окружающей среды (при наличии), технологического процесса, всех отклонений от обычных процедур и имеющихся результатов аналитических испытаний для рассмотрения в рамках подготовки к предварительной сертификации со стороны уполномоченного лица (QP);
- b) оценка аналитических испытаний готовой продукции и наличие другой информации для окончательной сертификации со стороны уполномоченного лица (QP).

Должна быть процедура, которая описывает (регламентирует) необходимые мероприятия (в том числе, связанные с клиническим персоналом) в случае получения результатов испытаний, не отвечающих требованиям спецификации. Такие случаи следует полностью расследовать; должны быть приняты и задокументированы соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, чтобы не допустить повторения таких случаев.

Часть В. Специфические требования в отношении отдельных групп биологических лекарственных средств

В1. Лекарственные средства животного происхождения

Эти правила распространяются на материалы животного происхождения, включающие материалы из бойни. Поскольку цепи поставок могут быть длинными

и сложными, следует применять контроль, основанный на принципах риск-менеджмента качества, а также следовать требованиям монографий Европейской Фармакопеи (или иной ведущей фармакопеи), включая специальные испытания на определенных стадиях процесса. Должна быть документация, подтверждающая прослеживаемость цепи поставок, которая определяет роль каждого участника в цепи поставок и содержит достаточно подробную и актуальную схему процесса снабжения.

1. Должны быть программы мониторинга заболеваний животных, влияющих на здоровье человека. При оценке рисков и смягчающих обстоятельств производители (организации) должны принимать во внимание сообщения из надежных источников о распространении заболевания в стране. К таким организациям относится Всемирная организация по охране здоровья животных (Международное бюро по эпизоотии – OIE). Эти данные следует дополнять информацией из программы (программ) мониторинга и контроля здоровья животных на национальном и региональном (местном) уровнях; информация последнего уровня должна охватывать источники снабжения (например, ферма или пастбище), из которых получают животных, а также контрольные меры во время транспортировки до бойни.
2. Если источником получения животных тканей является бойни, должно быть показано, что они работают по стандартам, эквивалентными тем, которые применяют в ЕС. Следует принять во внимание доклады от таких организаций, как Продовольственная и ветеринарная служба (Food and Veterinary Office), которые проверяют соблюдение требований относительно качества и безопасности пищевых продуктов, ветеринарных и фитосанитарных норм законодательства в рамках ЕС и в третьих странах, экспортирующих в ЕС.
3. Мероприятия контроля исходных материалов или сырья в таких учреждениях как бойни должны включать соответствующие элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня обучения операторов, отслеживания материалов, контроля и стабильности. Эти мероприятия могут быть изложены в других документах, кроме как в правилах GMP, но должно быть показано, что они обеспечивают эквивалентный уровень контроля.
4. На протяжении всей цепи производства и поставки должны быть меры контроля исходных материалов или сырья, предотвращающие вмешательства, которые могут повлиять на качество материалов, или, по крайней мере, позволяют выявить случаи такого вмешательства. Это распространяется на перемещение материалов между участками первоначального сбора, частичной и окончательной очистки, участками хранения, центрами накопления, размещения и нахождения у брокеров. Подробную информацию о таких мероприятиях следует документировать в рамках системы отслеживания, а любые нарушения необходимо протоколировать, расследовать и принимать меры.

5. Следует осуществлять регулярные аудиты поставщиков исходных материалов или сырья, чтобы проверить соответствие контроля материалов на различных стадиях производства. Тщательность исследования спорных вопросов должна соответствовать их значимости; вся документация должна быть доступной. Также должны быть системы, которые обеспечивают осуществление эффективных корректирующих и предупреждающих действий.
6. Клетки, ткани и органы, предназначенные для изготовления ксеногенных лекарственных средств для клеточной терапии, следует получать только от тех животных, которых разводят в неволе (в защищенных учреждениях) специально для таких целей; ни при каких обстоятельствах не следует использовать клетки, ткани и органы диких зверей или полученные на бойнях. Также не следует использовать ткани животных-основателей. Необходимо контролировать и документировать состояние здоровья животных.
7. Относительно ксеногенных лекарственных средств для клеточной терапии следует придерживаться соответствующих требований в отношении получения и испытания клеток животных⁷⁶.

B2. Лекарственные средства аллергенов

Материалы (сыре) могут быть изготовлены путем экстракции из природных источников или произведенные по технологии рекомбинантной ДНК.

1. Исходные материалы (сырье) должны быть описаны достаточно детально, чтобы обеспечить постоянство (стабильность) их поставки, например, общее и научное название, происхождение, границы контаминации, метод сбора. Сырье животного происхождения следует получать от здоровых источников. Должен быть надлежащий контроль биологической безопасности для групп (например, клещей, животных), которые используют для экстрагирования аллергенов. Лекарственные средства аллергенов следует хранить при определенных условиях, чтобы свести к минимуму ухудшение качества.
2. Стадии технологического процесса, включая предварительную (первичную) обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть подробно описаны и валидированы.
3. Для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, алергоиды, конъюгаты) должны быть описаны процессы модификации. В ходе производственного процесса следует идентифицировать и контролировать промежуточную продукцию.
4. Смеси экстрактов аллергенов должны быть изготовлены из отдельных экстрактов, полученных из одних исходных материалов. Каждый отдельный экстракт следует рассматривать как одно действующее вещество.

⁷⁶ в ЕС указанные требования приведены в руководстве EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009 «Guideline on xenogenic cellbased medicinal products»

В3. Иммунные сыворотки животного происхождения

1. Особое внимание следует уделить контролю антигенов биологического происхождения, чтобы обеспечить их качество, постоянство и отсутствие посторонних агентов. Подготовку материалов, используемых для иммунизации животных-источников (например, антигены, носители гаптенов, адъюванты, стабилизаторы), а также хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с письменно прописанными процедурами.
2. Сроки иммунизации, испытание крови и сбора крови должны соответствовать графикам времени, утвержденным в досье исследуемого лекарственного средства или регистрационном досье.
3. Производственные условия для получения фрагментов антител (например, Fab или $F(ab')_2$) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если такие ферменты состоят из нескольких компонентов, должно быть обеспечено их постоянство.

В4. Вакцины

1. Если используют яйца, следует обеспечить удовлетворительное состояние здоровья птиц во всех стадах-источниках, используемых для получения яиц (независимо от того, это свободные от специфических патогенов стаи, или здоровые стаи).
2. Должна быть валидирована сохранность контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, а также сроки содержания.
3. В зонах, где есть живые биологические агенты, не следует открывать емкости, содержащие инактивированные продукты, или отбирать из них пробы.
4. Последовательность добавления активных ингредиентов, адъювантов и вспомогательных веществ в ходе выработки промежуточной или готовой продукции должно соответствовать спецификациям.
5. Если в производстве или при проведении испытаний будут использовать организмы с более высоким уровнем биологической опасности (например, пандемические штаммы для вакцин), должны быть обеспечены соответствующие меры изоляции. Утверждения таких мер следует получить от соответствующего национального(ых) компетентного(ных) уполномоченного(ых) органа(ов); документы относительно утверждения должны быть доступны для проверки.

В5. Рекомбинантные лекарственные средства

1. Условия процесса во время роста клеток, экспрессии белка и очистки следует поддерживать в пределах валидированных параметров для обеспечения постоянства продукции с определенными пределами примесей, уровень которых может быть снижен до приемлемого в рамках возможностей процесса. В зависимости от вида клеток, используемых в производстве, может потребоваться усиление мер для обеспечения отсутствия вирусов. Для производства, связанного с несколькими сборами клеток, период непрерывного культивирования должен быть в заданных пределах.
2. Процессы очистки для удаления нежелательных белков клеток-хозяина, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей следует осуществлять в рамках определенных валидированных границ.

В6. Лекарственные средства моноклональных антител

1. Моноклональные антитела могут быть изготовлены из мышинных гибридом, гибридом человека или по технологии рекомбинантной ДНК. Чтобы гарантировать безопасность и качество продукции должны быть соответствующие меры контроля в отношении различных источников клеток (в том числе фидерных клеток, если их используют) и материалов, используемых для создания гибридом / клеточной линии. Следует проверить, что эти мероприятия осуществляют в утвержденных пределах. Особое внимание следует уделить отсутствию вирусов. Следует отметить, что для доказательства пригодности могут быть приемлемы данные о продукции, полученной на той же производственной технологической основе.
2. Следует проверять, что критерии, которые подлежат мониторингу в конце технологического цикла, а также для завершенных ранее циклов производства в рамках утвержденных границ.
3. Производственные условия для получения фрагментов антител (например, Fab, F(ab')₂, scFv) и любые дальнейшие модификации (например, введение радиоактивной метки, конъюгация, химическая связь) должны соответствовать утвержденным параметрам.

В7. Лекарственные средства, полученные из трансгенных животных

Постоянство исходного материала из трансгенных источников, вероятно, будет более проблематичным, чем это обычно бывает в отношении нетрансгенных источников для биотехнологии. Поэтому существуют повышенные требования доказательства постоянства продукции от серии к серии во всех отношениях.

1. Для производства биологических лекарственных средств могут быть использованы различные виды животных, которые могут быть источником жидкостей организма (например, молока) с целью их сбора и очистки. Животные должны быть четко и однозначно идентифицированы; должны

быть меры относительно обратного прослеживания в случае потери первичного маркера.

2. Условия для содержания и ухода за животными должны быть определены таким образом, чтобы свести к минимуму воздействие на животных патогенных агентов и возбудителей зоонозных инфекций. Должны быть предусмотрены соответствующие меры по защите окружающей среды. Следует разработать программу мониторинга здоровья; все результаты необходимо документировать, а любой инцидент расследовать и определять его влияние на возможность дальнейшего использования животного, а также на предыдущие серии продукции. Следует уделять внимание тому, чтобы любые терапевтические средства, используемые для лечения животных, не контаминировали продукцию.
3. Должна быть задокументирована генеалогия от животных-основателей до животных, используемых в производстве. Поскольку трансгенная линия должна быть выведена из одного генетического животного-основателя, материалы из разных трансгенных линий не должны смешиваться.
4. Условия, при которых собирают продукт, должны соответствовать изложенным в регистрационном досье или досье исследуемого лекарственного средства. Необходимо придерживаться графика сбора и условий, при которых животные могут быть изъяты из производства в соответствие с утвержденными процедурами и допустимыми границами.

В8. Лекарственные средства, полученные из трансгенных растений

Постоянство исходного материала из трансгенных источников, вероятно, будет более проблематичной, чем это обычно бывает в отношении нетрансгенных источников для биотехнологии. Поэтому, существуют повышенные требования по доказательству постоянства продукции от серии к серии во всех отношениях.

1. Для предотвращения контаминации главного и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры. Следует контролировать стабильность гена в пределах определенного количества генераций.
2. Растения должны быть четко и однозначно идентифицированы; для обеспечения постоянства между культурами следует через определенные промежутки времени в течение периода культивирования проверять наличие ключевых характеристик растения, в том числе состояние здоровья.
3. Везде, где это возможно, следует предусмотреть меры безопасности для защиты культур, чтобы свести к минимуму влияние контаминации со стороны микробиологических агентов, а также перекрестной контаминации со сторонними растениями. Должны быть мероприятия по предупреждению контаминации такими материалами как пестициды и удобрения. Следует

разработать программу мониторинга здоровья; все результаты необходимо документировать, а любой инцидент расследовать и определять его влияние на возможность дальнейшего использования культуры в программе производства.

4. Должны быть определены условия, при которых растения могут быть изъяты из технологического процесса. Для материалов следует установить границы приемлемости (например, в отношении белков хозяина), от которых может зависеть процесс очистки. Следует убедиться, что результаты находятся в рамках утвержденных границ.
5. От времени посадки, в течение выращивания до сбора урожая и временного хранения собранных материалов следует документировать условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на показатели качества и выход рекомбинантного белка⁷⁷.

В9. Лекарственные средства генной терапии

Лекарственное средство генной терапии ⁷⁸ – это лекарственное средство, полученное с помощью комплекса производственных процессов, направленных на перенос (*in vivo* или *ex vivo*) предназначенного для профилактики, диагностики или терапии генов (то есть части нуклеиновой кислоты) в клетки человека/животного и его последующую экспрессию *in vivo*. Перенос генов связан с системой экспрессии, содержащейся в системе доставки, и называется вектор, который может быть как вирусного, так и не вирусного происхождения. Вектор может быть включен в клетки человека или животного.

Есть несколько видов лекарственных средств генной терапии (лекарственные средства для генной терапии, содержащие рекомбинантные последовательности нуклеиновых кислот(ы) или генетически модифицированный(ые) организм(ы) или вирус(ы), а также лекарственные средства генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки); на них распространяются правила, изложенные в этом разделе. В отношении лекарственных средств генной терапии на основе клеток могут быть применимы некоторые положения раздела В10 части В данного приложения.

⁷⁷ при определении таких критериев следует учитывать принципы, изложенные в Руководстве ЕМЕА/НМРС/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin»

⁷⁸ В Законе Грузии «О лекарственных средствах» приведен эквивалентный термин:

«Лекарственное средство генной терапии – это биологическое лекарственное средство:

- а) которое используется или вводится человеку для регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности и действующее вещество которого содержит или состоит из рекомбинантной нуклеиновой кислоты;
- б) терапевтическое, профилактическое или диагностическое действие которого связано непосредственно с последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую оно содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности»

1. Поскольку клетки, которые используются в производстве лекарственных средств генной терапии, получают или от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует потенциальный риск контаминации посторонними агентами. Особое внимание следует уделять отделению аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров. Надежность мероприятий контроля и испытаний для таких исходных материалов, криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов должна быть основана на принципах управления рисками для качества и соответствовать регистрационному досье или досье исследуемого лекарственного средства. Получение клеточных линий, используемой для производства вирусных векторов, а также меры в отношении их контроля и испытаний также должны быть основаны на принципах риск-менеджмента качества. В соответствующих случаях следует использовать системы посевных культур вирусов или банков клеток.
2. Такие факторы, как характер генетического материала, вид вектора (вирусный или невирусный) и тип клеток обуславливают ряд потенциальных примесей, посторонних агентов и возможность перекрестного загрязнения, что следует учитывать в рамках разработки общей стратегии минимизации рисков. Эту стратегию необходимо использовать как основу для разработки процесса, проектирования производственных и складских помещений и оборудования, разработки процедур уборки и обеззараживания, упаковки, маркировки и дистрибуции.
3. При производстве и испытании лекарственных средств генной терапии возникают определенные вопросы относительно безопасности и качества готовой продукции, а также вопросы по безопасности получателей и персонала. Следует применять подход, связанный с оценкой рисков относительно безопасности оператора, окружающей среды и пациента, а также осуществлять контроль с учетом класса биологической опасности. Необходимо принимать меры безопасности, установленные законодательством Грузии, а при необходимости – на международном уровне.
4. На основе принципов риск-менеджмента качества следует контролировать перемещения (потoki) персонала, в том числе сотрудников отдела контроля качества и технического обслуживания, а так же материалов, в том числе материалов, предназначенных для хранения и проведения испытаний (например, исходных материалов, образцов промежуточной и готовой продукции и проб для мониторинга окружающей среды); если возможно, необходимо использовать однопоточные потоки. При этом следует учитывать перемещения между зонами, где работают с различными генетически модифицированными организмами, и зонами, где работают с генетически не модифицированными организмами.
5. При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены специальные методы очистки и обеззараживания, необходимые для всего ряда обрабатываемых организмов. Если возможно, программы мониторинга

окружающей среды должны быть дополнены за счет включения методов выявления присутствия конкретных организмов, которые культивируют.

6. Если используют векторы с ограниченной способностью к репликации, должны быть меры для предупреждения введения вирусов дикого типа, что может привести к образованию способных к репликации рекомбинантных векторов.
7. Должен быть план действий в случае аварийного высвобождения жизнеспособных организмов. Он должен включать методы и процедуры по изоляции, защите операторов, очистке, обеззараживанию и безопасному возобновлению использования. Должна быть проведена оценка воздействия на непосредственно обрабатываемую продукцию и любую другую продукцию в аварийной зоне.
8. Технические средства для производства вирусных векторов должны быть отделены от других зон с помощью специальных мероприятий. Следует доказать эффективность мер по отделению. Если возможно, следует использовать закрытые системы; необходимо предотвращать высвобождение вирусного материала при отборе проб, внесении добавок и перемещении материалов.
9. Не разрешается одновременное производство в одной зоне различных вирусных векторов для лекарственных средств генной терапии. Одновременное производство невирусных векторов в той же зоне следует контролировать на основе принципов риск-менеджмента качества. Следует доказать эффективность переходных процедур между кампаниями.
10. Для обеспечения прослеживаемости продукции от исходного материала (плазмиды, целевой ген и регуляторные последовательности, банки клеток и запас вирусных или невирусных векторов) до готовой продукции должно быть в наличии достаточно детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.
11. Поставка лекарственных средств, содержащих генетически модифицированные организмы (ГМО) или состоящие из них, следует осуществлять в соответствии с законодательством Грузии.
12. В случае переноса гена в клетки реципиента, осуществляемого *ex vivo*, следует предъявлять такие требования:
 - а) этот процесс следует осуществлять с помощью специально предназначенных для такой деятельности технических средств при условии наличия соответствующих мер по изоляции;
 - б) необходимые меры, позволяющие свести к минимуму возможность перекрестной контаминации и перепутывания между клетками разных пациентов; такие меры должны включать использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование различных вирусных векторов должно быть предметом контроля на основе принципов риск-

менеджмента качества. Некоторые вирусные векторы (например, ретровирусы или лентивирусы) не могут быть использованы в процессе производства генетически модифицированных клеток, пока не будет доказано, что они лишены контаминирующего вектора, отвечающего за способность к репликации;

с) следует придерживаться требований по прослеживаемости. Должно быть четкое определение серии от источника клеток до контейнера(ов) готовой продукции;

д) необходимо четко документировать и испытывать физико-химические свойства лекарственных средств, для которых используют небιологические методы доставки генов.

В10. Лекарственные средства соматоклеточной терапии (терапии соматическими и ксеногенными клетками) и лекарственные средства тканевой инженерии

Лекарственное средство соматоклеточной терапии – биологическое лекарственное средство, которое:

- а) содержит или состоит из клеток или тканей, подвергающихся существенному воздействию таким образом, что биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, имеющие значение для применения, изменяются, или из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с одной и той же функцией у реципиента и донора;
- б) при его применении или введении человеку с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания имеет свойства оказывать фармакологическое, иммунологическое или метаболическое воздействие на клетки и ткани человека.

Лекарственное средство тканевой инженерии – это лекарственное средство, содержащее или состоящее из инженерных клеток или тканей и которое при применении или введении человеку обладает свойствами восстановления, исправления или замены ткани человека.

1. При производстве таких лекарственных средств для поставки дополнительных веществ (таких как клеточные лекарственные средства, биомолекулы, биоматериалы, скаффолды, матрицы) следует использовать соответствующим образом санкционированные источники (зарегистрированные лекарственные средства или медицинские изделия с маркировкой знаком соответствия Грузии и/или знаком «СЕ»).
2. Если медицинские изделия, в том числе медицинские изделия, изготовленные на заказ, являются составной частью лекарственного средства:
 - а) необходимо иметь письменное соглашение между производителем лекарственного средства и производителем медицинского изделия,

которое должно содержать достаточную информацию относительно медицинского изделия, чтобы избежать изменения его свойств при производстве комбинированного лекарственного средства прогрессивной терапии. Необходимо включить требование о контроле изменений, предлагаемых для медицинского изделия;

- b) в техническом соглашении должно содержаться требование по обмену информацией об отклонениях в производстве медицинского изделия.
- 3. Поскольку соматические клетки получают либо от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует потенциальная опасность контаминации посторонними агентами. Особое внимание следует уделять отделению аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров. Должна быть обеспечена надежность мер контроля и испытаний таких исходных материалов.
- 4. Если стерилизацию готовой продукции невозможно осуществить с использованием стандартных методов, таких как фильтрация, этапы производства должны происходить в асептических условиях.
- 5. Особое внимание следует уделять специальным требованиям на любых этапах криоконсервации, например, скорости изменения температуры в процессе замораживания или оттаивания. Тип камеры хранения, процесс размещения и восстановления должны свести к минимуму риск перекрестной контаминации, способствовать сохранению качества продукции и облегчать их правильное восстановление. Должны иметься письменные процедуры относительно безопасной обработки и хранения лекарственных средств, содержащих положительные серологические маркеры.
- 6. Испытания на стерильность следует проводить с использованием культур клеток или банков клеток, не содержащих антибиотики, с целью предоставления доказательства отсутствия бактериальной и грибковой контаминации, а также предоставить возможность выявления организма, требовательного к питательным средам.
- 7. В соответствующих случаях должны быть программы мониторинга стабильности вместе с контрольными и архивными образцами, которых должно быть достаточное количество, позволяющее проведение дальнейшей экспертизы.

Приложение 3

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Термины и определения

Горячая камера (*hot-cell*) – экранированное рабочее место для производства и обращения с радиоактивными материалами. Горячая камера не обязательно должна быть изолятором.

Приготовление (*preparation*) – подготовка набора в медицинском учреждении путем внесения в него радионуклида, элюированного из генератора, или с помощью радиоактивных прекурсоров. Наборы, генераторы и прекурсоры должны быть зарегистрированы в установленном порядке или применяться в соответствии с законодательством Грузии.

Радиофармацевтическое лекарственное средство – лекарственное средство, которое в готовом для применения состоянии содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), введенных в него в медицинских целях.

Принцип

Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно быть организовано в соответствии с принципами, приведенными в правилах GMP и GMP API. Данное приложение устанавливает правила, специфические для производства радиофармацевтических лекарственных средств.

- Примечание i. Данное приложение не распространяется на изготовление радиофармацевтических лекарственных средств в госпитальных аптеках с использованием радионуклидных генераторов и наборов реагентов в соответствии с национальным законодательством.
- Примечание ii. В соответствии с требованиями радиационной безопасности ответственность за применение радиации в медицинских целях лежит на медицинских работниках. При применении радиофармацевтических лекарственных средств в диагностических и терапевтических целях должно быть обеспечено наличие специалиста по медицинской физике.
- Примечание iii. Данное приложение распространяется также на радиофармацевтические лекарственные средства, используемые в клинических исследованиях.
- Примечание iv. Транспортировка радиофармацевтических лекарственных средств выполняется в соответствии с требованиями по радиационной безопасности Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и требованиями международного и законодательства Грузии.
- Примечание v. Могут использоваться методы, отличающиеся от приведенных в данном приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции. Иные методы должны быть валидированы и обеспечивать уровень качества, по крайней мере, эквивалентный требованиям данного приложения.

Введение

1. Производство радиофармацевтических лекарственных средств и обращение с ними представляет потенциальную опасность. Уровень рисков зависит, в частности, от типа ионизирующего излучения, энергии излучения и периоды полураспада радионуклидов. Особое внимание следует уделять предотвращению

перекрестной контаминации, хранению остатков радиоактивных материалов и удалению отходов.

2. Из-за того, что некоторые радионуклиды имеют короткий срок хранения, допускается выпускать в обращение содержащие их радиофармацевтические лекарственные средства до завершения испытаний контроля качества. В этом случае в специальной процедуре должен быть четко и подробно определен порядок выдачи разрешения на выпуск, включая ответственность персонала и непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества.

3. Сферой применения данного приложения является деятельность промышленных производств, ядерных центров, институтов и PET-центров по производству и контролю качества следующих типов продукции:

- радиофармацевтических лекарственных средств;
- радиофармацевтических лекарственных средств для PET (позитронно-эмиссионной томографии);
- прекурсоров радионуклидов для производства радиофармацевтических лекарственных средств;
- радионуклидных генераторов.

Тип производства	Без соблюдения требований правил GMP*	С соблюдением требований правил GMP и GMP API (приведены в порядке возрастания ожидания степени соответствия), включая приложения			
Радиофармацевтические лекарственные средства Радиофармацевтические лекарственные средства для PET Прекурсоры радионуклидов	Производство в реакторах / циклотронах	Химический синтез	Этапы очистки	Обработка, приготовление и фасовка (дозирование)	Асептическое производство или финишная стерилизация
Генераторы радионуклидов	Производство в реакторах / циклотронах	Обработка			
* Мишень и система передачи из циклотрона к установке синтеза могут рассматриваться как первая стадия производства действующих веществ (API)					

4. Производитель готового радиофармацевтического лекарственного средства должен иметь описание технологического процесса производства действующего вещества, готового радиофармацевтического лекарственного средства и указать, какие требования (правила GMP или правила GMP API) распространяются на различные технологические операции/стадии.

5. Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности.
6. Производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения, должно выполняться в соответствии с требованиями, предъявляемыми к стерильности таких лекарственных средств, с соблюдением в соответствующих случаях асептических условий производства в соответствии с Приложением 1 к правилам GMP.
7. Спецификации и методы контроля качества радиофармацевтических лекарственных средств устанавливаются в соответствии с фармакопейными требованиями и/или требованиями регистрационных досье на эти лекарственные средства.

Клинические исследования

8. На производство радиофармацевтических лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, распространяются также требования приложения 13 к правилам GMP.

Обеспечение качества

9. Обеспечение качества при производстве радиофармацевтических лекарственных средств имеет особое значение в виду их специфических особенностей, малых объемов серий и, в некоторых случаях, необходимости их медицинского применения до завершения контроля качества.
10. Защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации должна быть обеспечена так же, как и при производстве любых лекарственных средств. Но в данном случае предъявляется дополнительное требование по защите производственной среды и персонала от ионизирующего излучения. Это означает, что система обеспечения качества приобретает исключительно важное значение.
11. Очень важным является тщательное протоколирование и оценивание данных мониторинга помещений и процессов; оценка этих данных является частью процесса выпуска серии в обращение.
12. Для производства радиофармацевтических лекарственных средств следует применять принципы квалификации и валидации; так же для определения объема работ по квалификации и валидации должен применяться подход, основанный на риск-менеджменте качества, при этом особое внимание должно быть уделено комбинации требований данных правил GMP и требований радиационной безопасности.

Персонал

13. Все производственные операции должны выполняться персоналом, имеющим специальную подготовку по радиационной безопасности. Персонал, занятый в производстве, контроле качества и выпуске радиофармацевтических лекарственных средств, должен пройти соответствующее обучение, связанное с особенностями системы обеспечения качества такой продукции. Уполномоченное лицо несет полную ответственность за выпуск радиофармацевтической продукции.
14. Персонал, работающий в зонах, где осуществляется производство радиофармацевтических лекарственных средств (включая персонал, занятый очистками и техническим обслуживанием), должен пройти дополнительное обучение, связанное со спецификой процессов и продукции.
15. Если производственные помещения и оборудование используются также для проведения исследований, то исследовательский персонал должен пройти обучение данным правилам GMP; при этом функцией службы обеспечения качества должно быть рассмотрение и одобрение работ, связанных с исследованиями, для того чтобы исключить любое негативное влияние такой деятельности на производство радиофармацевтических лекарственных средств.

Помещения и оборудование

Общие положения

16. Производство радиофармацевтических лекарственных средств должно проводиться в контролируемых зонах, в которых выполняются требования к производственной среде и радиационной безопасности. Все производственные операции должны выполняться в помещениях и на оборудовании, специально предназначенных для производства радиофармацевтических лекарственных средств.
17. Следует применять меры по предотвращению перекрестной контаминации от персонала, исходного сырья, материалов, радионуклидов и др. Везде, где это возможно, следует использовать закрытое или изолирующее производство оборудования. При использовании оборудования открытого типа или при открывании оборудования следует принять меры по минимизации риска контаминации. Оценка рисков должна продемонстрировать, что чистота производственной среды соответствует требованиям, предъявляемым к продукции, которая производится.
18. Вход в производственные зоны должен осуществляться через помещения для переодевания (санпропускники) и должен быть ограничен только для персонала, имеющего право доступа в них.
19. Следует проводить мониторинг рабочих мест и производственной среды в отношении уровня радиации, концентрации частиц и микроорганизмов. Порядок проведения мониторинга устанавливается при квалификации эксплуатационных характеристик (PQ).

20. Необходимо проводить профилактическое техническое обслуживание, калибровку и квалификацию для гарантии того, что помещения и оборудование, используемые для производства радиофармацевтических лекарственных средств, являются соответствующими и прошедшими квалификацию. Такие работы должны выполняться компетентным персоналом; необходимо вести соответствующие протоколы и журналы.

21. Следует принять предупреждающие меры по защите производственной зоны от радиоактивного загрязнения. Следует проводить надлежащий контроль радиоактивных загрязнений, как прямым методом с помощью дозиметров, так и косвенно – с помощью рутинного отбора проб методом смывов.

22. Оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы поверхности, контактирующие с продуктом, не вступали с ним в реакцию, ничего не выделяли и не абсорбировали, чтобы это не могло повлиять на качество радиофармацевтического лекарственного средства.

23. Следует избегать рециркуляции воздуха из зон, в которых осуществляется работа с радиофармацевтической продукцией, за исключением случаев, когда это обосновано. Вытяжные системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы свести к минимуму загрязнение окружающей среды радиоактивными частицами и газами; в контролируемых зонах должна быть предусмотрена защита от контаминации частицами и микроорганизмами.

24. Чтобы не допустить распространения радиоактивных частиц, может оказаться необходимым в зонах, где находится открытый продукт, поддерживать отрицательное давление по отношению к окружающим зонам. В то же время следует защитить продукт от контаминации из производственной среды. Это может быть достигнуто за счет применения барьерной технологии и воздушных шлюзов, работающих по принципу каскада давлений.

Производство стерильных лекарственных средств

25. Стерильные радиофармацевтические лекарственные средства разделяются на две группы: лекарственные средства, выпускаемые в асептических условиях, и лекарственные средства, подлежащие термической стерилизации. Технические средства должны обеспечивать необходимый уровень чистоты производственной среды, соответствующий выполняемым операциям. Должны соблюдаться требования к чистоте рабочих зон, в которых продукция или первичная упаковка может находиться в контакте с окружающим воздухом, приведенные в приложении 1 к правилам GMP.

26. При производстве радиофармацевтических лекарственных средств для определения необходимых характеристик по перепадам давления, направлению потока воздуха и его качеству могут использоваться методы оценки рисков.

27. В случае использования закрытых автоматизированных систем (химический синтез, очистки, стерилизующая фильтрация на линии/on-line) достаточно обеспечить класс чистоты С (как правило, горячая камера). В горячие камеры,

находящиеся в закрытом состоянии, должен подаваться воздух после фильтрации с высокой степенью чистоты. Работы, требующие асептических условий, должны выполняться в зоне класса А.

28. До начала производства сборки стерильного оборудования и оснастки/расходных материалов (трубопроводов, простерилизованных фильтров), а так же подачу материалов (стерильные закрытые и закупоренные флаконы к закрытым линиям подачи жидкостей) следует выполнять в асептических условиях.

Документация

29. Все документы, касающиеся производства радиофармацевтических лекарственных средств, должны быть разработаны, согласованы, утверждены и распространены в соответствии с письменно прописанными процедурами.

30. Должны иметься спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы, материалы для маркировки, критические промежуточные продукты и готовые радиофармацевтические лекарственные средства. Должны быть также спецификации на критические материалы и компоненты (вспомогательные материалы, уплотнения, наборы для стерилизующей фильтрации и другое), используемые в процессе производства и способные оказать критическое влияние на качество продукции.

31. Для радиофармацевтических лекарственных средств следует установить критерии приемлемости, включая спецификации на момент выпуска и на период срока годности (например: химическая идентификация изотопа, концентрация радиоактивного компонента, чистота, специфическая активность).

32. В протоколах по эксплуатации, очистке, дезинфекции или стерилизации, техническому обслуживанию основного оборудования, кроме даты, времени выполнения операции и подписей персонала, задействованного в этих процедурах, при необходимости, следует указывать наименование продукции и номер серии.

33. Протоколы следует хранить в течение не менее трех лет, если иное не установлено законодательством Грузии.

Технологический процесс

34. Следует избегать одновременного производства различных радиофармацевтических лекарственных средств в одной и той же рабочей зоне (горячей камере, ламинарной зоне или шкафу), чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации радиоактивными веществами или перепутывания.

35. Особое внимание следует уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с приложением 11 данных правил GMP. Новые процессы должны пройти перспективную валидацию.

36. Критические параметры, как правило, следует определять до или в процессе проведения валидации; при этом следует определять диапазон значений параметров, необходимый для обеспечения воспроизводимости процесса.

37. Для продуктов, наполняемых в асептических условиях, следует проводить контроль целостности мембранных фильтров, при этом принимая во внимание необходимость обеспечения радиационной безопасности и сохранения стерильности фильтров.

38. Учитывая радиационную активность готовой продукции, допускается наносить маркировку на первичную упаковку до начала производства. На стерильные пустые закрытые флаконы может быть нанесена маркировка с частичной информацией до операции наполнения, при этом стерильность не должна быть нарушена и не должно быть помех для визуального контроля наполненных флаконов.

Контроль качества

39. Некоторые радиофармацевтические лекарственные средства могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний. Оформление разрешения на выпуск радиофармацевтических лекарственных средств может быть выполнено в два и более этапов до и после завершения аналитического контроля в полном объеме:

a) оценка назначенным лицом протоколов производства серии, в которых должно быть отображены условия производства и аналитический контроль, проведенные до момента разрешения транспортировки радиофармацевтического лекарственного средства в статусе «карантин» в клиническое подразделение;

b) оценка окончательных результатов аналитических испытаний, всех отклонений от нормального процесса, которые должны быть задокументированы, обоснованы и одобрены до сертификации серии уполномоченным лицом (QP). Если некоторые результаты контроля невозможно получить до использования лекарственного средства, то уполномоченному лицу (QP) следует условно сертифицировать лекарственное средство до начала его использования и окончательно сертифицировать после получения всех результатов испытаний.

40. Большинство радиофармацевтических лекарственных средств используется в течение короткого периода времени, что обусловлено коротким периодом полураспада радионуклидов, поэтому их срок годности должен быть четко указан, с учетом срока хранения радиоактивных изотопов.

41. Радиофармацевтические лекарственные средства, содержащие радионуклиды с большим периодом полураспада, следует контролировать на соответствие всем требованиям до сертификации их уполномоченным лицом (QP).

42. Контроль проб может быть проведен не сразу после их отбора, чтобы обеспечить требуемое снижение уровня активности. Все виды контроля, включая контроль на стерильность, должны быть проведены как можно быстрее.
43. Должна иметься письменная процедура, которая детально описывает порядок оценки производственных и аналитических данных, которые должны быть рассмотрены до отпуска серии.
44. Продукция, не соответствующая установленным критериям приемлемости, должна быть отклонена. Если предусмотрена переработка, то она должна выполняться в соответствии с заранее утвержденной процедурой. Соответствие готовой продукции установленным критериям приемлемости должно быть подтверждено до ее выпуска. Не допускается переработка возвращенной продукции, с которой следует обращаться как с радиоактивными отходами.
45. В процедуре должен быть так же определен порядок действий уполномоченного лица (QP) в случае обнаружения несоответствия продукции требованиям спецификации (*Out-of-Specification*) после ее отгрузки и до истечения срока годности. Такие случаи должны быть расследованы, должны быть выполнены необходимые предупреждающие и корректирующие меры для недопущения подобных ситуаций в будущем. Этот процесс должен быть задокументирован.
46. При необходимости следует информировать ответственный персонал медицинского учреждения. Для содействия этому должна быть обеспечена прослеживаемость в отношении радиофармацевтических лекарственных средств.
47. Должна быть система контроля исходного сырья и материалов. При выборе и утверждении поставщика следует убедиться в том, что поставляемые им исходное сырье и материалы неизменно соответствуют требованиям спецификаций. Исходное сырье, упаковочные материалы и вспомогательные вещества для критических процессов должны приобретаться только у утвержденных поставщиков.

Контрольные и архивные образцы

48. От каждой серии нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств должно быть отобрано достаточное количество образцов, которые должны храниться не менее шести месяцев после истечения срока годности готовой продукции, если иное не обосновано с помощью системы управления рисками.
49. Образцы используемого в производстве исходного сырья, за исключением растворителей, газов и воды, должны храниться не менее двух лет после выпуска продукции. Этот срок может быть сокращен, если в спецификации на такое сырье указан более короткий период стабильности.
50. По согласованию с компетентным уполномоченным органом может быть определен иной порядок отбора и хранения проб исходного сырья, материалов,

продукции, произведенных по индивидуальному заказу или в малых количествах или если их хранение может вызвать особые проблемы.

Дистрибуция

51. Для радиофармацевтических лекарственных средств допускается дистрибуция готовой продукции в контролируемых условиях до получения результатов всех необходимых испытаний, при условии, что такая продукция не будет применена в медицинском учреждении до получения удовлетворительных результатов испытаний и их оценки назначенным лицом.

Приложение 6

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

Термины и определения

Амбулаторный криогенный сосуд (*home cryogenic vessel*) – переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженного кислорода и использования газообразного кислорода на дому у пациента.

Баллон (*cylinder*) – контейнер обычно цилиндрической формы, приспособленный для сжатого, сжиженного или растворенного газа, оснащенный приспособлением для регулировки спонтанного вытекания газа при атмосферном давлении и комнатной температуре.

Газ (*gas*) – вещество или смесь веществ, которые являются полностью газообразными при давлении 1,013 бар и температуре +20°C, или давление пара которых превышает 3 бара при температуре +50°C.

Газ как активная субстанция / действующее вещество (*active substance gas*) – газ, предназначенный для использования в качестве действующего вещества (активной субстанции) для производства лекарственного средства.

Группа (связка) баллонов (*cylinder bundle*) – собранные и закрепленные вместе баллоны, подключенные через распределительный коллектор, которые транспортируются и используются как единое целое.

Испытание гидростатическим давлением (*hydrostatic pressure test*) – испытание, проводимое в соответствии с требованиями законодательства Грузии и международных норм для проверки того, что баллоны или резервуары способны выдержать расчетное давление.

Клапан (*valve*) – устройство для открывания и закрывания контейнера.

Клапан удержания остаточного давления (*minimum pressure retention valve*) – клапан, установленный на баллоне и поддерживающий в использованном баллоне давление выше атмосферного с целью предотвращения контаминации внутреннего объема баллона.

Контейнер (*container*) – криогенный сосуд (бак, цистерна или мобильная криогенная емкость другого типа), баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая находится в непосредственном контакте с медицинским газом.

Криогенный газ (*cryogenic gas*) – газ, который при давлении 1,013 бар сжижается при температуре ниже минус 150°C.

Максимальный теоретический остаточный уровень примеси (*maximum theoretical residual impurity*) – газообразная примесь от возможного обратного потока газов, оставшаяся после предварительной обработки баллонов перед их наполнением. Расчет максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов в предположении, что эти газы ведут себя как идеальные.

Медицинский газ (*medicinal gas*) – любой газ или смесь газов, используемые для медицинского применения, которые подходят под определение лекарственного средства.

Обратный клапан (*non-return valve*) – клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении.

Откачивать (*evacuate*) – удалять остаточный газ из контейнера/системы с помощью вакуума до давления меньше чем 1,013 бар.

Переносной криогенный сосуд (*mobile cryogenic vessel*) – переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения в нем веществ в жидком состоянии. В контексте данного Приложения этот термин не включает понятие «цистерна» (*tanker*).

Продувка (*purge*) – удаление остаточного газа из контейнера/системы путем первоначального нагнетания давления с помощью используемого газа с последующим сбросом давления газа до 1,013 бар.

Разделение воздуха (*air separation*) – разделение атмосферного воздуха на составляющие его газы путем фракционной дистилляции при криогенных температурах.

Распределительный коллектор (*manifold*) – оборудование или устройство, сконструированные для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров.

Резервуар (*tank*) – стационарный термически изолированный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа, также называемый «стационарный криогенный сосуд» (*fixed cryogenic vessel*).

Сброс давления (*vent*) – операция по удалению остаточного газа из контейнера/системы до величины остаточного давления 1,013 бар путем соединения контейнера/системы с атмосферным воздухом.

Сжатый газ (*compressed gas*) – газ, расфасованный под давлением с целью транспортирования, который остается полностью в газообразном состоянии при температуре выше минус 50°C.

Сжиженный газ (*liquefied gas*) – газ, расфасованный с целью транспортирования, который остается частично жидким или твердым при температуре выше минус 50°C.

Цистерна (*tanker*) – для целей данного приложения – термически изолированный контейнер, установленный на транспортное средство для перевозки сжиженного или криогенного газа.

Принцип

Производство медицинских газов следует осуществлять согласно соответствующим нормативным требованиям. Данное приложение посвящено производству газов как активных субстанций (API) и производству медицинских газов.

Разграничение между производством API и производством лекарственных средств должно быть четко определено в каждом регистрационном досье. Как правило, стадии производства и очистки газов относят к производству API. Стадии производства медицинских газов начинаются с этапа их поступления из контейнеров первичного хранения на последующие этапы технологического процесса.

Производство газов как API следует осуществлять в соответствии с требованиями правил GMP API, данного приложения и других соответствующих приложений к данным правилам GMP.

Производство медицинских газов следует осуществлять в соответствии с требованиями данных правил GMP, данного приложения и других соответствующих приложений к данным правилам GMP.

В исключительных случаях непрерывные процессы, начиная с исходного сырья для производства API до производства лекарственного средства, где невозможно промежуточное хранение газа, следует рассматривать как производство лекарственных средств. Это должно быть четко указано в регистрационном досье.

Данное приложение не распространяется на производство и обращение медицинских газов в медицинских учреждениях, если такой процесс не является промышленным производством. Тем не менее, соответствующие разделы данного

Приложения могут быть использованы в качестве основы для организации этой работы.

Производство газов как активных субстанций

Газы как активные ф субстанции могут быть произведены путем химического синтеза или из натуральных источников путем, при необходимости, их очистки (например, на заводах по выделению газов из воздуха).

1. Технологические процессы получения газов этими двумя методами следует осуществлять в соответствии с требованиями правил GMP API, при этом:

а) требования к исходному сырью для активных субстанций (раздел 7 правил GMP API) не применимы к производству активных субстанций – газов методом разделения воздуха (однако производитель должен гарантировать, что качество используемого воздуха соответствует установленному и изменения качества воздуха из внешней среды не будут оказывать влияние на качество газов, производимых как API);

б) требования к поточному изучению стабильности газов как активных субстанций (часть 11.5 правил GMP API), осуществляемому с целью подтверждения условий хранения и срока годности (или даты повторного контроля) (часть 11.2 правил GMP API) не применяются в случае, если в качестве данных первичного изучения стабильности были использованы литературные данные;

с) требования к контрольным и архивным образцам (часть 11.7 правил GMP API) не применяются к газам как активным субстанциям, если не определено иное.

2. Следует проводить постоянный мониторинг качества газов как активных субстанций, производимых непрерывным методом (например, разделением воздуха). Результаты такого мониторинга следует хранить таким образом, чтобы обеспечить возможность осуществлять оценку тенденций.

3. Кроме того:

а) условия транспортировки и доставки нерасфасованных газов как активных субстанций должны соответствовать требованиям, установленным для медицинских газов (части 19-21 данного приложения);

б) операции наполнения баллонов или переносных криогенных емкостей газами как активными фармацевтическими субстанциями следует проводить в соответствии с требованиями, установленными для медицинских газов (части 22-37 данного приложения), и требованиями раздела 9 правил GMP API.

Производство медицинских газов

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. В связи с этим риск контаминации данной продукции из производственной среды является минимальным. Однако существует риск контаминации (или перекрестной контаминации другими газами), в особенности при повторном использовании емкостей.

4. Требования, применяемые к баллонам, следует также применять к группам (связкам) баллонов (за исключением случая хранения и транспортирования в специальных контейнерах).

Персонал

5. Персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, должен пройти соответствующее обучение данным правилам GMP, специфическое в отношении этого вида продукции. Персонал должен знать критически важные аспекты и потенциальную опасность для пациентов такой продукции. Водители, осуществляющие перевозку медицинских газов, должны быть обучены по соответствующей программе.

6. Персонал подрядчиков, который может оказать влияние на качество медицинских газов (например, персонал, осуществляющий техническое обслуживание баллонов или клапанов), должен пройти соответствующее обучение.

Помещения и оборудование

Помещения

7. Баллоны и переносные криогенные емкости необходимо проверять, подготавливать, наполнять и хранить в зонах, отделенных от зон работы с немедицинскими газами. Запрещается обмен баллонами (переносными криогенными емкостями) между этими зонами. Однако в одних и тех же зонах допускается контроль, подготовка, наполнение и хранение других газов, если требования к ним соответствуют спецификациям на медицинские газы, а производственные операции осуществляются в соответствии с требованиями данных правил GMP.

8. Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, должны иметь достаточную площадь для исключения риска перепутывания. Помещения должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечивать:

- а) отдельные маркированные зоны для различных газов;
- б) четкую идентификацию и разделение пустых баллонов (переносных криогенных емкостей) и баллонов (переносных криогенных емкостей), находящихся на разных стадиях производства (например, «ожидает контроля», «ожидает наполнения», «карантин», «разрешен», «отклонен», «готов к отправке»).

Способ, используемый для достижения различных уровней разделения, зависит от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами по разделению могут быть зоны с разметками на полу, перегородки, барьеры, обозначения, этикетки или другие аналогичные меры.

9. Пустые баллоны/переносные криогенные емкости после сортировки или технического обслуживания и наполненные баллоны/переносные криогенные емкости следует хранить под навесами, защищающими их от неблагоприятных погодных условий. Наполненные баллоны/переносные криогенные емкости следует хранить в условиях, гарантирующих их доставку в чистом виде, и отвечающих условиям, в которых они будут использоваться.

10. Должны обеспечиваться особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье, например, для газовых смесей, в которых происходит разделение фаз в случае замораживания.

Оборудование

11. Оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы гарантировать, что надлежащий газ наполняется в надлежащий контейнер. Как правило, не должно быть соединений между трубопроводами, по которым проходят различные газы. В случае, когда такие соединения необходимы (например, оборудование, используемое для наполнения смесями газов), путем проведения квалификации необходимо гарантировать отсутствие риска перекрестной контаминации разными газами. В дополнение к этому распределительные коллекторы должны быть оборудованы специфическими соединительными элементами. Требования к использованию распределительных коллекторов и их соединений с клапанами баллонов могут быть установлены в соответствующих стандартах Грузии или международных стандартах. Использование на одном участке по наполнению соединений, соответствующих различным стандартам, следует тщательно контролировать, также, как и использование адаптеров, применение которых бывает необходимым в некоторых случаях соединения специфических систем наполнения.

12. Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки должны быть предназначены только для одного вида газа определенного качества. Медицинские газы допускается хранить или транспортировать в тех же резервуарах, других контейнерах, которые используются для немедицинских газов, при условии, что качество последних, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинских газов и соблюдаются данные правила GMP. В таких случаях должно быть применена и документально оформлена процедура управления рисками.

13. Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения приемлема лишь в случае наличия валидированного метода недопущения обратного потока газа из линии подачи немедицинского газа в линию с медицинским газом.

14. Коллекторы для наполнения должны быть предназначены только для одного медицинского газа или для определенной смеси медицинских газов. В исключительных случаях допускается наполнение газов для других медицинских целей с использованием коллекторов, предназначенных для медицинских газов, при условии, если такая возможность обоснована и весь процесс находится под контролем. В этих случаях качество немедицинского газа должно быть, по крайней мере, эквивалентно требуемому качеству медицинского газа и должны соблюдаться требования данных правил GMP. Наполнение должно производиться по принципу капманий.

15. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования (включая очистку и продувку) не должны неблагоприятно влиять на качество медицинских газов. В частности, должны быть письменно прописанные процедуры с описанием мероприятий, которые необходимо проводить после ремонта и технического обслуживания, связанных с нарушением целостности систем. Должно быть продемонстрировано, что оборудование свободно от любой контаминации, которая может оказать влияние на качество готового продукта перед выдачей разрешения на его реализацию. Протоколы проведенных работ должны сохраняться.

16. Следует иметь письменно прописанную процедуру, которая регламентирует мероприятия, осуществляемые при возврате цистерны на участок работы с медицинскими газами (после транспортировки немедицинского газа в условиях, указанных в части 12 данного приложения, или после операций по техническому обслуживанию). Такая процедура должна включать аналитические испытания.

Документация

17. Данные, включенные в досье на каждую серию наполненных баллонов (переносных криогенных емкостей), должны обеспечивать для каждого наполненного баллона прослеживаемость информации обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения. Как правило, должна быть зафиксирована (запротоколирована) следующая информация:

- a) наименование продукции;
- b) номер серии;
- c) дата и время проведения операции по наполнению;
- d) идентификация персонала, выполнявшего каждый существенный этап процесса (например, очистку линий, получение исходного сырья и материалов, подготовку линий наполнения, проведение наполнения и другое);
- e) ссылка на номер(а) серии(ий) газа(ов), который использовался для операций по наполнению согласно части 22 данного приложения, включая его статус;
- f) оборудование, которое использовалось (например, коллектор наполнения);

г) количество баллонов/переносных криогенных емкостей до операции наполнения, включая идентификационные данные каждой емкости и ее вместимость (по воде);

h) операции, выполненные до наполнения в соответствии с частью 30 данного приложения;

i) ключевые параметры, необходимые для подтверждения правильности проведения операции по наполнению при стандартных условиях;

j) результаты соответствующих проверок, гарантирующих, что баллоны/переносные криогенные емкости были наполнены;

k) образец этикетки серии;

l) спецификация готового продукта и результаты испытаний по контролю качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

m) количество отклоненных баллонов/переносных криогенных емкостей с приведением их индивидуальных идентификационных данных и причины отклонения;

n) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;

o) сертификация серии уполномоченным лицом (QP), дата и подпись.

18. Должны сохраняться протоколы на каждую серию газа, предназначенную для наполнения резервуаров в медицинских учреждениях. Эти протоколы, как правило, должны включать следующую информацию (пункты, подлежащие протоколированию, могут отличаться в зависимости от требований законодательства Грузии:

a) наименование продукции;

b) номер серии;

c) ссылка на идентификационный номер емкости (цистерны), в которой серия разрешена к реализации;

d) дата и время операции по наполнению;

e) идентификация персонала, выполнившего наполнение емкости (цистерны);

f) информация о емкости (цистерне), из которой производилось наполнение, информация о газе, использовавшемся для наполнения;

g) сведения обо всех существенных деталях операции по наполнению;

h) спецификация на готовый продукт и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);

- i) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, подписанное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- j) сертификация серии уполномоченным лицом (QP), дата и подпись.

Производство

Перемещение и доставка криогенных и сжиженных газов

19. Перемещение криогенных или сжиженных газов с мест первичного хранения, включая контроль перед перемещением, следует осуществлять в соответствии с валидированными процедурами, разработанными с целью предотвращения возможной контаминации. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим альтернативным устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием должны быть промыты потоком соответствующего газа.

20. Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, должны быть оснащены средствами для соединения, специально предназначенными для данной продукции. Использование адаптеров, позволяющих подключать резервуары и цистерны, должно контролироваться надлежащим образом.

21. Подача газа в резервуары, содержащие тот же газ такого же уровня качества, может быть осуществлена при наличии положительных результатов испытаний качества подаваемого газа, с целью гарантии приемлемости его качества. Образец может быть отобран как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа.

Примечание: особые меры в отношении наполнения резервуаров, расположенных у потребителей, изложены в части 42 данного приложения.

Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных емкостей

22. Перед наполнением баллонов и переносных криогенных емкостей серия (серии) газа (газов) должна (должны) быть идентифицирована(ы) и проконтролирована(ы) в соответствии со спецификациями и разрешена(ы) для проведения наполнения.

23. В случае непрерывных процессов, определение которых дано в разделе «Принцип» данного приложения, для обеспечения соответствия газа спецификациям следует установить соответствующие точки контроля производства.

24. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны должны отвечать установленным техническим спецификациям и требованиям регистрационного досье. Они должны быть предназначены только для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. Баллоны должны быть маркированы с

использованием цветовой маркировки согласно соответствующих стандартов. Для обеспечения соответствующей защиты от контаминации баллоны следует оснащать клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения потока в обратном направлении.

25. Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны следует проверять перед первым использованием в производстве и следует обслуживать надлежащим образом. При использовании медицинских изделий, имеющих маркировку знаком соответствия Грузии или знаком «СЕ», техническое обслуживание должно осуществляться согласно инструкциям производителя.

26. Операции по проверке и техническому обслуживанию не должны оказывать отрицательного воздействия на качество и безопасность лекарственного средства. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, должна быть как минимум питьевого качества.

27. Для гарантии отсутствия контаминации водой или другими контаминантами внутреннее состояние баллонов до установки клапана должно подвергаться визуальному осмотру. Эту операцию следует выполнять как часть проверок и технического обслуживания. Осмотр баллонов следует осуществляться в таких случаях:

- новые баллоны, впервые использующиеся для медицинских газов;
- после проведения испытаний гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием с демонтажем клапана;
- каждый раз при замене клапана.

После установки клапан должен находиться в закрытом состоянии для предотвращения любой контаминации. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан должен быть демонтирован, а баллон подвергнут внутреннему осмотру для обеспечения уверенности в отсутствии контаминации.

28. Производитель лекарственных средств несет ответственность за техническое обслуживание и ремонт баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов. В случае выполнения этих работ по контракту они должны выполняться только утвержденными исполнителями; должны иметься контракты, содержащие технические соглашения выполнения таких работ. Следует проводить аудит контрактных исполнителей для обеспечения уверенности в соблюдении ими соответствующих стандартов.

29. Должна быть в наличии система, позволяющая обеспечить прослеживаемость баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

30. Проверки перед операцией наполнения должны включать:

- а) в случае баллонов, проверку по установленной процедуре наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона:

- если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления, должна быть проведена проверка клапана; если клапан функционирует неправильно, баллон должен быть отправлен на техническое обслуживание;
- если баллон не оборудован клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон должен быть отправлен для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами; дополнительные меры могут включать визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода;

b) проверку для гарантии того, что идентификационные этикетки предыдущей серии отсутствуют;

c) проверку того, что все поврежденные идентификационные этикетки продукта удалены и заменены;

d) внешний визуальный осмотр каждого баллона, переносной криогенной емкости и клапана с целью выявления вмятин, сварочных прожогов, других повреждений и контаминации маслами, при необходимости проведение очистки;

e) проверку соединения патрубка каждого баллона или переносной криогенной емкости на соответствие типу соединения для конкретного наполняемого газа;

f) проверку даты следующего испытания клапана (для клапанов, подлежащих периодической проверке);

g) проверку баллонов или переносных криогенных емкостей для обеспечения гарантии проведения всех необходимых испытаний (например, проверку гидростатическим давлением или эквивалентное испытание), требуемых соответствующими стандартами Грузии и международными стандартами, и проверку действительности результатов этих испытаний;

h) проверку цветовой маркировки каждого баллона в соответствии с регистрационным досье (цветовая маркировка согласно соответствующим стандартам Грузии и международным стандартам).

31. Для операции по наполнению должен быть определен размер серии.

32. Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, должны быть тщательно подготовлены с целью минимизации риска контаминации согласно требованиям регистрационного досье. Методики, включающие процедуры откачивания и/или продувки, должны быть валидированы.

Примечание: Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар должно составлять не более 500 объемных частей на миллион при 15°C. Для других давлений определяются эквивалентные значения.

33. С целью минимизации риска контаминации переносные криогенные емкости, возвращаемые на повторную заправку, должны тщательно подготавливаться согласно процедурам, описанным в регистрационном досье. В частности, переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, должны быть подготовлены с использованием валидированного метода.

34. Для обеспечения гарантии правильного наполнения каждого баллона/переносной криогенной емкости следует проводить соответствующие проверки.

35. Каждый наполненный баллон до установки устройства контроля первого вскрытия согласно части 36 данного приложения должен быть проконтролирован с использованием соответствующего метода на отсутствие утечки. Используемый метод контроля не должен приводить к контаминации поверхности патрубка клапана баллона, и, по возможности, такой контроль должен осуществляться после отбора всех образцов для контроля качества.

36. После наполнения патрубки клапанов баллонов должны быть закрыты колпачками для защиты от контаминации. На баллоны и переносные криогенные емкости должны быть установлены устройства контроля первого вскрытия.

37. Каждый баллон или переносная криогенная емкость должны быть промаркированы с помощью этикеток. Номер серии и срок годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

38. При производстве медицинских газов путем смешивания двух или более различных газов (в линии для наполнения либо непосредственно в баллонах) должен использоваться валидированный метод смешивания, который гарантирует, что газы должным образом смешаны в каждом баллоне и гомогенность смеси обеспечена.

Контроль качества

39. Каждая серия медицинского газа (баллоны, переносные криогенные емкости, резервуары в медицинских учреждениях) должна быть проконтролирована в соответствии с регистрационным досье и сертифицирована уполномоченным лицом (QP).

40. План отбора проб и объем проводимых испытаний должны отвечать следующим требованиям в отношении баллонов (если в регистрационном досье не установлено иное):

а) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, газ должен быть проконтролирован, как минимум, из одного баллона для установления подлинности и количественного определения, и каждый раз при замене баллонов, подключенных к коллектору;

b) если только один медицинский газ наполняется в баллоны в рамках одного производственного цикла в один промежуток времени, то, по крайней мере, один баллон при каждом непрерывном цикле наполнения должен быть проверен на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является производство в течение одной смены одним и тем же персоналом с использованием одного оборудования и одной серии газа, который наполняется;

c) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то газ из каждого баллона должен быть проконтролирован на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ (при их наличии) испытание на подлинность может выполняться для одного баллона из цикла наполнения (или для каждого непрерывного цикла наполнения). В случае использования валидированных автоматизированных систем наполнения испытаниям может подвергаться меньшее количество баллонов;

d) в отношении газов, смешивание которых происходит до наполнения, следует соблюдать те же принципы, что и в отношении наполнения одним газом, когда на линии осуществляется непрерывный контроль смеси газов, используемых для наполнения.

В отношении газов, смешивание которых происходит до стадии наполнения, следует придерживаться тех же принципов, как и для газов, смешивание которых проводится в баллонах, при отсутствии на линии непрерывного контроля смеси газов, используемых для наполнения.

Должны выполняться испытания на содержание воды, если не установлено иное.

Возможно использование других методик отбора образцов и проведения испытаний при наличии, как минимум, эквивалентного уровня обеспечения качества.

41. Завершающие испытания переносных криогенных емкостей должны включать испытания на подлинность и количественное определение в каждой емкости, если иное не предусмотрено в регистрационном досье. Выборочный посерийный контроль может использоваться только в случае, если было доказано, что перед повторным наполнением критические характеристики остаточного газа в каждой емкости остались без изменений.

42. Проведение отбора образцов после повторного наполнения криогенных емкостей, которые находились у потребителя в месте использования (резервуары в медицинских учреждениях или переносные криогенные емкости) из специально предназначенных цистерн не является необходимым при наличии сертификата анализа содержимого цистерны, сопровождающего поставку. Однако при этом должно быть доказано, что качество газа в емкостях остается соответствующим требованиям спецификаций после их последовательных повторных наполнений.

43. Не требуется сохранять контрольные и архивные образцы серий продукции, если это не предусмотрено.

44. Не требуется проведение текущего изучения стабильности, если первичное изучение стабильности было заменено библиографическими данными⁷⁹.

Транспортировка газов

45. Наполненные газовые баллоны и переносные криогенные емкости должны быть защищены во время транспортировки таким образом, чтобы они доставлялись заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям, в которых они будут использованы.

Приложение 7

ПРОИЗВОДСТВО РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Принцип

Контроль исходного сырья, хранение и обработка имеют особое значение при производстве растительных лекарственных средств в связи с их сложным составом и изменяемыми характеристиками.

Исходным сырьем при производстве растительных лекарственных средств могут быть необработанные лекарственные растения, растительные субстанции или растительные препараты. Растительные субстанции должны быть требуемого качества, а подтверждающие это данные должны быть предоставлены производителю растительного лекарственного средства. Для обеспечения постоянного качества растительных субстанций может потребоваться более подробная информация о способе выращивания/культивирования растения. Отбор семян, условия культивирования и сбор урожая являются важными аспектами качества растительной субстанции и могут влиять на постоянство качества готового продукта^{80 81}.

Данное приложение распространяется на все исходные материалы растительного происхождения: лекарственные растения, растительные субстанции или растительные препараты.

⁷⁹ в ЕС требования установлены в документе CPMP/QWP/1719/00 «Guideline on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation»

⁸⁰ Применяемые термины «растительная субстанция» («растительное сырье» - «herbal substance») и «растительный препарат» («herbal preparation») применяются в значении, установленном в Директиве 2004/24/ЕС и являются эквивалентными терминам, установленным в ЕР (European Pharmacopoeia – Европейская фармакопея) – «herbal drug» и «herbal drug preparation» соответственно

⁸¹ в ЕС рекомендации в отношении соответствующей системы обеспечения качества по правилам надлежащего выращивания и сбора растений приведены в документе EMEA/HMPC/246816/2005 «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin» («Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения»)

Иллюстрация применения различных надлежащих правил, в том числе данных правил GMP, к производству растительных лекарственных средств, приведена в таблице 7.1.

Таблица 7.1

Применение правил GMP к производству растительных лекарственных средств⁸²

Виды работ	Правила надлежащего культивирования и сбора (GACP) ⁴	Правила надлежащего производства действующих веществ – правила GMP API*	Правила надлежащего производства лекарственных средств – правила GMP*
Культивирование и сбор растений, водорослей, грибов и лишайников, сбор экссудатов (выделений)			
Резка и сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и экссудатов (выделений)**			
Отжим растений и перегонка***			
Измельчение, обработка экссудатов, экстракция из растений, фракционирование, очистка концентрирование или фрагментация растительных субстанций			
Дальнейшая обработка для получения лекарственной формы, включая упаковку лекарственного средства			

Примечания:

* Классификация сырья растительного происхождения с точки зрения правил GMP зависит от его использования, определенного производителем. Сырье может быть классифицировано как действующее вещество (субстанция), промежуточная продукция или готовая продукция.

** Производители должны гарантировать, что данные стадии осуществляются в соответствии с требованиями регистрационного досье. Для таких начальных стадий, которые осуществляются в поле (что должно быть обосновано в регистрационном досье), применимы правила надлежащего культивирования и сбора сырья растительного происхождения (GACP). Правила GMP применяются к производственным стадиям резки и сушки.

*** В отношении стадий отжима растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть операций заготовки с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций) считается приемлемым их проведение в условиях заготовки, если культивирование осуществляется в соответствии с правилами GACP. Такие условия следует рассматривать как исключение и обосновывать в регистрационном досье. Для таких работ, осуществляемых в условиях заготовки, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам данных правил GMP. Компетентные

⁸² В данной таблице представлена расширенная подробная информация в отношении раздела по растительным лекарственным средствам таблицы I в правилах GMP API.

⁴ в соответствии с документом ЕМЕА/НМРС/246816/2005.

уполномоченные органы могут проводить инспектирование таких работ с целью оценки соответствия данным правилам GMP.

Помещения и оборудование

Зоны хранения

1. Растительное сырье следует хранить в отдельных зонах. Эти зоны должны быть оборудованы таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения в них насекомых и животных, особенно грызунов. Должны быть приняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привносимых с растительным сырьем, для предотвращения ферментации или роста плесени, а также перекрестной контаминации. Следует использовать выделенные зоны для карантина поступающего растительного сырья и растительного сырья, разрешенного для использования.
2. Зона хранения должна хорошо вентилироваться, контейнеры (упаковки) должны быть размещены таким образом, чтобы не препятствовать свободной циркуляции воздуха.
3. Особое внимание следует уделять чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.
4. Для хранения растительных субстанций (растительного сырья) и растительных препаратов могут требоваться особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света; такие условия следует обеспечивать и контролировать.

Производственная зона

5. При отборе проб, взвешивании, смешивании и других операциях с растительными субстанциями (растительным сырьем) и растительными препаратами, сопровождающихся пылеобразованием, следует принимать особые меры по поддержанию чистоты, а также по предотвращению перекрестного загрязнения, такие как удаление пыли, выделение специальных помещений и другие.

Оборудование

6. Оборудование, фильтрующие материалы и так далее, используемые в производственном процессе, должны быть совместимы с растворителем, используемым для экстракции, для предотвращения какого-либо выделения или нежелательной абсорбции растительной субстанции (растительного сырья), которые могут повлиять на продукцию.

Документация

Спецификации на исходное сырье

7. Производители растительных лекарственных средств должны убедиться в том, что они используют только то исходное сырье растительного происхождения, которое произведено в соответствии с данными правилами GMP и регистрационным досье. Следует иметь в наличии исчерпывающую документацию касательно аудитов поставщиков исходного сырья растительного происхождения, проведенного либо самим производителем растительного лекарственного средства, либо по его поручению. Результаты аудитов в отношении действующих веществ являются основополагающими для качества исходного сырья. Производитель должен убедиться в том, что поставщики растительной субстанции/растительного лекарственного средства работают в соответствии с правилами надлежащего культивирования и сбора сырья растительного происхождения (GACP).

8. Чтобы соответствовать требованиям, установленным в главе 4 данных правил GMP, спецификации на растительную субстанцию (растительное сырье)/растительный препарат, должны содержать:

- научное название растения в соответствии с бинарной системой (род, виды, подвиды/разновидности, а также автора (например, Линней); при необходимости также следует представить другую соответствующую информацию, такую как название сорта и хемотип;
- подробные данные о происхождении растения (страна или регион произрастания либо культивирования, время и способ заготовки, вероятно использованные пестициды, возможное радиоактивное загрязнение и т.д.);
- сведения о том, какая(ие) часть(и) растения используется(ются);
- информацию о способе сушки, если используют высушенные растения;
- описание растительного сырья, а также данные его макро- и микроскопического испытаний;
- данные о необходимых испытаниях на подлинность, включая, при необходимости, испытания на подлинность для ингредиентов с известной терапевтической активностью или маркеров. Если растительное сырье можно фальсифицировать/подменить, то необходимы специфичные дифференцирующие испытания. Для определения подлинности в распоряжении должен быть аутентичный образец для сравнения;
- содержание влаги в растительном сырье, определяемое в соответствии с фармакопейными требованиями;
- методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров; методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости в соответствии с фармакопейными требованиями, или, при отсутствии фармакопейных требований, соответствующий валидированный метод, если не обосновано иное;

- методики испытаний по определению грибковой и/или микробной контаминации, включая афлатоксины, другие микотоксины и инвазию паразитами, а также допустимые пределы, если необходимо;
- методики испытаний на наличие токсичных металлов, а также на возможные контаминанты и примеси, если необходимо;
- методики испытаний на наличие инородных ингредиентов, если необходимо;
- другие виды контроля в соответствии с фармакопейными требованиями.

Любую проведенную обработку для снижения грибковой/микробной контаминации или другой инвазии следует документировать. Необходимо иметь спецификации и процедуры, которые должны подробно регламентировать процесс обработки и испытаний, а также предельные значения остаточной контаминации.

Технологические инструкции

9. В технологических инструкциях должны быть описаны различные операции, осуществляемые с растительными субстанциями (растительным сырьем), такие как очистка, сушка, измельчение и просеивание, а также данные о времени и температуре сушки и методах, используемых для контроля размеров фрагментов кусочков или частиц.

10. Должны быть письменные инструкции и протоколы, которые гарантируют, что каждый контейнер с растительной субстанцией (растительным сырьем) проверены с целью обнаружения какой-либо фальсификации/подмены или наличия сторонних ингредиентов, таких как кусочки металла или стекла, остатки животных или их экскременты, камни, песок и т.д., либо признаков гниения.

11. Технологические инструкции должны содержать методы удаления сторонних ингредиентов и соответствующие методики очистки/отбора материала растительного происхождения перед его хранением в качестве разрешенной растительной субстанции (растительного сырья) или перед началом производства.

12. Инструкции по производству растительных лекарственных средств должны включать подробные сведения о растворителе, времени и температуре экстрагирования, информацию о любых стадиях концентрирования и используемых способах.

Контроль качества

Отбор проб (образцов)

13. Поскольку лекарственные растения / растительные субстанции по своей природе неоднородны, отбор проб из них должен осуществляться с особой тщательностью персоналом, который обладает специальными навыками. Каждую серию следует идентифицировать по документации именно на эту серию.

14. Необходимо иметь стандартный образец растительного материала, особенно в тех случаях, когда растение не описано в Европейской или иной ведущей фармакопее (фармакопеях, используемых в Грузии). Если используются порошки, то следует сохранять образцы неизмельченного растительного сырья.

15. Персонал отдела контроля качества должен иметь специальную подготовку и опыт специфической работы с растительными субстанциями, промежуточными продуктами и/или растительными лекарственными средствами, чтобы уметь проводить испытания на подлинность и выявлять фальсификаты, уметь выявлять рост грибов, инвазии, неоднородности сырья и так далее.

16. Подлинность (идентификация) и качество растительных субстанций, промежуточных продуктов и растительных лекарственных средств следует определять согласно соответствующих руководств ⁸³, спецификаций на растительные лекарственные средства, а также, если необходимо, в соответствии с фармакопейными требованиями.

Приложение 8

ОТБОР ПРОБ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Принцип

Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии. Достоверные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, проведенных на непредставительных пробах. Таким образом, правильный отбор проб является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

Примечание. Отбор проб рассматривается в соответствии с частями 6.11-6.14 раздела 6 данных правил GMP. Данное приложение содержит дополнительные указания по отбору проб исходного сырья и упаковочных материалов.

Персонал

1. Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать рассмотрение следующих вопросов:

— порядок отбора проб;

⁸³ в ЕС в качестве указанных соответствующих руководств применяются следующие документы: CPMP/QWP/2819/00 (EMA/CVMP/814/00) Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products и CPMP/QWP/2820/00 (EMA/CVMP/815/00) Guideline on Specifications: Test Procedures and Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products

- письменные процедуры по отбору проб;
- методы и оборудование, используемые при отборе проб;
- риск перекрестной контаминации;
- меры предосторожности, которые необходимо принимать в отношении нестабильных и/или стерильных веществ;
- важность принятия во внимание результатов визуальной оценки внешнего вида материалов, тары и этикеток;
- важность документального оформления любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

Исходные материалы

2. Подлинность всей серии исходного сырья, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех контейнеров и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части контейнеров, если разработана процедура, прошедшая валидацию, которая гарантирует, что ни один контейнер с исходным сырьем не был неправильно маркирован.

3. При такой валидации следует учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

- характер и статус производителя и поставщика, а также их понимание требований данных правил GMP;
- наличие системы обеспечения качества у производителя исходного сырья;
- условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;
- характер и свойства исходного сырья и лекарственных средств, для производства которых оно будет использоваться.

При такой системе процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходных материалов в каждом поступающем контейнере, может быть приемлема для:

- исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одного предприятия;
- исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в контейнере, опечатанном производителем, если есть уверенность в его достоверности и если проводятся регулярные аудиты производителя покупателем (производителем лекарственного средства) или официально аккредитованным органом.

Такая процедура не может удовлетворительно пройти валидацию и использоваться для:

- исходного сырья, поставляемого посредниками, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;
- исходного сырья, используемого для производства парентеральных лекарственных средств.

4. Качество серии исходного сырья может быть оценено при отборе и проведении испытания репрезентативной пробы. Для этой цели могут быть использованы пробы, отобранные для испытаний подлинности. Количество проб, отобранных для получения репрезентативной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане отбора проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования средней пробы, также должно быть определено с учетом вида сырья, сведений о поставщике и однородности средней пробы.

Упаковочные материалы

5. В плане отбора проб упаковочных материалов должно быть учтено, по крайней мере, следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, материалы первичной упаковки и/или печатные материалы), способы производства, а также информация о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов. Количество отбираемых проб должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб.

Приложение 9

ПРОИЗВОДСТВО ЖИДКИХ И МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Принцип

Жидкие лекарственные формы, кремы и мази в особенности подвержены микробной и иной контаминации. Поэтому необходимо принимать специальные меры по предупреждению любой контаминации этой продукции.

Помещения и оборудование

1. Для производства и перемещения продукции с целью защиты ее от контаминации рекомендуется использовать закрытые системы. Производственные зоны, в которых находится открытая продукция или открытые чистые контейнеры, как правило, следует эффективно вентилировать отфильтрованным воздухом.

2. Емкости, контейнеры, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их было легко очищать и, при необходимости, подвергать санитарной обработке. В частности, в конструкции оборудования должно быть сведено к минимуму наличие «мертвых» зон или участков, в которых могут скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

3. По возможности не следует использовать аппаратуру из стекла. Части оборудования, контактирующие с продукцией, как правило, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

Производство

4. Следует установить и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. При обслуживании систем воды следует проявлять осторожность во избежание риска размножения микроорганизмов. После любой химической санитарной обработки систем воды их необходимо промыть в соответствии с процедурой, прошедшей валидацию, которая гарантирует полное удаление дезинфицирующих средств.

5. Качество сырья, получаемого в емкостях ангро, следует проверять до их перемещения в емкости для хранения.

6. Следует контролировать передачу сырья по трубопроводам, чтобы гарантировать их поступление в место предназначения.

7. Материалы, от которых возможно отделение волокон и других контаминантов (например, картон или деревянные поддоны), не должны находиться в зонах, где продукция или чистые контейнеры подвержены влиянию окружающей среды.

8. Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и подобных продуктов. Процессы смешивания и фасовки должны пройти валидацию. Для гарантии сохранности однородности продукта особое внимание необходимо в начале и в конце процесса фасовки, а также после остановок в работе.

9. Если готовый продукт фасуют не сразу, необходимо установить максимально допустимое время до его упаковки, а также соответствующие условия хранения, которые следует строго соблюдать.

Приложение 10

ПРОИЗВОДСТВО ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

Принцип

Производство аэрозольных лекарственных средств под давлением с дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Его необходимо осуществлять при условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а для суспензий – их однородность.

Общие требования

1. Как правило, используются два метода производства и наполнения:
 - a) система двухстадийного наполнения (наполнение под давлением). Действующее вещество суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер, вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового лекарственного средства. При этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии действующего вещества в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;
 - b) процесс однократного наполнения (холодное наполнение). Действующее вещество суспендируют в смеси пропеллентов и выдерживают суспензию под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем проводится наполнение контейнера (первичную упаковку) суспензией в один прием.

Помещения и оборудование

2. Производство и наполнение, по возможности, следует проводить в закрытых системах.
3. Зона, в которой продукция или чистые компоненты содержатся открытыми, должна снабжаться отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к производственной среде, по крайней мере, класса D; входить в зону следует через воздушные шлюзы.

Технологический процесс и контроль качества

4. Дозирующие клапаны для аэрозолей имеют более сложную конструкцию по сравнению с большинством устройств, используемых в фармацевтическом производстве. Это должно быть учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества у производителя дозирующих клапанов.
5. Все жидкости (например, жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) должны быть профильтрованы для удаления частиц,

размер которых больше 0,2 мкм. Если это возможно, желательно проведение дополнительной фильтрации непосредственно перед наполнением.

6. Контейнеры и клапаны необходимо очищать согласно валидированной процедуре, которая соответствует назначению лекарственного средства и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация. После очистки клапаны следует хранить в чистых закрытых емкостях; кроме того, должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки должны поступать на линию наполнения в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

7. Необходимо обеспечить однородность суспензии в точке наполнения в ходе всего процесса наполнения.

8. При использовании метода двухстадийного наполнения для достижения правильного состава необходимо обеспечить точную массу вводимых веществ на обеих стадиях. Поэтому во многих случаях целесообразен 100%-ный контроль массы на каждой стадии.

9. Контроль после наполнения должен подтвердить отсутствие утечек при закрытом клапане. Проверку на наличие утечек следует проводить так, чтобы не допустить микробной контаминации или остаточной влаги.

Приложение 11

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

Термины и определения

Владелец процесса (*process owner*) – лицо, ответственное за рабочий процесс.

Владелец системы (*system owner*) – лицо, ответственное за работоспособность и обслуживание компьютеризированной системы, а также за защиту находящихся в ней данных.

Жизненный цикл (*lifecycle*) – все стадии существования компьютеризированной системы от формирования первоначальных требований до прекращения эксплуатации, включая проектирование, определение технических требований, программирование, тестирование, установку, работу и обслуживание.

Информационно-технологическая инфраструктура (*IT-infrastructure*) – компьютерное оборудование и программное обеспечение, такое как сетевое программное обеспечение и операционные системы, которые делают возможным функционирование приложений.

Компьютеризированная система, изготовленная по индивидуальному заказу (*Bespoke / Customized computerized system*) – индивидуально спроектированная компьютеризированная система для обеспечения конкретного рабочего процесса.

Приложение (*application*) – программное обеспечение, установленное на определенной платформе/компьютерном оборудовании и предоставляющее специальные функциональные возможности.

Серийное программное обеспечение (*commercial of the shelf software*) – коммерчески доступное программное обеспечение, пригодность которого для использования продемонстрирована большим количеством пользователей.

Третья сторона (*third party*) – стороны, которые не находятся в прямом подчинении владельца разрешения на производство лекарственных средств.

Принцип

Данное приложение применяется ко всем типам компьютеризированных систем, используемых в рамках деятельности, регулируемой данными правилами GMP. Компьютеризированная система представляет собой совокупность программных и аппаратных компонентов, которые совместно выполняют определенные функции.

Применение компьютеризированной системы должно быть валидировано, информационно-технологическая инфраструктура (*IT-infrastructure*) должна пройти квалификацию.

Если компьютеризированная система заменяет ручную операцию, это не должно приводить к снижению качества продукции, контроля процесса или обеспечения качества. Общие риски процесса не должны возрастать.

Общие требования

1. Управление рисками

В течение жизненного цикла компьютеризированной системы необходимо применять систему управления рисками, принимая во внимание безопасность пациентов, целостность данных и качество продукции. В рамках системы управления рисками решения по объему валидационных испытаний и проведению контролей целостности данных должны основываться на обоснованной и документально оформленной оценке рисков компьютеризированной системы.

2. Персонал

Следует поддерживать тесное сотрудничество между всем значимым персоналом, таким как владелец процесса, системный оператор, уполномоченные лица (QP) и ИТ-персонал. Весь персонал должен иметь соответствующую квалификацию, уровень доступа и определенную ответственность для выполнения возложенных на него обязанностей.

3. *Поставщики и провайдеры услуг*

3.1. Если задействованы третьи стороны (например, поставщики, провайдеры услуг) например, для поставки, установки, настройки, интегрирования, валидации, технического обслуживания (например, через удаленный доступ), модификации или поддержания компьютеризированных систем, связанных с ними услуг или обработки данных, то должны иметься надлежащие официальные контракты (договора) между производителем и любыми третьими сторонами. В этих договорах должна быть четко установлена ответственность третьих сторон. Аналогично следует рассматривать подразделения информационных технологий производителя (ИТ-подразделения).

3.2. При выборе поставщика или провайдера услуг ключевым фактором должна быть его компетентность и надежность поставщиков. Необходимость аудита должна быть основана на оценке рисков.

3.3. Документация, прилагаемая к коммерческим программным продуктам, должна быть рассмотрена уполномоченными представителями заказчика на предмет соответствия требованиям пользователя.

3.4. Информация о системе качества и аудитах поставщиков или разработчиков программного обеспечения и установленных компьютеризированных систем должна быть доступна для предоставления лицам, осуществляющим проверку (инспекцию) по их требованию.

Стадия проектирования

4. *Валидация*

4.1. Документация и отчеты по валидации должны охватывать все этапы жизненного цикла компьютеризированной системы. Производители должны быть способны обосновать свои стандарты, правила, критерии приемлемости, процедуры и протоколы на основе оценки рисков.

4.2. Валидационная документация должна включать записи контроля изменений (если применимо) и отчеты о любых отклонениях, выявленных в ходе валидации.

4.3. Должен иметься актуализированный перечень (реестр) всех используемых компьютеризированных систем, функции которых подпадают под требования данных правил GMP.

Для критических компьютеризированных систем должны быть в наличии подробное актуализированное описание физических и логических взаимосвязей, потоков данных и интерфейсов с другими системами или процессами, требуемые ресурсы всего компьютерного оборудования и программного обеспечения, а также доступные меры безопасности.

4.4. Спецификации пользователя (*URS – User Requirements Specifications*) должны описывать необходимые функции компьютеризированной системы, которые должны быть основаны на документально оформленной оценке рисков и влияния с точки зрения соблюдения данных правил GMP. Требования URS должны прослеживаться на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы.

4.5. Регламентированный пользователь должен предпринять все разумные меры, чтобы гарантировать, что компьютеризированная система разработана в соответствии с системой управления качеством. Поставщик должен быть соответствующим образом оценен.

4.6. Для валидации компьютеризированных систем, изготовленных по индивидуальному заказу, следует разработать документированную процедуру, в соответствии с которой осуществляется оценка качества компьютеризированной системы, определяются критерии и составляются соответствующие отчеты для всех этапов ее жизненного цикла.

4.7. Следует продемонстрировать доказательства соответствия методов тестирования и планы тестирования компьютеризированной системы. Должны быть детально рассмотрены пределы параметров системы (процесса), границы данных и обработка ошибок. Для средств автоматического тестирования и режимов тестирования следует иметь документированные оценки их адекватности.

4.8. Если данные переводятся в другой формат или систему данных, валидация должна включать проверку того, что данные во время их перемещения остаются неизменными в количественном выражении и/или по смыслу.

Стадия эксплуатации

5. Данные

Для минимизации рисков компьютеризированные системы, осуществляющие электронный обмен данных с другими системами, должны включать соответствующие встроенные средства контроля правильного и защищенного ввода и обработки данных.

6. Контроль точности (*Accuracy Checks*)

Для критических данных, вводимых вручную, следует предусмотреть дополнительный контроль точности ввода данных. Этот контроль может осуществляться вторым оператором или с помощью валидированных электронных средств. Критичность и потенциальные последствия ошибочного или

неправильного ввода данных, должны быть охвачены системой управления рисками.

7. *Хранение данных*

7.1. Данные должны быть защищены от повреждений как физическими, так и электронными способами. Сохраненные данные должны проверяться на доступность, читаемость и точность. Доступ к данным должен быть обеспечен на протяжении всего периода их хранения.

7.2. Следует выполнять регулярное резервное копирование всех необходимых данных. Сохранность и точность резервных копий, а также возможность восстановления данных должны быть проверены в процессе валидации и периодически контролироваться.

8. *Распечатки*

8.1. Необходимо иметь возможность получения четких печатных копий данных, хранящихся в электронном виде.

8.2. Для протоколов, сопровождающих разрешение на выпуск серии, следует предусмотреть возможность получения распечаток, указывающих, изменялись ли какие-либо данные с момента их первоначального ввода.

9. *Аудиторские следы (Audit Trails)*

На основе оценки рисков следует уделить внимание встраиванию в систему возможности создания записей всех изменений и удалений данных, имеющих отношение к сфере действия данных правил GMP (система, создающая «аудиторские следы»). Причины изменений или удалений данных, имеющих отношение к сфере действия данных правил GMP, должны быть оформлены документально. Контрольные следы должны быть доступными, иметь возможность их преобразования в понятную для пользователей форму, регулярно проверяться.

10. *Управление изменениями и конфигурацией*

Любые изменения в компьютеризированной системе, включая конфигурацию системы, должны проводиться только контролируемым способом в соответствии с установленной процедурой.

11. *Периодическая оценка (Periodic evaluation)*

Компьютеризированные системы должны периодически оцениваться для подтверждения того, что они остаются в валидированном состоянии и соответствуют данным правилам GMP. Такие оценки должны включать в себя, где это уместно, текущий диапазон функциональных возможностей, протоколы отклонений, инцидентов (непредвиденные случаи), проблем, истории обновлений (upgrades), отчеты об эксплуатации, надежности, защищенности и отчеты о валидационном статусе.

12. *Защита*

12.1. Должны иметься в наличии физические и/или логические элементы контроля для обеспечения доступа к компьютеризированной системе только уполномоченным на то лицам. Соответствующие способы предотвращения несанкционированного доступа к системе могут включать в себя использование ключей, карточек доступа, персональных кодов с паролями, биометрических данных, ограничения доступа к компьютерному оборудованию и зонам хранения данных.

12.2. Степень защиты зависит от критичности компьютеризированной системы.

12.3. Создание, изменение и аннулирование прав доступа следует протоколировать.

12.4. Должна быть разработана система управления данными и документами для регистрации идентификации операторов, осуществляющих вход, а также для регистрации изменения, подтверждения или удаления данных, включая дату и время.

13. Управление инцидентами

Все инциденты (непредвиденные случаи), включая системные сбои и ошибки данных, должны быть сообщены (доведены до сведения ответственных лиц) и оценены. Следует установить основную причину критических сбоев и использовать эту информацию в качестве основы для корректирующих и предупреждающих действий (САРА).

14. Электронная подпись

Электронные записи могут быть подписаны в электронном виде. Электронные подписи должны:

- a) в рамках предприятия иметь такое же значение, как рукописные подписи;
- b) быть неразрывно связанными с соответствующими протоколами;
- c) включать время и дату, когда они были поставлены.

15. Выпуск серии (Batch release)

Если для протоколирования процедуры сертификации и выпуска серии (*batch release*) используется компьютеризированная система, она должна предоставлять доступ для выпуска серии только уполномоченному лицу (QP), а также должна четко идентифицировать и регистрировать лицо, которое одобрило и выпустило серию в реализацию. Эти действия должны осуществляться с использованием электронной подписи.

16. Непрерывность работы (Business Continuity)

С целью обеспечения работоспособности компьютеризированных систем, сопровождающих критические процессы, следует принять меры предосторожности для гарантии непрерывности поддержки этих процессов в случае выхода системы из строя (например, с использованием ручной или альтернативной системы). Время, необходимое для введения в действие

альтернативных мер, должно учитывать риски и быть подходящим для конкретной компьютеризированной системы и сопровождаемому рабочему процессу (*business process*). Эти меры должны быть надлежащим образом оформлены документально и проверены.

17. Архивирование

Данные могут архивироваться. Эти данные должны проверяться на доступность, удобство чтения и целостность. Если в компьютеризированной системе необходимо провести существенные изменения (например, компьютерного оборудования или программного обеспечения), следует обеспечить и проверить возможность восстановления данных.

Приложение 12

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Примечание. Производитель лекарственных средств, владелец торговой лицензии на лекарственное средство, для которого ионизирующее облучение является составной частью технологического процесса, должен также руководствоваться нормативными требованиями, регламентирующими использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных средств⁸⁴.

Введение

Ионизирующее излучение может использоваться в производственном процессе для различных целей, включая снижение бионагрузки и стерилизацию исходного сырья, компонентов упаковки или продукции, а также обработки лекарственных средств, получаемых из человеческой плазмы или человеческой крови.

Используется два вида ионизирующего излучения: гамма-излучение от радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное излучение (бета-излучение), получаемое с помощью ускорителя.

⁸⁴ в ЕС указанные требования установлены в руководстве CPMP «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»

При гамма-излучении могут быть использованы два различных режима обработки:

- i. серийный метод – продукция размещается в фиксированном месте вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник ионизирующего излучения;
- ii. непрерывный метод – автоматизированная система транспортирует продукцию в камеру для облучения мимо открытого источника ионизирующего излучения, перемещает ее с соответствующей скоростью по заданному маршруту, а затем выводит из камеры.

Радиационные установки с ускорителями электронов (*Electron Irradiation*): продукцию перемещают через непрерывный или пульсирующий пучок электронов высокой энергии (бета-излучение), развертку которого производят в обоих направлениях перпендикулярно к перемещению продукции.

Ответственность

1. Радиационная обработка может осуществляться непосредственно производителем лекарственных средств или по контракту с организацией, имеющей в распоряжении радиационную установку. При этом каждый из них должен иметь соответствующую (разрешение) на производство лекарственных средств.
2. Производитель лекарственных средств несет ответственность за качество продукции, в том числе за результаты воздействия ионизирующего излучения. Организация, проводящая радиационную обработку по контракту, несет ответственность за то, чтобы каждый контейнер с продукцией получил дозу, определенную производителем (в том числе контейнеры с продукцией, самые удаленные от источника излучения).
3. Требуемая доза с обоснованными предельными значениями должна быть указана в регистрационном досье на лекарственное средство.

Дозиметрия

4. Дозиметрия – это измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для валидации, ввода установки в эксплуатацию (наладки) и контроля процесса.
5. Калибровка каждой партии рабочих дозиметров должна соответствовать стандартам Грузии и международным стандартам. Срок действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.
6. Для установления калибровочной кривой рутинных дозиметров и для измерения изменения дозы поглощения после облучения, как правило, должен

использоваться один и тот же прибор. При использовании другого прибора они должны быть калиброваны в абсолютных единицах поглощения.

7. В зависимости от типа используемых дозиметров необходимо учитывать возможные источники погрешностей, включая изменение влажности, изменение температуры, промежутки времени между облучением и измерением, а также мощность поглощенной дозы.

8. Длину волны прибора, используемого для измерения изменений в поглощении дозиметров, и прибор, используемый для измерения плотности потока, следует регулярно проверять путем калибровки через определенные интервалы времени, установленные на основании стабильности, предназначения и способа применения прибора.

Валидация процесса

9. Валидация – это действие, доказывающее, что процесс, то есть получение продукцией заданной для поглощения дозы, достигает ожидаемых результатов. Более полно требования к валидации приведены в соответствующих нормативных требованиях по использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств⁸⁵.

10. Валидация должна включать в себя составление карты дозного поля, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера с продукцией при определенной схеме размещения продукции в нем.

11. Технические требования к процессу облучения (спецификация процесса), как минимум, должны включать в себя следующее:

- a) подробные сведения об упаковке продукции;
- b) схему(ы) укладки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание необходимо уделять тому, чтобы плотная продукция получила полную дозу и не экранировала другую продукцию. Каждый способ укладки в контейнер разных видов продукции должен быть описан в технической документации и должен пройти валидацию;
- c) схему расположения контейнеров вокруг источника (серийный метод) или маршрут (траектория движения) облучаемых объектов внутри камеры для облучения (непрерывный метод);
- d) верхнее и нижнее предельно допустимые значения поглощенной дозы излучения для продукции (и соответствующие методы рутинной дозиметрии);

⁸⁵ в ЕС указанные нормативные требования приведены в руководстве CPMР «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products»

е) верхнее и нижнее предельные значения поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы;

ф) другие параметры процесса, включая мощность поглощенной дозы, максимальное время экспозиции, число экспозиций, количество циклов облучения и пр.

Если облучение проводят по контракту, то в этом контракте должны быть описаны, по крайней мере, подпункты d) и е) части 11, регламентирующие технические требования к процессу облучения.

Ввод установки в эксплуатацию (подготовка установки)

Общие требования

12. Ввод в эксплуатацию (подготовка установки) – это экспериментально полученное и документально оформленное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии с требованиями спецификации к процессу постоянно будет работать в заранее установленных пределах. Согласно данному приложению, заранее установленные пределы – это максимально и минимально допустимые значения дозы, предназначенной для поглощения контейнером, который облучается. Должна быть исключена возможность того, что изменения в работе установки, которые могут привести к выходу значений поглощенной контейнером дозы за эти пределы, могут происходить без ведома оператора.

13. Ввод в эксплуатацию (подготовка установки) должен включать в себя следующие элементы:

- a) планирование;
- b) составление карты дозного поля (*Dose Mapping*);
- c) документирование;
- d) определение требований к повторному вводу установки в эксплуатацию.

Источники гамма-излучения

Планирование

14. Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- a) активность и геометрия источника излучения;
- b) расстояние от источника до контейнера;
- c) продолжительность облучения, контролируемая установленным таймером или скоростью движения конвейера;
- d) состава и плотности материала, включая другую продукцию, между источником и определенной частью контейнера.

15. Суммарная поглощенная доза зависит также от маршрута (траектории движения), по которому движутся контейнеры при серийном методе облучения, или от схемы загрузки при порционном методе облучения, а также от количества циклов облучения.

16. При фиксированном маршруте (в случае непрерывного облучения) или при фиксированной схеме загрузки (в случае применения серийного метода облучения), а также при постоянной мощности источника и виде продукции основным параметром установки, контролируемым оператором, является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

Составление карты дозы

17. При составлении карты дозного поля камера для облучения должна быть заполнена контейнерами с моделируемой продукцией или репрезентативными образцами продукции однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены не менее чем в трех заполненных контейнерах, которые проходят через облучатель. Эти контейнеры должны быть окружены аналогичными контейнерами или моделируемой продукцией. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть размещены в большем количестве контейнеров.

18. Расположение дозиметров зависит от размеров облучаемого контейнера. Например, для контейнеров размером $1 \times 1 \times 0,5$ м, дозиметры могут располагаться в узлах трехмерной решетки с шагом 20 см с учетом внешней поверхности контейнера. Если предполагаемые зоны с максимальной и минимальной дозами известны из характеристик установки, то часть дозиметров может быть изъята из зон со средними значениями доз и помещена в зоны с экстремальными значениями дозы с шагом 10 см.

19. В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и поверхностью контейнера при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме загрузки.

20. В идеальном случае для определения карты дозного поля следует использовать эталонные дозиметры, поскольку они имеют большую точность. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними эталонные дозиметры в местах, где предполагаются минимальная и максимальная дозы, и в обычно контролируемом месте в каждом модельном контейнере для облучения. Полученные значения поглощенной дозы могут иметь случайную погрешность (ошибку измерения), которая может быть оценена при сопоставлении значений при повторных измерениях.

21. Измеренная обычным дозиметром минимальная наблюдаемая доза, необходимая для гарантии того, что все облученные контейнеры получили минимальную требуемую дозу, должна быть установлена на основании знания ошибки измерения штатных дозиметров.

22. Во время определения карты дозного поля параметры установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями следует сохранять.

Радиационные установки с ускорителями электронов

Конструкция

23. Поглощенная доза ионизирующего излучения в продукции зависит, в первую очередь, от следующих основных факторов:

- a) характеристики пучка, а именно: энергии электронов, среднего потока пучка, ширины развертки и равномерности пучка по ширине развертки;
- b) скорости конвейера;
- c) состава и плотности продукции;
- d) состава, плотности и толщины материала, находящегося между выходным окном и облучаемой частью продукции;
- e) расстояния от выходного окна до контейнера.

24. Основными параметрами, контролируемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

Составление карты дозного поля

25. При составлении карты дозного поля дозиметры следует располагать между слоями гомогенного поглотителя, моделирующего реальную продукцию, или между слоями реальной представительной продукции однородной плотности так, чтобы не менее 10 измерений были проведены в пределах максимального пробега электронов. Необходимо также соблюдать требования, изложенные в частях 18-21 данного приложения.

26. При определении карты дозного поля параметры радиационной установки необходимо поддерживать постоянными, контролировать и регистрировать их. Эти записи вместе с результатами дозиметрии и другими полученными записями следует сохранять.

Повторная подготовка установки

27. Процедура повторной подготовки установки должна проводиться заново каждый раз, когда происходят изменения процесса или параметров радиационной установки, способные повлиять на распределение поглощенной дозы в облучаемом контейнере (например, при замене стержней облучателя). Объем работ по повторной подготовке зависит от степени изменений, внесенных в конструкцию облучателя радиационной установки или в конфигурацию загрузки. При наличии сомнений процедуру повторной подготовки установки следует провести заново.

Помещения

28. Помещения следует проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы облученные контейнеры были отделены от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатывают в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические и нефармацевтические материалы друг от друга при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

Любая возможность загрязнения продукции радионуклидами должна быть исключена.

Технологический процесс

29. Контейнеры с продукцией, предназначенные для облучения, следует загружать в соответствии со схемой(ами) загрузки, установленной при валидации.

30. Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием валидированных дозиметрических методик. Соотношение между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при валидации процесса и вводе радиационной установки в эксплуатацию.

31. Для дифференциации облученных и необлученных контейнеров необходимо использовать индикаторы радиации. Однако их не следует использовать в качестве единственного средства дифференциации или как единственный показатель удовлетворительных результатов процесса обработки.

32. Одновременную обработку разных видов продукции в одной загрузке в радиационной камере следует проводить только тогда, когда на основании опыта эксплуатации установки или по другим данным установлено, что поглощенная доза в каждом отдельном контейнере находится в установленных пределах.

33. Если требуемая доза облучения получается более чем за одну экспозицию или более чем за один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с владельцем торговой лицензии на лекарственное средство; кроме того, эта доза должна быть получена в течение предварительно установленного промежутка времени. Владелец торговой лицензии на лекарственное средство должен быть уведомлен о незапланированных перерывах во время облучения, если они удлиняют процесс облучения свыше предварительно согласованного времени.

34. Облученная продукция всегда должна быть отделена от необлученной. Способы достижения этого включают в себя использование индикаторов радиации (согласно части 31 данного приложения) и соответствующей планировки помещений (согласно части 28 данного приложения).

Гамма-облучатель

35. При непрерывном режиме обработки дозиметры должны быть расположены таким образом, чтобы под воздействием облучения одновременно находились не менее двух дозиметров в течение всего процесса.

36. При серийном методе не менее двух дозиметров должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения в местах получения минимальной дозы.

37. При непрерывном методе облучения должна быть положительная индикация правильного рабочего положения источника. Положение источника и движение конвейера должны быть связаны блокировкой. Скорость движения конвейера необходимо постоянно контролировать и регистрировать.

38. При порционном режиме облучения перемещение источника и время экспозиции для каждой серии продукции должны контролироваться и протоколироваться.

39. Для получения желаемой дозы следует отрегулировать время облучения и скорость движения конвейера с учетом радиоактивного распада источника и примесей в источнике. Период действия заданных параметров скорости и времени следует протоколировать и строго соблюдать.

Радиационные установки с ускорителями электронов

40. В каждый контейнер должен быть помещен дозиметр.

41. Необходимо непрерывно регистрировать среднее значение потока пучка, энергию электронов, ширину развертки и скорость конвейера. Эти параметры, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время ввода в эксплуатацию, поскольку они подвержены спонтанным изменениям.

Документация

42. Количество поступивших, подвергшихся облучению и отправленных (с участка облучения) контейнеров должно совпадать и соответствовать значениям, указанным в сопроводительной документации. Любые расхождения должны регистрироваться и расследоваться.

43. Оператор радиационной установки должен удостоверить в письменном виде диапазон значений поглощенных доз, полученных каждым контейнером при каждой загрузке в данной серии продукции или в поставке.

44. Протоколы ведения процесса и контроля для каждой серии продукции, прошедшей облучение, должны проверяться и подписываться назначенным лицом и сохраняться. Метод и место хранения должны быть согласованы между организацией, осуществляющей облучение, и владельцем торговой лицензии.

45. Документация, относящаяся к валидации и к подготовке радиационной установки, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение пяти лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

Микробиологический контроль

46. Ответственность за микробиологический мониторинг несет производитель лекарственных средств. Этот мониторинг может включать мониторинг производственной среды и контроль продукции перед облучением, как установлено в регистрационном досье.

Приложение 13

ПРОИЗВОДСТВО ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Термины и определения

Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство / на продукт (*product specification file*) – справочное досье, содержащее всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных инструкций по производству, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного средства.

Заказ (*order*) – задание на производство, упаковку и/или доставку определенного количества единиц исследуемых(ого) лекарственных(ого) средств(а).

Исследователь (*investigator*) – лицо, ответственное за проведение клинического исследования в медицинском учреждении. При проведении клинического исследования группой лиц исследователем является руководитель группы, который может называться ответственным исследователем (*principal investigator*).

Или, согласно Закона Грузии «О лекарственных средствах»: **исследователь** – врач, имеющий достаточную профессиональную подготовку и опыт лечения пациентов, знающий правила надлежащих клинических испытаний (GCP) лекарственных средств и соответствующие нормативно-правовые акты. Исследователь отвечает за проведение клинического испытания в месте проведения испытания (медицинском учреждении). Если испытание проводится группой лиц в определенном месте проведения испытания, то исследователем считается руководитель, отвечающий за работу группы (ответственный исследователь).

Клиническое исследование (*clinical trial*) – любое исследование, проводимое на людях – субъектах исследования для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов лекарственных(ого) средств(а) и/или для выявления побочных реакций, и/или для изучения их(его) абсорбции, распределения, метаболизма и выведения с целью оценки их(его) безопасности и/или эффективности.

Или, согласно Закона Грузии «О лекарственных средствах»: **клиническое испытание (исследование)** – испытание при участии человека, направленное на установление или подтверждение клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов одного или нескольких исследуемых лекарственных средств, и/или определение любых побочных реакций, связанных с одним или несколькими исследуемыми лекарственными средствами, и/или изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного или нескольких исследуемых лекарственных средств с целью подтверждения его безопасности и/или эффективности. Это понятие включает клинические испытания, проводимые в одном, или нескольких местах проведения клинического испытания (медицинских учреждениях), в одной или нескольких странах».

Код рандомизации (*randomization code*) – перечень, содержащий описание лечения, назначенного каждому субъекту процесса рандомизации.

Исследуемое лекарственное средство (*investigational medicinal product*) – лекарственная форма действующего вещества или плацебо, которые испытываются или используются в качестве эталона для сравнения в клиническом испытании, включая лекарственные средства, на которые выдано торговую лицензию, но они используются или производятся (расфасовываются или упаковываются) отличным от зарегистрированной лекарственной формы образом, или используются по незарегистрированным терапевтическим показаниям, или используются для получения дополнительной информации о зарегистрированной форме лекарственного средства.

Отгрузка (*shipping*) – операции по упаковке для отгрузки и отправки (транспортировки) заказанных лекарственных средств для клинических исследований.

Препарат сравнения (*comparator product*) – исследуемое или зарегистрированное лекарственное средство (т.е. активный контроль) (i.e. active control) либо плацебо, используемый(ое) для сравнения при проведении клинического исследования.

Рандомизация (*randomisation*) – процесс распределения субъектов клинического испытания по основным и контрольным группам с использованием элемента случайности с целью сведения к минимуму возможности необъективного заключения.

«Слепое» испытание («слепой» метод) (*blinding*) – процедура клинических испытаний, при которой одна или более сторон, участвующих в испытании, не информированы о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях). При простом «слепом» испытании (*Single-blinding*) не информирован(ы) субъект(ы) клинического испытания; при двойном «слепом» испытании (*double-blinding*) не информированы о терапевтическом(их) назначении (назначениях) субъект(ы) клинического испытания, исследователь(и) и монитор(ы), а в некоторых случаях и лица, анализирующие полученные при клинических испытаниях данные. В отношении исследуемого лекарственного средства «слепой» метод испытания означает преднамеренное маскирование

идентичности этого лекарственного средства в соответствии с указаниями спонсора. Раскодирование означает раскрытие информации об идентичности лекарственного средства.

Спонсор (*sponsor*) – физическое лицо, предприятие, учреждение или организация, несущие ответственность за начало клинического испытания, его организацию и/или финансирование.

Или, согласно Закона Грузии «О лекарственных средствах»: ***спонсор** – юридическое лицо, индивидуальный предприниматель или физическое лицо, отвечающее за инициирование, организацию и/или финансирование клинического испытания.*

Принцип

Исследуемые лекарственные средства должны быть изготовлены в соответствии с принципами данных правил GMP. Также должны быть приняты во внимание другие руководства, если они имеют отношение к делу и соответствуют стадии разработки препарата. Методики должны быть гибкими, чтобы обеспечить возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и отвечать стадии разработки лекарственного средства.

При клинических испытаниях для участвующих субъектов клинического испытания (пациентов (субъектов)) может присутствовать дополнительный риск по сравнению с пациентами, принимающими лекарственные средства, которые размещены на рынке. Применение данных правил GMP к производству исследуемых лекарственных средств необходимо для того, чтобы гарантировать субъектам клинического испытания отсутствие риска, а также чтобы на результаты клинических испытаний не повлияли недостаточно изученные безопасность, качество или эффективность. В равной мере эти требования предназначены, чтобы обеспечить постоянство от серии к серии того же самого исследуемого лекарственного средства, используемого в одном или в разных клинических испытаниях, а также для адекватного документирования и обоснования изменений в ходе разработки исследуемого лекарственного средства.

Производство исследуемых лекарственных средств связано с дополнительной сложностью по сравнению с зарегистрированными лекарственными средствами вследствие отсутствия постоянного порядка, в связи с различными дизайнами клинических испытаний и, как следствие, в связи с различными дизайнами упаковок, необходимости рандомизации и слепых испытаний, а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания лекарственных средств. Также знания относительно силы действия или токсичности лекарственного средства могут быть неполными, может отсутствовать полная валидация процесса или могут использоваться также зарегистрированные лекарственные средства, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы. В связи с этим, для работы с исследуемыми лекарственными средствами необходим персонал с пониманием применения данных правил GMP в

отношении исследуемых лекарственных средств, который прошел соответствующее обучение. Необходимо сотрудничество со спонсором клинических испытаний, который несет наибольшую ответственность в отношении всех аспектов клинического испытания, в том числе за качество исследуемых лекарственных средств. В связи с повышенной сложностью производственных операций необходима высокоэффективная система качества.

В данном приложении также установлены требования к оформлению заказов, отгрузке/транспортированию и возврату материалов для клинических исследований, которые взаимосвязаны и дополняют правила надлежащей клинической практики (GCP), утвержденные постановлением Правительства Грузии.

Примечание

Неисследуемое лекарственное средство⁸⁶

Субъектам клинических испытаний могут быть предоставлены лекарственные средства, которые не являются исследуемыми лекарственными средствами, плацебо или препаратами сравнения. Такие лекарственные средства могут применяться для сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и/или ввиду необходимости обеспечения адекватного медицинского ухода, предусмотренного для пациентов. Такие лекарственные средства могут также применяться в соответствии с протоколом для обеспечения физиологического отклика. Эти лекарственные средства не являются исследуемыми лекарственными средствами; их может поставлять спонсор или исследователь. Спонсор должен гарантировать, что они соответствуют сообщению/запросу на разрешение о проведении клинического испытания и имеют надлежащее качество с учетом цели испытания; при этом он должен учитывать источник лекарственных средств, являются ли они зарегистрированными лекарственными средствами и были ли они переупакованы. Для этого рекомендуется консультация и участие уполномоченного лица (QP).

Разрешение на производство и подготовка к использованию

Как полное так и частичное производство исследуемых лекарственных средств, а так же процессы разделения, упаковки или презентации являются объектами получения разрешения на вид деятельности. Разрешение не требуется для подготовки к применению перед использованием или упаковкой, если эти процессы осуществляются в больницах, поликлиниках или клиниках фармацевтами или другими лицами, которые имеют официальные полномочия осуществлять такие процессы, а также если исследуемые лекарственные средства

⁸⁶ в ЕС детальная информация содержится в руководстве «Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other Medicinal Products used in Clinical Trials»

предназначены исключительно для использования в этих учреждениях⁸⁷. Под подготовкой к применению следует понимать простой процесс, такой как:

- растворение или диспергирование исследуемого лекарственного средства для введения его субъекту испытания; или
- разведение или смешивание исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства (-в) с другим веществом (веществами), которое применяют как носитель с целью введения.

Смешивание нескольких ингредиентов вместе, включая действующее вещество, с целью получения исследуемого лекарственного средства не является подготовкой к применению.

Исследуемое лекарственное средство должно существовать до того процесса, который определяют как подготовку к применению.

Процесс подготовки к применению следует проводить насколько возможно непосредственно перед введением.

Такой процесс должен быть определен в заявке на проведение клинических испытаний / досье исследуемого лекарственного средства и в протоколе клинического испытания или соответствующем документе, который имеется в клинической базе.

Управление качеством

1. Система качества, организованная, введенная и осуществляемая производителем или импортером, должна быть документирована в письменных процедурах, утвержденных спонсором, и учитывать принципы и требования данных правил GMP, применимые к исследуемым лекарственным средствам.
2. Спецификации на лекарственные средства и инструкции по производству могут быть изменены в процессе разработки, но при этом следует обеспечить полный контроль и прослеживаемость изменений.

Персонал

3. Весь персонал, деятельность которого связана с исследуемыми лекарственными средствами, должен пройти соответствующее обучение в отношении требований, специфических для таких видов продукции.

Также и в случаях, когда число вовлеченных сотрудников является немногочисленным, для каждой серии должны быть выделены люди, которые отвечают за производство и за контроль качества.

4. Уполномоченное лицо (QP) должно обеспечить наличие системы, которая отвечает требованиям данных правил GMP; оно должно иметь глубокие знания по

⁸⁷ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2005/28/ЕС

фармацевтической разработке и процессам клинических испытаний, которые приведены в частях 38-41 данного приложения.

Помещения и оборудование

5. Для исследуемых лекарственных средств токсичность, сила действия и алергизирующее действие могут быть не до конца известны, вследствие чего повышается необходимость сведения к минимуму риска перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы испытаний и приемлемые пределы, которые применяют после очистки, должны учитывать характер таких рисков. Если возможно, следует рассмотреть возможность производства по принципу кампаний. Следует учитывать растворимость лекарственного средства при решении вопроса о выборе растворителя для проведения очистки.

Документация

Спецификации и инструкции

6. Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию), производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько исчерпывающими, насколько это позволяет текущий уровень знания. Их следует периодически оценивать в ходе разработки и, при необходимости, актуализировать. В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, современная технология, нормативные и фармакопейные требования; новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживание. Любые изменения, которые могут иметь последствия для качества исследуемого лекарственного средства, в частности, для стабильности и биоэквивалентности, следует вносить в соответствии с письменной методикой.

7. Следует протоколировать причины внесения изменений; должны быть исследованы и задокументированы последствия изменения в отношении качества лекарственного средства и любых текущих клинических испытаний.

Заказ

8. Заказ должен содержать требование на изготовление и/или упаковку определенного количества единиц продукции, и/или ее отгрузку (транспортировку). Только спонсор или лицо, действующее от его имени, может сделать заказ производителю. Заказ должен быть изложен в письменном виде (также может быть передан с помощью электронных средств) и достаточно точно,

чтобы избежать разночтения; заказ должен быть официально санкционирован и в нем должны быть ссылки на досье спецификаций на лекарственное средство и на соответствующий протокол клинического испытания.

Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство

9. Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство необходимо постоянно актуализировать в соответствии с процессом (ходом) разработки лекарственного средства, обеспечивая соответствующую прослеживаемость предыдущих версий. Досье должно содержать такие документы (или ссылки на них):

- a) спецификации и аналитические методики на исходное сырье, упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;
- b) способы производства;
- c) испытания в процессе производства и методы;
- d) утвержденная копия этикетки;
- e) соответствующие протоколы клинических испытаний и коды рандомизации, если необходимо;
- f) соответствующие технические соглашения с заказчиками, если необходимо;
- g) данные по стабильности;
- h) условия хранения и транспортировки.

Приведенный выше перечень не устанавливает ограничения и не является исчерпывающим. Содержание может варьировать в зависимости от лекарственного средства и стадии разработки. Информация должна составлять основу для оценки соответствия с целью сертификации и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии, осуществляемые уполномоченным лицом (QP), поэтому эта информация должна быть для него доступной. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные уполномоченные лица (QP), приемлемо вести отдельные досье, в которых содержится ограниченная информация, имеющая отношение к деятельности на соответствующих участках.

Производственная рецептура и технологические инструкции

10. Для каждой производственной операции или поставки должны быть четкие и достаточные письменные инструкции и письменные протоколы. Если операция не является повторяемой, может не быть необходимости составлять производственную рецептуру и технологические инструкции. Для подготовки окончательной версии документов, которые будут использоваться при рутинном производстве после получения регистрационного удостоверения, особое значение имеют протоколы.

11. Информацию, содержащуюся в досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство, следует использовать для создания детальных

письменных инструкций по изготовлению, упаковке, испытаниям для контроля качества, условий хранения и отгрузки (транспортировки).

Инструкции по упаковке

12. Исследуемые лекарственные средства, как правило, упаковывают индивидуальным способом для каждого субъекта клинического испытания. Количество единиц продукции, которая подлежит упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и количества архивных образцов, которые следует сохранять. Необходимо составить балансы, с целью гарантии, что на каждой стадии процесса было посчитано правильное количество каждого необходимого лекарственного средства.

Протоколы производства, испытания и упаковки серии

13. Протоколы серии должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Эти протоколы должны содержать все замечания, которые касаются производства и контролей (дела) и обоснования использованных процедур или внесенных изменений, которые расширяют существующие знания об исследуемом лекарственном средстве и позволяют усовершенствовать производственные операции.

14. Протоколы производства серии следует хранить не менее 5 лет после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия.

Технологический процесс

Упаковочные материалы

15. В спецификациях и критериях контроля качества должны быть предусмотрены мероприятия по предупреждению неумышленного раскодирования вследствие разницы во внешнем виде разных серий упаковочных материалов.

Производственные операции

16. На этапе разработки следует установить критические параметры и точки контроля в процессе производства, используемые для контроля процесса. Временные параметры технологического процесса и точки контроля в процессе производства устанавливаются на основании приобретенного опыта, в том числе полученного из предыдущих работ по разработке. Ключевой персонал должен уделять особое внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании опыта, приобретенного при изготовлении. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованными, учитывая имеющиеся в настоящее время знания.

17. Технологические процессы для исследуемых лекарственных средств не будут валидированными до такого уровня, который необходим для рутинного

производства, но необходимо, чтобы помещения и оборудование были квалифицированными. В случае стерильных исследуемых лекарственных средств валидацию процессов стерилизации следует осуществлять по тем же стандартам, что и для зарегистрированных лекарственных средств. Если необходимо, для гарантии безопасности исследуемых лекарственных средств, получаемых с помощью биотехнологии, необходимо доказать инактивацию/удаление вирусов и/или других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах⁸⁸.

18. Валидация асептических процессов является проблемной из-за малых размеров серий продукции; в этих случаях количество первичных упаковок, наполняемых средами, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. По возможности, в том числе для моделирования процесса, следует наполнять средами большее число единиц для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с этим следует уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

Принципы, применяемые к препарату сравнения

19. Если исследуемое лекарственное средство модифицируют, необходимо иметь в распоряжении сведения (например, о стабильности, сравнительной растворимости, биодоступности и т.д.), которые доказывают, что такие изменения не повлияют в значительной мере на начальные характеристики качества лекарственного средства.

20. Дата окончания срока годности лекарственного средства, указанная на оригинальной упаковке, может не подходить для этого лекарственного средства, если оно было перепаковано в другой контейнер, который может не обеспечивать эквивалентную защиту или может быть несовместим с лекарственным средством. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой следует использовать такое лекарственное средство; при этом следует учитывать природу этого лекарственного средства, характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться данное лекарственное средство. Эту дату следует обосновать; она должна быть не больше, чем дата окончания срока годности, указанная на начальной упаковке. Дата окончания срока годности должна согласовываться с длительностью клинического испытания.

Операции по кодированию («слепой» метод)

21. Если исследуемые лекарственные средства кодируют, должны быть системы, которые обеспечивают достижение и сохранение кодировки, но при необходимости позволяют идентифицировать закодированные («слепые») продукты, в том числе номера серий, до операции по кодированию. Следует

⁸⁸ by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

обеспечить возможность быстрой идентификации лекарственного средства в случаях острой необходимости.

Код рандомизации

22. Необходимо иметь методики, в которых описаны создание, защита, распределение, обработка и сохранение любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых лекарственных средств, а также механизмы раскодирования. Соответствующие протоколы необходимо сохранять.

Упаковка

23. Во время упаковки исследуемых лекарственных средств может возникнуть необходимость одновременной обработки разных лекарственных средств на одной упаковочной линии. Должны быть предприняты меры для сведения к минимуму риска перепутывания лекарственных средств путем выполнения соответствующих процедур и/или применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

24. Упаковка и маркировка исследуемых лекарственных средств являются более сложными с большим риском ошибок, которые также более сложно выявить по сравнению с зарегистрированными лекарственными средствами, особенно это касается лекарственных средств с похожим внешним видом при использовании «слепого» метода. Должны быть разработаны мероприятия по контролю неправильной маркировки, такие как составление баланса этикеток, очистки линии, контроль в процессе производства, выполняемые персоналом, который прошел соответствующую подготовку.

25. Упаковка должна обеспечить условия, чтобы исследуемое лекарственное средство оставалось в надлежащем состоянии во время транспортировки и хранения в промежуточных пунктах назначения. Должно быть заметным любое вмешательство или открытие вторичной упаковки во время транспортировки.

Маркировка

26. В данном приложении в таблице 13.1 суммарно представлены требования частей 26-30 данного приложения. Маркировка должна быть такой, чтобы обеспечить защиту субъекта и прослеживание, а также давать возможность идентифицировать лекарственное средство и испытание, а также способствовать правильному применению исследуемого лекарственного средства. На этикетке должна быть следующая информация (если не обосновано ее отсутствие, например, применением централизованной электронной системы рандомизации):

- a) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно лекарственного средства, клинического испытания и срочного раскодирования);
- b) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и, в случае открытых испытаний, название/идентификатор, а также сила действия;

- c) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;
- d) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- e) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита;
- f) имя исследователя (если не указано в соответствии с пунктами a) или d) данной части);
- g) аннотация-вкладыш (может быть сделана ссылка на другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит лекарственное средство);
- h) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;
- i) условия хранения;
- j) период использования с указанием месяца и года и таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственное средство, срок годности или дата повторного контроля);
- k) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда лекарственное средство, используемое в клинических испытаниях, субъекты клинического испытания не берут домой.

27. Адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного средства, клинического испытания и срочного раскодирования может не содержаться на этикетке, если субъекту клинического испытания предоставлены аннотация-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, и инструкции субъекту клинического испытания все время держать их при себе.

28. Данные должны быть приведены на официальном языке (языках) страны, где будет применяться исследуемое лекарственное средство. Данные, приведенные в части 26 данного приложения, должны находиться как на первичной упаковке, так и на вторичной упаковке (кроме первичных упаковок в случаях, описанных в частях 29 и 30 данного приложения. Также может содержаться информация на других языках.

29. Если лекарственное средство подготовлено для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит лекарственное средство, в первичном контейнере вместе с вторичной упаковкой, которые следует оставлять вместе, и на вторичной упаковке содержатся данные, приведенные в части 26 данного приложения, на этикетке первичного контейнера (или любого закупоренного дозирующего устройства, содержащего первичный контейнер) необходимо указать следующую информацию:

- a) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;
- b) лекарственная форма, путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения), количество дозированных единиц и, в случае открытых испытаний, название/идентификатор, а также сила действия;
- c) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;
- d) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- e) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита.

30. Если первичной упаковкой является блистер или первичная упаковка имеет малый размер, например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, приведенные в части 26 данного приложения, должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей все эти данные. При этом на первичной упаковке должны быть указаны:

- a) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;
- b) путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения) и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;
- c) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;
- d) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать клиническое испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;
- e) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита.

31. Для пояснения некоторой информации, приведенной в части 30 данного приложения, могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережение и/или инструкции по обращению с лекарственным средством.

32. В случае клинических испытаний, когда⁸⁹:

- нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

⁸⁹ в ЕС эти условия установлены в article 13.3 Directive 2001/20/EC

- при испытании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные согласно действующего законодательства Грузии;
- в испытании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, указанным в аннотации-вкладыше, утвержденном при регистрации, -

на оригинальном контейнере таким образом, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены такие данные:

- a) название (имя) спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя;
- b) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать медицинское учреждение, исследователя и субъекта клинического испытания.

33. Если необходимо изменить дату использования, следует нанести дополнительную этикетку на исследуемое лекарственное средство. Эта дополнительная этикетка должна содержать новую дату, до которой следует использовать лекарственное средство, а также повторять номер серии. Ее можно наклеивать сверху на старую дату использования, но не на исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, имеющем разрешение на производство лекарственных средств. Если обосновано, это может осуществляться в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником в соответствии с требованиями законодательства Грузии. Если это невозможно, эту операцию может осуществлять монитор(ы) клинического исследования, который прошел соответствующее обучение. Такую операцию следует осуществлять согласно принципами данных правил GMP, в соответствии со специальными и стандартными рабочими методиками (SOPs) и, при необходимости, по контракту; операцию должно контролировать другое лицо. Дополнительное этикетирование следует тщательным образом документировать как в документах клинического испытания, так и в протоколах серии.

Контроль качества

34. В связи с тем, что процессы могут быть не стандартизированы или не в полной мере валидированы, испытания приобретают большее значение для гарантии того, что каждая серия отвечает своей спецификации.

35. Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство и согласно информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при получении разрешения на проведение клинического испытания. Следует проводить и протоколировать проверку эффективности кодирования.

36. Должны храниться образцы:

- a) для предоставления образца для аналитических испытаний;
- b) для сохранения образца готового лекарственного средства. Таким образом, образцы можно разделить на две категории:

Контрольный образец (reference sample) – образец из серии исходного сырья, упаковочного материала, лекарственного средства в первичной упаковке или готового лекарственного средства, которые сохраняют для проведения анализа в случае возникновения такой необходимости. Если позволяет стабильность, следует хранить контрольные образцы с критических промежуточных стадий производства (например, для которых необходимы аналитические испытания и выдача разрешения на дальнейшее использование) или образцы промежуточной продукции, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя.

Архивный образец (retention sample) – образец упакованной единицы из серии готового лекарственного средства для каждого упаковочного цикла/периода клинических испытаний. Его хранят с целью идентификации. Например, если возникнет необходимость предъявления упаковки, маркировки, аннотации-вкладыша, номера серии, даты окончания срока годности.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы будут представлены одинаково, то есть как полностью упакованные единицы. При таких обстоятельствах контрольные и архивные образцы можно рассматривать как взаимозаменяемые. Контрольные и архивные образцы исследуемого лекарственного средства, в том числе закодированного лекарственного средства, следует хранить, как минимум, два года после завершения или официального прекращения последнего клинического испытания, при проведении которого была использована эта серия, в зависимости от того, какой период длиннее.

Следует уделить внимание хранению архивных образцов до тех пор, пока не будет составлен отчет о клинических испытаниях, чтобы обеспечить возможность подтверждения идентичности лекарственного средства при расследовании в случае противоречивых результатов испытаний.

37. Место хранения контрольных и архивных образцов должно быть определено в техническом соглашении между спонсором и производителем(ями); должна быть обеспечена возможность своевременного доступа со стороны компетентных уполномоченных органов.

Контрольные образцы готового лекарственного средства следует хранить в Грузии или в другой стране, если есть соответствующие соглашения между Грузией и страной-экспортером, чтобы гарантировать, что производитель исследуемого лекарственного средства придерживается норм правил GMP, как минимум, эквивалентных принятым в Грузии. В исключительных случаях контрольные образцы готового лекарственного средства могут сохраняться у производителя в иной стране; в таком случае это должно быть обосновано и задокументировано в техническом соглашении между спонсором, импортером в Грузии и производителем из другой страны.

Контрольный образец должен быть достаточного размера, чтобы можно было осуществить, как минимум, два полных аналитических контрольных испытаний серии согласно досье на исследуемое лекарственное средство, представленное для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Для архивных образцов является приемлемым сохранение информации относительно окончательно упакованных единиц в виде письменных или электронных протоколов, если такие протоколы содержат достаточную информацию.

Выдача разрешения на выпуск серий

38. Разрешения на выпуск исследуемых лекарственных средств не может быть дано до тех пор, пока уполномоченное лицо (QP) не засвидетельствует надлежащее проведение контроля качества, а также соблюдение требований данных правил GMP, требований части 39 данного приложения⁹⁰. Уполномоченное лицо (QP) так же должно учитывать факторы, приведенные в части 40 данного приложения.

39. Обязанности уполномоченного лица (QP) относительно исследуемых лекарственных средств зависят от следующих обстоятельств:

- a) Лекарственное средство произведено в Грузии, но не зарегистрировано в Грузии, при этом необходимо засвидетельствовать, что исследуемые лекарственные средства произведены и проверены в соответствии с требованиями правил GMP, досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство и информацией, предоставленной спонсором Агентству по лекарственным средствам и медицинским изделиям при запросе разрешения на проведение клинического испытания⁹¹.
- b) лекарственное средство находится на рынке Грузии, поставляется производителями или дистрибуторами, имеющими разрешения на соответствующий вид деятельности, и зарегистрирован в Грузии независимо от того, где он производится: обязанности описаны выше, однако объем работ при сертификации (выдаче разрешения на выпуск) может быть ограничен подтверждением того, что лекарственные средства соответствуют сообщению/запросу на разрешение проведения клинического испытания и любую последующую обработку с целью кодирования, специальной упаковки или маркировки для этого испытания. Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство также может быть ограниченным по объему (см. часть 9 данного приложения).
- c) лекарственное средство импортировано непосредственно из другой страны: необходимо засвидетельствовать, что исследуемые лекарственные средства произведены и проверены в соответствии с требованиями GMP, досье

⁹⁰ в ЕС выдача разрешения на выпуск серии исследуемого лекарственного средства Уполномоченным лицом установлено в article 13/3 Directive 2001/20/EC

⁹¹ в ЕС указанные требования установлены в article 13.3.a Directive 2001/20/EC

спецификаций на исследуемое лекарственное средство и информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания⁹². Если исследуемые лекарственные средства импортированы из другой страны и являются объектом соглашения, принятого между Грузией и этой страной, такой, как соглашение о взаимном признании (*MRA – Mutual Recognition Agreement*), любое такое соглашение предусматривает применение эквивалентных стандартов GMP в отношении этого препарата. При отсутствии соглашения о взаимном признании уполномоченное лицо (QP) с помощью информации о системе качества производителя должно установить, что применяются эквивалентные правила GMP. Эту информацию получают, как правило, путем участия в аудите системы качества производителей (получают путем инспектирования производственной площадки). И в первом, и во втором случае уполномоченное лицо (QP) может осуществлять сертификацию на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (в соответствии с частью.40 данного приложения).

- d) В случае импортированных лекарственных средств для сравнения, когда невозможно получить адекватную гарантию, чтобы засвидетельствовать, что каждая серия была произведена в соответствии с эквивалентными стандартами GMP, уполномоченное лицо (QP) должно засвидетельствовать, что каждая произведенная серия прошла все соответствующие анализы, испытания или проверки, необходимые для подтверждения ее качества в соответствии с информацией, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания⁹³.

40. Оценка каждой серии для сертификации перед выдачей разрешения на выпуск должна включать:

- a) протоколы серии, в том числе протоколы контроля, протоколы контроля в процессе производства и протоколы разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии препарата досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство, заказу, протоколу и коду рандомизации. Эти протоколы должны содержать все отклонения или запланированные изменения, а также любые последующие дополнительные проверки или испытания; они должны быть полными и согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с системой качества;
- условия производства;
 - валидационный статус технических средств, процессов и методов;
 - проверка окончательной упаковки;

⁹² в ЕС указанные требования установлены в article 13.3.b Directive 2001/20

⁹³ d ЕС указанные требования установлены в article 13.3.c Directive 2001/20

- результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;
- отчеты о стабильности;
- источник поставки и проверка условий хранения и транспортировки;
- отчеты об аудитах системы качества производителя;
- документы, подтверждающие, что производитель имеет разрешение (лицензию) на производство исследуемых лекарственных средств или соответствующие документы на экспорт, выданные соответствующими компетентным уполномоченными органами в стране-экспортере;
- при необходимости, регуляторные требования в отношении торговой лицензии, применения правил GMP и любые официальные подтверждения выполнения требований правил GMP;
- все другие факторы, которые уполномоченное лицо считает значимыми для качества серии.

Значимость факторов, приведенных в части 40 данного приложения, зависит от страны, из которой происходит лекарственное средство, производителя, а также статуса лекарственного средства на рынке (является ли он зарегистрированным, зарегистрирован ли он в Грузии или в других странах), а также от фазы разработки. Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые во внимание уполномоченным лицом (QP), которое сертифицирует серию, соответствуют информации, предоставленной спонсором компетентному уполномоченному органу при запросе разрешения на проведение клинического испытания.

41. Если исследуемые лекарственные средства производят и упаковывают на разных участках, на которых несут ответственность разные уполномоченные лица (QP), необходимо придерживаться требований приложения 16 к данным правилам GMP.

42. Если согласно действующему законодательству упаковка и маркировка осуществляется в исследовательском учреждении фармацевтом клинического испытания либо под его наблюдением, либо другим медицинским работником, уполномоченное лицо (QP) не должно сертифицировать эту деятельность. При этом спонсор несет ответственность за гарантию того, что работа адекватно документирована и осуществлена в соответствии с требованиями данных правил GMP; по этому вопросу он должен консультироваться с уполномоченным лицом (QP).

Отгрузка/транспортирование

43. Исследуемые лекарственные средства должны оставаться под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры: сертификация уполномоченным лицом (QP) и выдача разрешения на выпуск спонсором для использования в

клиническом испытании после выполнения требований законодательства Грузии⁹⁴. Оба этапа должны быть запротоколированы, а протоколы храниться в соответствующих документах относительно испытания, которые находятся непосредственно у спонсора или у лица, которое действует от его имени. Спонсор должен гарантировать, что вся подробная информация, изложенная в заявке на проведение клинического испытания, рассмотрена уполномоченным лицом (QP) и соответствует той информации, которая окончательно утверждена компетентным уполномоченным органом при выдаче разрешения на проведение клинических испытаний. Должно быть соответствующее соглашение о соблюдении этого требования. На практике это может быть наилучшим образом достигнуто путем применения процесса контроля изменений в досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство и определено в техническом соглашении между уполномоченным лицом (QP) и спонсором.

44. Транспортировку исследуемых лекарственных средств следует осуществлять согласно инструкций, предоставленных в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

45. До поставок исследуемых лекарственных средств к месту проведения клинических испытаний должны быть заключены соглашения по раскодированию для персонала, имеющего соответствующие обязанности.

46. Следует хранить подробный перечень поставок (отгруженной продукции), составленный производителем или импортером. Особое внимание следует уделять идентификации адресата (получателя).

47. Передачу исследуемых лекарственных средств из одного места проведения испытаний в другое следует проводить только в исключительных случаях. Такие передачи должны быть описаны в стандартных рабочих методиках (SOPs). Необходимо проверить историю лекарственного средства (совокупность имеющихся сведений) за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов мониторов клинического испытания или протоколов регистрации условий хранения на предыдущем месте проведения испытаний; такая проверка должна быть частью оценки пригодности лекарственного средства для передачи; к ней необходимо привлекать уполномоченное лицо (QP). Лекарственное средство следует вернуть производителю или другому производителю, имеющему разрешение (лицензию) на производство лекарственных средств, для перемаркировки, если необходимо, и для сертификации серии уполномоченным лицом (QP). Следует хранить протоколы и обеспечивать полную прослеживаемость таких действий.

Рекламации

48. Выводы по результатам любого исследования, проведенного в связи с рекламацией, связанной с качеством лекарственного средства, должны быть

⁹⁴ в ЕС эти требования установлены в Директиве 2001/20/ЕС (ст.9)

обсуждены между производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). К этому следует привлекать уполномоченное лицо (QP) и тех сотрудников, которые отвечают за соответствующее клиническое испытание, чтобы оценить любое потенциальное влияние на испытание, разработку лекарственного средства и субъектов клинического испытания.

Отзывы и возвраты

Отзывы

49. Процедуры возвратов исследуемых лекарственных средств и документирования этого возврата должны быть согласованы спонсором вместе с производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор должны понимать свои обязанности в отношении процедуры отзыва.

50. Спонсор должен обеспечить, чтобы поставщик любого препарата сравнения или других лекарственных средств, используемых в клиническом испытании, имел систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любой поставки лекарственного средства.

Возвраты

51. Исследуемые лекарственные средства следует возвращать с соблюдением условий, установленных спонсором и изложенных в письменных процедурах.

52. Возвращенные исследуемые лекарственные средства должны быть четко идентифицированы; их следует хранить в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо сохранять протоколы возврата лекарственных средств.

Уничтожение (утилизация)

53. Спонсор является ответственным за уничтожение неиспользованных и/или возвращенных исследуемых лекарственных средств, поэтому исследуемые лекарственные средства не могут быть уничтожены без предварительной письменной санкции спонсора.

54. Для каждого места проведения испытаний и каждого периода испытания спонсор или лицо, действующее от его имени, должны протоколировать, составлять баланс и контролировать количество лекарственного средства, которое поставлено, использовано и возвращено.

Уничтожение неиспользованных исследуемых лекарственных средств для данного места проведения испытаний или данного периода испытания следует осуществлять только после того, как будут исследованы и удовлетворительно объяснены любые расхождения и будет составлен баланс. Протоколирование операций уничтожения необходимо вести таким образом, чтобы за все операции можно было отчитаться. Протоколы следует хранить у спонсора.

55. Если имеет место уничтожение лекарственных средств, спонсору должно быть предоставлено датированный акт или расписка об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера субъектов клинического испытания (пациентов) (или обеспечить возможность их отслеживания) и действительное количество уничтоженных лекарственных средств.

Таблица 13.1

Суммарная информация о маркировке (в соответствии с частями 26-30)

а) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактного исследовательского учреждения или исследователя (основное контактное лицо для информации относительно лекарственного средства, клинического испытания и срочного раскодирования);

б) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и, в случае открытых испытаний, название/идентификатор, а также сила действия;

с) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

д) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать испытание, медицинское учреждение, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

е) идентификационный номер/лечебный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита;

ф) имя исследователя (если не указано в соответствии с пп. а) или д))

г) аннотация-вкладыш (может быть сделана ссылка на другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит лекарственное средство);

h) «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;

i) условия хранения;

j) период использования с указанием месяца и года и таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственное средство, срок годности или дата повторного контроля);

к) «Хранить в недоступном для детей месте» за исключением случаев, когда лекарственное средство, используемое в клинических испытаниях, субъекты клинического испытания не берут домой.

Примечания:

1 – Адрес и номер телефона основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного средства, клинического исследования и экстренного раскодирования может не содержаться на этикетке, если субъекту клинического исследования

ОБЩИЙ СЛУЧАЙ

для первичной упаковки и вторичной упаковки (часть 26)

Информация,
указанная в пунктах
a¹-k

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА

Если первичную упаковку и вторичную упаковку хранят вместе (часть 29)⁵

Информация,
указанная в пунктах
a², b³, c, d, e

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА

блистер или упаковки малого размера (часть 30)

Информация,
указанная в пунктах
a², b^{3,4}, c, d, e

предоставлены инструкция по применению лекарственного средства или карточка, где указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе все время (согласно части 27 данного приложения)

2 – Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного средства, клинического исследования и экстренного раскодирования

3 – Путь введения можно не указывать в случае твердых лекарственных форм для применения внутрь

4 – Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц

5 - Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в части 26 данного приложения

Таблица 13.2

Информация о выдаче разрешения на выпуск серии исследуемого лекарственного средства в ЕС

Факторы, которые следует учитывать ⁽³⁾	Препараты, присутствующие на рынке ЕС		Лекарственные средства, импортируемые на рынок ЕС		
	Лекарственное средство, произведенное в ЕС без торговой лицензии	Лекарственное средство, находящееся на рынке ЕС, при наличии торговой лицензии	Лекарственное средство при отсутствии и торговой лицензии	Лекарственное средство при наличии торговой лицензии в ЕС	Препарат сравнения в случае, когда не может быть получена документация, которая подтверждает, что он произведен в соответствии с требованиями, которые, как минимум, эквивалентны требованиям Директивы 2003/94/ЕС
1	2	3	4	5	6
До обработки для клинических испытаний					
а) Условия транспортировки и хранения	ДА				
б) Все факторы, которые имеют отношение к делу и свидетельствуют, что каждая серия была произведена и разрешена к отпуску согласно: – Директивы 2003/94/ЕС или – правил GMP, которые, как минимум, эквивалентны изложенным в Директиве 2003/94/ЕС	ДА ---		(2) ДА		
с) Документация, свидетельствующая, что каждая серия была разрешена к отпуску в ЕС согласно требованиям GMP EU или документация, которая свидетельствует, что лекарственное средство присутствует на рынке ЕС и поставляется согласно ст.80(b) Директивы 2001/83/ЕС		ДА			

<p>испытания, маркирована и проанализирована согласно:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Директивы 2003/94/ЕС или – правил GMP, которые как минимум, эквивалентны установленным в Директиве 2003/94/ЕС 	<p>ДА ---</p>	<p>(2) ДА</p>
<p>Примечания:</p> <p>(1) – эти факторы приведены в части 40 данного Приложения</p> <p>(2) – если имеется меморандум о взаимном признании (MRA) или иное соглашение и применяются эквивалентные нормы GMP</p> <p>(3) – во всех случаях информация, согласно ст.9(2) Директивы 2001/20ЕС, соответствует фактам, которые действительно учитываются уполномоченным лицом (QP), которое сертифицирует серию</p>		

[БЛАНК ПРОИЗВОДИТЕЛЯ]

**Содержание сертификата серии
(согласно ст.13.3 Директивы 2001/20/ЕС)**

- 1) Название (названия) лекарственного(ых) средства(в)/идентификатора(ов) лекарственного средства в соответствии с заявкой на проведение клинического испытания, в зависимости от того, что применимо.
- 2) Номер(а) EudraCT (*Общеввропейская база данных клинических исследований*) и номер кода протокола спонсора, при наличии.
- 3) Сила действия.

Название и количество в единице дозы всех действующих веществ для каждого исследуемого лекарственного средства (включая плацебо). Способ предоставления такой информации не должен способствовать раскодированию «слепого» испытания.

- 4) Лекарственная форма.
- 5) Размер упаковки (контейнера) и тип (например, флаконы, бутылки, блистеры).
- 6) Номер партии/серии.
- 7) Дата окончания срока годности / повторного контроля / срок использования.
- 8) Название и адрес производителя, где находится уполномоченное лицо (QR), сертифицирующее лекарственное средство.
- 9) Номер разрешения на производство для производственного участка, указанного в пункте 8.
- 10) Комментарии/примечания.
- 11) Любая дополнительная информация, которая является существенной по мнению уполномоченного лица (QR).
- 12) Заявление о сертификации.
- 13) «Настоящим я подтверждаю, что эта серия соответствует требованиям ... (указать каким)».
- 14) Фамилия Имя уполномоченного лица (QR), подписавшего сертификат
- 15) Подпись
- 16) Дата подписания

Пояснение.

Исследуемые лекарственные средства для клинических испытаний не могут быть использованы в клиническом испытании в стране-члене Европейского Экономического Союза до окончания двухэтапной процедуры, приведенной в части 43 данного приложения. Первый этап – должна быть закончена и оформлена документально сертификация каждой серии уполномоченным лицом (QP) производителя или импортера в соответствии с п.13.4 Директивы 2001/20/ЕС (ст.13.3(a), (b), (c)). Серию исследуемого лекарственного средства, сопровождаемую подписанным уполномоченным лицом (QP) сертификатом серии, не следует подвергать дальнейшим проверкам относительно положений ст.13.3(a), (b) или (c) Директивы 2001/20/ЕС при ее перемещении между государствами-членами ЕС. Для облегчения свободного перемещения исследуемых лекарственных средств между государствами-членами ЕС содержание таких сертификатов должно соответствовать приведенному выше гармонизированному формату. Этот формат также может быть применен для сертификации серий, предназначенных для использования в государстве-члене Союза, в котором находится производитель или импортер.

Приложение 14

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ ИЛИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПЛАЗМЫ

Термины и определения

Компонент крови (*blood component*) – терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами.

Кровь (*blood*) – цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства.

Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы (*medicinal products derived from human blood or human plasma*) – лекарственные средства на основе компонентов крови, изготовленные в условиях промышленного производства, включающие, в частности, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины человеческого происхождения.

Обработка (*processing*) – любой из этапов получения компонента крови, который осуществляется после забора крови перед получением компонента крови, например, сепарация и заморозка компонентов крови. В данном приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в организациях по забору крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования.

Мастер-файл на плазму (ПМФ) (*Plasma Master File – PMF*) – документ, который не является частью регистрационного досье на лекарственное средство и содержит всю подробную информацию о характеристиках цельной плазмы человека, использующейся в качестве исходного материала и/или сырья для производства субфракций/промежуточных фракций, компонентов вспомогательных и действующих веществ, являющихся частью лекарственного средства или медицинского изделия, содержащего производные человеческой крови или человеческой плазмы.

Ответственное лицо (*Responsible Person*) – специально назначенное лицо в учреждениях по забору/проверке крови⁹⁵

1. которое несет ответственность за:
 - обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с требованиями законодательства Грузии;
 - предоставление соответствующей информации компетентным уполномоченным органам в отношении предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;
 - выполнение в учреждении по забору/проверке крови всех требований законодательства Грузии.
2. Ответственное лицо (RP) должно отвечать следующим квалификационным требованиям:
 - иметь высшее образование в области медицины или биологии;
 - иметь стаж работы не менее двух лет в области забора/проверки донорской крови и компонентов крови или их обработки, хранения или распределения.
3. Обязанности ответственного лица (RP), указанные в части 1 данного приложения, могут быть переданы другим лицам, которые должны иметь соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

⁹⁵ в ЕС согласно требований article 6 Directive 2002/98/EC

4. Учреждение по забору/проверке крови должны сообщить в компетентный уполномоченный орган фамилию (имя, отчество) ответственного лица(RP) с обязанностями, указанными выше в части 1 данного приложения, а также других лиц, указанных в части 3 данного приложения, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.
5. Если ответственное лицо или лица, указанные в части 3данного приложения, заменяются на постоянной или временной основе, учреждение по забору/проверке крови должно сразу уведомить компетентный уполномоченный орган о фамилии (имени, отчестве) нового ответственного лица (RP) и дате его назначения.

Плазма для фракционирования (*plasma for fractionation*) – жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, или которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процедуры афереза; она предназначена для производства лекарственных средств, получаемых из плазмы и определенных в монографиях Европейской фармакопеи («*Human Plasma for fractionation*» 0853), в частности, альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулина человека.

Препараты крови (*blood products*) – лекарственные средства, полученные из человеческой крови или человеческой плазмы.

Программа фракционирования по контракту для третьих стран (*third countries contract fractionation program*) – производство по контракту в части процесса фракционирования на предприятии по фракционированию или производству лекарственных средств из человеческой плазмы в Грузии, с использованием исходного сырья из других стран; при этом произведенная продукция не предназначена для обращения на территории Грузии.

Уполномоченное лицо (*Qualified Person*) – это лицо, назначенное производителем лекарственных средств, которое осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями правил GMP. Обязанности уполномоченного лица детально описаны в главе 2 данных правил GMP и приложении 16 к данным правил GMP.

Учреждение по забору/проверке крови (*blood establishment*) – учреждение, которое несет ответственность за любой аспект забора и проверки человеческой крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин не распространяется на банки крови в больницах, но распространяется на учреждения, в которых проводят плазмаферез.

Фракционирование, предприятие по фракционированию (*fractionation, fractionation plant*) – фракционирование – это технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию), во время которого разделяют/очищают компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, таких как осаждение, хроматография.

1. Область применения

1.1. Положения данного приложения распространяются на лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы, фракционированной или импортированной на территорию Грузии. Приложение распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных средств (например, донорскую плазму). Эти требования применимы также к стабильным фракциям человеческой крови или человеческой плазмы (например, альбумина), которые включают в медицинские изделия.

1.2. Данное приложение устанавливает специальные требования в отношении производства, хранения и транспортировки человеческой плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы.

1.3. В данном приложении установлены специальные положения в случаях, когда исходное сырье импортируется из других стран, а также в случаях программ фракционирования по контракту для других стран.

1.4. Данное приложение не применяется для компонентов крови, предназначенных для трансфузии.

2. Принцип

2.1. Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы (а также их действующие вещества, используемые как исходное сырье), должны соответствовать требованиям данных правил GMP, а также регистрационному досье на лекарственное средство. Они рассматриваются как биологические лекарственные средства и исходное сырье, в которых содержатся биологические действующие вещества, такие как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Вследствие биологической природы источников сырья, последние имеют определенные характерные особенности. Например, исходное сырье может быть загрязнено инфицирующими агентами, в особенности вирусами. Поэтому качество и безопасность таких лекарственных средств зависит от контроля исходного сырья и источника его происхождения, а также от дальнейших технологических процедур, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

2.2. Все действующие вещества, используемые как исходное сырье для лекарственных средств, должны отвечать требованиям данных правил GMP согласно части 2.1 данного приложения. В отношении забора и проверки исходного сырья, получаемого из человеческой крови или человеческой плазмы, необходимо придерживаться нижеследующих установленных требований. Забор и проверку следует проводить в соответствии с надлежащей системой качества, соответствующими стандартами и спецификациями⁹⁶. Кроме того, необходимо выполнять действующие требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных побочных реакциях и серьезных побочных эффектах⁹⁷. Кроме того, следует руководствоваться фармакопейными требованиями.

2.3. Импортированное из третьих стран исходное сырье для производства лекарственных средств, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы, если эти лекарственные средства предназначены для применения или реализации в Грузии, должно отвечать нормам, эквивалентным действующим в Грузии в отношении систем качества учреждений по забору/проверке крови. Также должны соблюдаться установленные требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных побочных реакциях и серьезных побочных эффектах, а также обеспечиваться соответствие действующим техническим требованиям к крови и ее компонентам⁹⁸.

2.4. При выполнении программ фракционирования по контракту с другими странами исходное сырье, импортированное из других стран, должно соответствовать действующим требованиям. Работы, проводимые в Грузии, должны в полной мере соответствовать данным правилам GMP. Следует выполнять требования, действующие в Грузии, в отношении систем качества учреждений по забору/проверке крови. Также должны соблюдаться установленные требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о серьезных побочных реакциях и побочных эффектах, а также обеспечиваться соответствие действующим техническим требованиям к крови и ее компонентам.

2.5. Данные правила распространяются на все стадии после забора и проверки крови (например, обработка (включая разделение), заморозка, хранение и транспортирование к производителю). Как правило, эта деятельность должна находиться в сфере ответственности уполномоченного лица (QP) предприятия, которое имеет разрешение на производство лекарственных средств. Если специфические этапы обработки,

⁹⁶ в ЕС стандарты и спецификации в отношении системы качества для учреждений по забору/проверке крови регламентируются Директивой 2005/62/ЕС (часть 6, ст.3(3))

⁹⁷ в ЕС требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомления о серьезных нежелательных побочных реакциях и побочных эффектах регламентируются Директивой 2005/61/ЕС (часть 5, ст.7)

⁹⁸ в ЕС технические требования к крови и компонентам крови регламентируются Директивой 2004/33/ЕС (часть 4, п.2.3 приложения V)

предназначенной для фракционирования плазмы, проводятся в учреждении по забору/проверке крови, в нем может быть специально назначено уполномоченное лицо (QP), однако его присутствие и ответственность могут не совпадать с теми, которые выполняет ответственное лицо (RP). Для разрешения этой специфической ситуации и для обеспечения того, что обязанности уполномоченного лица (QP) предусмотренные законодательством, выполняются надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных средств) должно иметь договор с учреждением по забору/переработке крови. Договор должен отвечать требованиям, описанным в части 7 данных правил GMP, в нем устанавливаются соответствующие обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное лицо (RP) учреждения по забору/проверке крови и уполномоченное лицо (QP) предприятия по фракционированию (производителя лекарственных средств) должны принимать участие в составлении такого договора. Для подтверждения того, что учреждение по забору/проверке крови исполняет условия такого договора, уполномоченное лицо (QP) должно обеспечить проведение соответствующих аудитов.

2.6. Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных средств указывают в мастер-файле на плазму (ПМФ).

3. Управление качеством

3.1. Управление качеством должно охватывать все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Следует выполнять действующие требования в отношении прослеживаемости на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, и на сам этап поставки, а также всех стадий, связанных с забором и проверкой человеческой крови или человеческой плазмы, предназначенных для производства лекарственных средств⁹⁹.

3.2. Забор крови или плазмы, которые используются как сырье для производства лекарственных средств, следует проводить в учреждениях по забору/проверке крови, а проверку проводить в лабораториях, которые имеют систему качества, отвечающую действующим требованиям, имеют соответствующее разрешение, выданное компетентным уполномоченным органом, и подлежат регулярному инспектированию в соответствии с действующим законодательством. При наличии у производителя программ

⁹⁹ в ЕС требования к прослеживаемости прослеживаемости на этапе, предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, и на сам этап поставки регламентированы Директивой 2005/61/ЕС, а требования в отношении всех стадий, связанных с забором и проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных средств регламентированы Директивой 2005/62/ЕС

фракционирования по контрактам для других стран, он обязан уведомить об этом компетентный уполномоченный орган¹⁰⁰.

3.3. В случае импорта плазмы из другой страны она должна поставляться только утвержденными поставщиками (например, учреждениями по забору/проверке крови, включая внешние склады). Эти поставщики должны быть указаны в спецификациях на исходное сырье, установленных предприятием по фракционированию/производству, и одобрены компетентным уполномоченным органом (например, после инспектирования), а также уполномоченным лицом (QP) предприятия по фракционированию в Грузии. В части 6.8 данного приложения описана оценка и выдача разрешения на использование плазмы (плазмы для фракционирования) как исходного сырья.

3.4. Предприятие по фракционированию/производитель готовых лекарственных средств в соответствии с письменными процедурами должно проводить квалификацию поставщиков, включая их аудиты. Следует проводить регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

3.5. Предприятие по фракционированию/производитель готовых лекарственных средств должно заключить письменные контракты (договора) с учреждениями по забору/проверке крови, которые являются поставщиками. В каждом таком контракте (договоре) должны быть отражены, как минимум, следующие аспекты:

- определение обязанностей и ответственности;
- требования к системе качества и документации;
- критерии отбора доноров и проведение испытаний;
- требования к разделению крови на компоненты крови и плазму;
- заморозка плазмы;
- хранение и транспортировка плазмы;
- прослеживаемость и информирование после сдачи/забора крови (в том числе о побочных реакциях).

На предприятии по фракционированию/производителе лекарственных средств должны быть в наличии результаты испытаний всех единиц сырья, поставленных учреждением по забору/проверке крови. Кроме этого, любая стадия, выполненная по субподряду, должна быть предусмотрена письменным контрактом (договором).

¹⁰⁰ в ЕС требования к забору крови или плазмы, которые используются как сырье для производства лекарственных средств, проводят в учреждениях по забору/проверке крови, а проверку проводят в лабораториях, которые имеют систему качества, отвечающую требованиям Директивы 2005/62/ЕС, и которые подлежат регулярному инспектированию в соответствии с Директивой 2002/98/ЕС

3.6. Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть установлена надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Следует определить необходимость дополнительных испытаний или проведения валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

3.7. Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами и новыми инфицирующими агентами, должна быть внедрена надлежащая система мер в отношении безопасности. Такая система должна включать в себя оценку рисков для того, чтобы:

- определить время удерживания производственного запаса (время внутреннего карантина) перед обработкой плазмы, чтобы изъять дозы, которые вызывают сомнения (дозы, взятые в течение периода определенного законодательством, прежде чем будет установлено, что дозы, взятые от доноров с высоким риском, должны были исключены из обработки, например, в связи с положительным результатом теста);
- учитывать все аспекты, связанные со снижением количества вирусов и/или испытаний на инфицирующие агенты или их аналоги;
- определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и другие существенные аспекты процесса производства.

4. Прослеживаемость и мероприятия после забора крови

4.1. Должна быть в наличии система, которая дает возможность прослеживаемости от донора до дозы, забранной в учреждении по забору/проверке крови, и далее, до серии лекарственного средства, а также в обратном направлении.

4.2. Должна быть определена ответственность за прослеживаемость продукции (отсутствие какого-либо этапа не допускается):

- от донора и дозы, взятой в учреждении по забору/проверке крови, до предприятия по фракционированию (это является обязанностью ответственного лица (RP) в учреждении по забору/проверке крови);
- от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного средства и какого-либо субподрядчика, независимо от того, является ли он производителем лекарственного средства или медицинским изделием (это является обязанностью Уполномоченного лица (QP)).

4.3. Данные, необходимые для полной прослеживаемости, необходимо хранить не менее 30 лет¹⁰¹, если иное не установлено законодательством Грузии.

4.4. Контракты (договора), указанные в части 3.5 данного приложения, между учреждениями по забору/проверке крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию/производителем должны гарантировать, что прослеживаемость и мероприятия после забора крови охватывают всю цепь от забора плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

4.5. Учреждения по забору/проверке крови должны уведомлять предприятие по фракционированию/производителя о каком-либо случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также о другой важной информации, полученной после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы, например, обратную информацию (информацию, полученную после забора крови). Если предприятие по фракционированию/производитель находится на территории другой страны, информацию следует сообщить производителю продукции, производимой из этой плазмы, находящемуся в Грузии. В обоих случаях такая информация, если она имеет отношение к качеству и безопасности готовой продукции, должна быть доведена до ведома компетентного уполномоченного органа, в сфере ответственности которого находится предприятие по фракционированию/производитель лекарственных средств.

4.6. В случае, если учреждению по забору/проверке крови по результатам инспектирования компетентным уполномоченным органом было аннулировано/приостановлено действие существующего разрешения, необходимо также выполнить процедуру уведомления, как указано в части 4.5 данного приложения.

4.7. В стандартных рабочих методиках (SOPs) должно быть описано управление информацией, полученной после забора крови, при этом должны быть учтены требования разрешительных условий и процедуры информирования компетентных уполномоченных органов. Необходимо предусмотреть соответствующие мероприятия после забора крови в соответствии требованиями действующего законодательства¹⁰².

5. Помещения и оборудование

5.1. С целью сведения к минимуму микробной контаминации или внесения постороннего материала в серию плазмы, оттаивание и объединение единиц плазмы следует производить в зонах, которые соответствуют установленным

¹⁰¹ в ЕС данная норма определена Директивой 2005/61/ЕС (ст.4) и Директивой 2002/98/ЕС (ст.14), которые, в свою очередь, согласовываются с Директивой 2001/83/ЕС (ст.19)

¹⁰² в ЕС эти требования изложены и в документе CPMP/BWP/269/95 «Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products»

в приложении 1 к данным правилам GMP требованиям класса чистоты не менее D. Следует использовать соответствующую одежду, включая маски на лице и перчатки. Все другие операции с открытой продукцией в ходе технологического процесса следует осуществлять в условиях, которые удовлетворяют соответствующим требованиям приложения 1 к данным правилам GMP.

5.2. В соответствии с требованиями приложения 1 к данным правилам GMP следует осуществлять регулярный мониторинг производственной среды, особенно во время открывания контейнеров с плазмой, а также во время процессов оттаивания и объединения. Должны быть установлены критерии приемлемости.

5.3. При производстве лекарственных средств, получаемых из человеческой плазмы, должны использоваться соответствующие методы инактивации или удаления вирусов и приниматься соответствующие меры по предотвращению контаминации обработанной продукции еще не обработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после вирусной инактивации, следует использовать специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

5.4. Для того, чтобы не создавать риски контаминации рутинного производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидацию методов снижения количества вирусов не следует проводить с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае следует проводить согласно соответствующим нормативным требованиям¹⁰³.

6. Производство

Исходные материалы/сырье

6.1. Исходное сырье должно соответствовать соответствующим фармакопейным требованиям, а также удовлетворять условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье, в том числе в мастер-файле на плазму (МФП). Эти требования должны быть изложены в письменном договоре согласно части 3.5. данного приложения между учреждением по забору/проверке крови и предприятием по фракционированию/производителем. Их следует контролировать с помощью системы качества.

6.2. Исходное сырье для программ фракционирования по контракту для других стран должно соответствовать требованиям, указанным в части 2.4 данного приложения.

¹⁰³ В ЕС нормативные требования в отношении валидации методов снижения количества вирусов изложены в документе CPMP/BWP/268/95 «Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Re-moval of Viruses»

6.3. В зависимости от типа забора (например, забор цельной крови или автоматический аферез) могут потребоваться различные стадии обработки. Все стадии обработки (например, центрифугирование и/или разделение, отбор проб, маркировка, замораживание) должны быть определены в письменных инструкциях.

6.4. Следует избегать какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации, например, при отрезании сегментов трубок/укупоривании контейнеров.

6.5. Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. Поэтому замораживание следует осуществлять с помощью валидированных методов как можно быстрее после забора крови. При этом необходимо придерживаться соответствующих фармакопейных требований¹⁰⁴.

6.6. Условия хранения и транспортировки крови или плазмы до предприятия по фракционированию должны быть определены и документально оформлены на всех этапах цепи поставки. О каких-либо отклонениях от установленной температуры следует уведомлять предприятие по фракционированию. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию и процедуры, которые прошли валидацию.

Оценка/выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье

6.7. Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) может производиться только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество, необходимое для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию/производителю только после документального подтверждения ответственным лицом (RP) (или, в случае забора крови/плазмы в других странах, лицом с эквивалентными обязанностями и квалификацией) того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих письменных контрактах (договорах), а также того, что все стадии были проведены в соответствии с данными правилами GMP.

6.8. Использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию должно быть разрешено уполномоченным лицом (QP). Уполномоченное лицо (QP) должно подтвердить, что плазма соответствует всем фармакопейным требованиям, а также удовлетворяет условиям соответствующего регистрационного досье, в том числе мастер-файлу плазмы (МФП), или, в случае использования плазмы

¹⁰⁴ в ЕС указанные требования определены монографиями Европейской фармакопеи – «Human Plasma for fractionation» (0853) и, монографией «Human Plasma pooled and treated for virus inactivation» (1646)

для программ фракционирования по контракту для других стран, всем требованиям, указанным в п. 2.4 данного приложения.

Обработка плазмы для фракционирования

6.9. Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают различные операции фракционирования/очистки, а некоторые из них могут способствовать инактивации и/или удалению возможной контаминации.

6.10. Следует установить требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования/очистки и инактивации/удаления вирусов и строго их придерживаться.

6.11. Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, следует применять со строгим соблюдением валидированных процедур. Эти методы должны соответствовать методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Следует выполнять тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риски для безопасности готовой продукции. Должны быть в наличии процедуры, которые учитывают эти риски.

6.12. Какую-либо повторную обработку или переработку можно производить только после проведения мероприятий по управлению рисками и только на определенных стадиях технологического процесса, в соответствии с регистрационным досье.

6.13. Должна быть система для четкого разделения/распределения лекарственных средств или промежуточной продукции, которые прошли процедуру инактивации/удаления вирусов и тех, которые еще не прошли такую процедуру.

6.14. В зависимости от результата тщательно проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) может быть разрешено производство по принципу производственных циклов в случае, если на одном предприятии обрабатывают плазму/промежуточную продукцию различного происхождения, включая необходимые процедуры четкого разделения и наличие установленных валидированных процедур очистки. Требования для таких мероприятий должны основываться на соответствующих нормативных требованиях¹⁰⁵. С помощью процесса управления рисками должен быть решен вопрос, необходимо ли использовать специальное оборудование в случае программ фракционирования по контракту с третьими странами.

¹⁰⁵ в ЕС указанные требования определены в документе EMEA/CPMP/BWP/125/04 «Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections»

6.15. Для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, следует установить срок хранения на основании данных о стабильности.

6.16. Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортировке промежуточной продукции и готовых лекарственных средств на всех этапах цепи поставки. Следует использовать оборудование, которое прошло квалификацию и процедуры, которые прошли валидацию.

7. Контроль качества

7.1. Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты следует устанавливать с учетом новых знаний об инфицирующих агентах и наличия валидированных методов испытаний.

7.2. Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от пула плазмы) следует контролировать с использованием валидированных методов с надлежащей чувствительностью и специфичностью согласно соответствующим фармакопейным требованиям.

8. Выдача разрешения на выпуск промежуточной и готовой продукции

8.1. Должен быть разрешен выпуск только серий, произведенных из пулов плазмы, которые были признаны в результате контроля негативными в отношении вирус-маркеров/антител а также соответствующих фармакопейным требованиям (включая какие-либо специальные пределы, ограничивающие содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (например, мастер-файлу плазмы).

8.2. Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри предприятия или поставки на другой предприятие, а также выдача разрешения на выпуск готовых лекарственных средств должна осуществляться Уполномоченным лицом с соблюдением требований утвержденного регистрационного досье.

8.3. Уполномоченное лицо должно осуществлять выдачу разрешения на выпуск промежуточной или готовой продукции, используемой для программ фракционирования по контракту для других стран, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями Правил GMP. Если такие лекарственные средства не предназначены для реализации на территории Грузии, к ним могут не применяться требования фармакопей, используемых в Грузии.

9. Хранение образцов пулов плазмы

9.1. Один пул плазмы может быть использован для производства нескольких серий и/или наименований лекарственных средств. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующие записи следует хранить на менее одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного средства с наибольшим сроком годности из всех лекарственных средств, полученных из этого пула плазмы.

10. Удаление отходов

10.1. Следует иметь письменные процедуры безопасного хранения и удаления отходов, одноразовых и отклоненных сырья/материалов (например, контаминированных единиц, единиц от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной продукции или готовых лекарственных средств с истекшим сроком годности), что должно оформляться документально.

Приложение 15

КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

Принцип

В данном приложении описаны принципы квалификации и валидации для помещений, оборудования, технических систем обеспечения и процессов, используемых для производства лекарственных средств. Также оно может быть использовано в качестве дополнительного руководства для действующих веществ (API) без введения дополнительных требований к правилам GMP API. В соответствии с требованиями правил GMP, посредством квалификации и валидации производители контролируют критические аспекты конкретных операций на протяжении жизненного цикла продукта и процесса. Любые планируемые изменения в помещениях, оборудовании, технических системах обеспечения и процессах, которые могут повлиять на качество продукции, должны быть официально задокументированы, а также оценено влияние на валидационный статус или стратегию контроля. Компьютеризированные системы, используемые в производстве лекарственных средств, также должны быть валидированы в соответствии с требованиями приложения 11 к данным правилам GMP. Должны быть также учтены соответствующие принципиальные положения и указания, изложенные в руководствах ICH Q8, Q9, Q10 и Q11¹⁰⁶.

¹⁰⁶ ICH Q8 Pharmaceutical Development; ; ICH Q9 Quality Risk Management; ICH Q10 Pharmaceutical Quality System, ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological / Biological Entities)

Общие требования

На протяжении жизненного цикла лекарственного средства должен применяться принцип риск-менеджмента качества.

Принятие решений относительно масштабов и степени квалификации и валидации должно осуществляться в рамках принципа риск-менеджмента качества и должно базироваться на обоснованных и документально оформленных результатах оценки рисков помещений, оборудования, технических систем обеспечения и процессов.

Ретроспективная валидация больше не считается приемлемым подходом.

Данные, которые подтверждают квалификационные и/или валидационные исследования, полученные из источников вне собственных программ производителя, могут быть использованы при условии, что этот подход был обоснован и что есть адекватные гарантии того, что контроль осуществлялся на месте в течение процесса получения таких данных.

1. Организация и планирование квалификации и валидации

1.1. Все действия по квалификации и валидации должны быть планируемыми и принимать во внимание жизненный цикл помещений, оборудования, технических систем обеспечения и процессов.

1.2. Квалификационные и валидационные мероприятия должны выполняться только соответствующим образом обученным персоналом и в соответствии с утвержденными процедурами.

1.3. Персонал, выполняющий работы по квалификации/валидации, должен быть подотчетен, в соответствии с тем как определено фармацевтической системой качества, хотя это не обязательно, службе качества (quality management) или службе обеспечения качества (quality assurance). Тем не менее, должен быть соответствующий надзор со стороны службы качества над всем жизненным циклом процесса валидации.

1.4. Ключевые элементы программы квалификации и валидации следует четко определить и задокументировать в генеральном плане валидации (validation master plan – VMP) или соответствующих документах.

1.5. Генеральный план валидации или эквивалентный ему документ должен определить систему квалификации/валидации и включать в себя или ссылаться на информацию, содержащую, по крайней мере, следующее:

- i. Политика квалификации и валидации;
- ii. Организационная структура, включающая роли и распределение ответственности в деятельности по квалификации и валидации;

- iii. Описание помещений, оборудования, технических систем обеспечения и процессов участка и квалификационный и валидационный статус;
- iv. Контроль изменений и управление отклонениями для квалификации и валидации;
- v. Руководство по разработке критериев приемлемости;
- vi. Ссылки на существующие документы;
- vii. Стратегия квалификации и валидации, включая реквалификацию (где применимо).

1.6. Для больших и сложных проектов планирование приобретает ещё большее значение, и составление отдельных планов валидации может повысить их доходчивость.

1.7. К квалификационной и валидационной деятельности должен применяться риск-менеджмент качества. Для повышения уровня знаний и понимания любых изменений на стадии проектирования или во время коммерческого производства по мере необходимости оценку рисков нужно повторять. Процедуры оценки рисков, используемые для поддержки квалификационной и валидационной деятельности, должны быть четко задокументированы.

1.8. При выполнении квалификационных и валидационных работ для обеспечения целостности всех полученных данных должны проводиться соответствующие проверки.

2. Документация, включая генеральный план валидации (VMP)

2.1. Правила надлежащего документирования важны для поддержания управления знаниями на протяжении всего жизненного цикла продукта.

2.2. Все документы, разрабатываемые в ходе квалификации и валидации, должны быть утверждены и санкционированы соответствующим персоналом в соответствии с требованиями фармацевтической системы качества.

2.3. Взаимосвязь между документами в сложных валидационных проектах должна быть четко определена.

2.4. Протоколы валидации должны быть разработаны с учетом критических систем, свойств и параметров и связанных с ними критериев приемлемости.

2.5. Квалификационные документы при необходимости могут быть объединены вместе, например, квалификация монтажа (IQ) и квалификация функционирования (OQ).

2.6. Если валидационные протоколы и другая документация предоставляются третьей стороной, предоставляющей услуги по валидации, ответственный персонал производственного участка до утверждения

валидационных протоколов и другой документации должен убедиться в их пригодности и соответствии внутренним процедурам. Перед использованием протоколы поставщика услуг могут быть дополнены документацией/испытаниями.

2.7. Любые существенные изменения, вносимые в утвержденные протоколы во время их выполнения, например, критерии приемлемости, эксплуатационные параметры и т.д., должны быть задокументированы как отклонение и быть научно обоснованными.

2.8. Результаты, которые не удовлетворяют заранее определенным критериям приемлемости, должны регистрироваться как отклонение и быть полностью расследованы согласно внутренним процедурам. Какие-либо последствия для валидации должны быть обсуждены в отчете.

2.9. По результатам валидации должны быть представлены обзор и выводы, а полученные результаты обобщены в соответствии с критериями приемлемости. Любые последующие изменения, вносимые в критерий приемлемости, должны быть научно обоснованы, а последняя рекомендация принимается по окончании валидации.

2.10. Официальное разрешение для перехода на следующий этап процесса квалификации и валидации должно быть санкционировано соответствующим ответственным персоналом либо как часть отчета об утверждении валидации, либо в виде отдельного итогового документа. Условное одобрение (conditional approval) для перехода на следующий квалификационный этап может быть выдано в случае, если определенные критерии приемлемости или отклонения не были полностью применены и имеется задокументированная оценка, что нет существенного воздействия на последующее действие.

3. Этапы квалификации для оборудования, помещений, технических и других систем обеспечения

3.1. Квалификационные мероприятия должны учитывать все этапы, начиная со спецификации (технических требований) потребностей пользователя (user requirements specification – URS) и до конца использования оборудования, помещений, технических и других систем обеспечения. Основные этапы и некоторые предлагаемые критерии (хотя это зависит от каждого индивидуального проекта и их набор может быть разным), которые могут быть включены в каждый этап, указаны ниже:

Спецификация потребностей пользователя (URS)

3.2. Спецификация на оборудование, помещения, технические или другие системы должна быть определена в URS и/или функциональной спецификации. На данном этапе должны быть построены основные элементы качества и снижены до приемлемого уровня любые риски в GMP. URS должна быть точкой отсчета жизненного цикла валидации.

Квалификация проекта (DQ)

3.3. Следующий этап в квалификации оборудования, помещений, технических или других систем – это когда должно быть продемонстрировано и задокументировано соответствие проекта требованиям данных правил GMP. Во время проведения квалификации проекта (DQ) должно быть верифицировано (проверено / оценено) соответствие спецификации пользователя.

Заводские приемочные испытания (factory acceptance testing – FAT) / приемочные испытания на производственном участке (site acceptance testing – SAT)

3.4. Оборудование, особенно если встроена новая или сложная технология, по возможности может быть оценено у изготовителя до его передачи.

3.5. Перед монтажом оборудования по возможности должно быть подтверждено соответствие спецификации потребностей пользователя (URS)/функциональной спецификации на участке изготовителя.

3.6. Где это уместно и оправдано, документальный обзор и некоторые тесты могут быть выполнены во время проведения FAT или на других этапах без необходимости повторения их на территории производителя при проведении квалификации монтажа (IQ)/квалификации функционирования (OQ), при условии, что может быть показано, что функциональность не пострадает при транспортировке и монтаже.

3.7. Заводские приемочные испытания (FAT) могут быть дополнены при выполнении приемочных испытаний на производственном участке (SAT) после получения оборудования на производственный участок.

Квалификация монтажа (IQ)

3.8. Квалификация монтажа (IQ) должна быть выполнена для оборудования, помещений, технических или других систем.

3.9. Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- i. Проверка правильности монтажа компонентов, приборов, оборудования, трубопроводов и элементов сервиса на соответствие инженерным чертежам и спецификациям;
- ii. Проверка соответствия монтажа заранее определенным критериям;
- iii. Подбор и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;
- iv. Калибровка средств измерительной техники (инструментов);
- v. Проверка материалов, использованных в конструкциях.

Квалификация функционирования (OQ)

3.10. Квалификация функционирования (OQ) обычно следует за квалификацией монтажа (IQ), но, в зависимости от сложности оборудования, может быть выполнена в виде комбинированной квалификации монтажа/функционирования (IOQ).

3.11. Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- i. Испытания, разработанные на основании знаний о процессах, системах и оборудовании с целью убедиться, что система работает так, как спроектировано;
- ii. Испытания, включающие верхний и нижний пределы рабочих параметров, и/или условия «наихудшего случая».

3.12. Успешное завершение квалификации функционирования (OQ) должно способствовать окончательному оформлению стандартных рабочих методик (SOPs) и методик очистки, обучения операторов, а также требований к профилактическому техническому обслуживанию.

Квалификация эксплуатационных характеристик (PQ)

3.13. Квалификация эксплуатационных характеристик (PQ), как правило, должна проводиться после успешного завершения квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ). Тем не менее, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с еквилификацией функционирования (OQ) или валидацией процесса.

3.14. Квалификация эксплуатационных характеристик (PQ) должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- i. Тесты с использованием применяемых материалов (сырья), выбранных моделирующих смесей с аналогичными свойствами или моделирующего продукта с целью получить эквивалентное поведение в нормальных условиях оценки эксплуатации с наихудшим случаем размера серии. Частота отбора проб, используемая для контроля процесса, должна быть обоснована;
- ii. Тесты должны охватывать рабочий диапазон ожидаемого процесса, если доступны задокументированные доказательства с этапа разработки, подтверждающие рабочий диапазон.

4. Реквалификация

4.1. Для подтверждения того, что оборудование, помещения, технические или другие системы находятся в контролируемом состоянии, они должны оцениваться с соответствующей частотой.

4.2. В случае, если реквалификация является необходимой и проводится через определенные промежутки времени, период ее проведения должен быть

обоснован и определены критерии оценки. Кроме того, должна быть оценена возможность незначительных изменений со временем.

5. Валидация процесса (Process Validation)

Общие положения

5.1. Требования и принципы, кратко изложенные в данном приложении, применимы к производству всех лекарственных форм. Они распространяются на перспективную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных (модифицированных) процессов, трансфер и текущую верификацию (проверку) процесса (ongoing process verification). В данном приложении подразумевается, что для достижения успешного процесса валидации должен быть выполнен надежный процесс разработки продукта.

5.2. Данный раздел должен использоваться в сочетании с текущей версией руководства ЕМА по валидации процесса¹⁰⁷.

5.2.1. Руководство по валидации процесса предусматривает предоставление рекомендаций по информации и данным, которые должны быть представлены только в соответствии с регуляторными требованиями. Однако, требования правил GMP в отношении валидации процесса действуют на протяжении всего жизненного цикла процесса.

5.2.2. Этот подход следует применять для объединения продукта и процесса разработки. Это обеспечит валидационный статус производственного процесса коммерческих серий продукции и применение процесса в состоянии контроля во время повседневного производства коммерческих серий продукции.

5.3. Производственные процессы могут быть разработаны с использованием традиционного подхода или непрерывной верификации процесса. Однако, независимо от используемого подхода, процессы должны быть надежными и гарантировать стабильное качество продукции, прежде чем она будет размещена на рынке. Производственные процессы с использованием традиционного подхода по возможности должны пройти процесс перспективной валидации до сертификации продукта. Ретроспективная валидация больше не является приемлемым подходом.

5.4. Валидация процесса новой продукции должна охватывать размещаемые на рынке продукты со всеми дозировками, а также все производственные участки. Брекетинг может быть применен к новым продуктам при наличии уже со стадии разработки обширных знаний в данной области в сочетании с соответствующей программой текущей верификации.

¹⁰⁷ «EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation Brussels, 30 March 2015»

5.5. Для процесса валидации продуктов, которые передаются (подлежат трансферу) из одного участка на другой или на тот же участок, количество валидационных серий может быть снижено за счет использования подхода брекетинга. Тем не менее, имеющиеся знания о продукте, включая данные предыдущей валидации, должны быть доступны. Если оправдано, для разных дозировок, размеров серий, размеров упаковок/типов контейнеров можно также использовать подход брекетинга.

5.6. При передаче (трансфере) с одного участка на другой устаревших продуктов производственный процесс и контроль должны соответствовать торговой лицензии и требованиям регистрационного досье для этого лекарственного средства. В случае необходимости должны быть утверждены изменения в торговую лицензию и/или регистрационное досье.

5.7. Валидацию процесса следует начинать, если все показатели качества и параметры процесса, которые считаются важными для обеспечения валидированного статуса и соответствующего качества продукции, могут стабильно соблюдаться во время процесса. Основные параметры процесса и показатели качества, которые определены как критические или некритические, должны быть четко документированы, принимая во внимание результаты любой оценки рисков.

5.8. Обычно, серии, произведенные для процесса валидации, должны соответствовать размерам коммерческих серий. Использование любых других размеров серий должно быть обосновано с учетом требований, приведенных в других разделах данных правил GMP.

5.9. Оборудование, помещения, технические и другие системы, используемые при валидации процесса, должны быть квалифицированы. Методы тестирования (аналитические методики) должны быть валидированы для их возможного использования.

5.10. Для всех продуктов, независимо от используемого подхода, производственному участку должны быть доступны знания процесса (process knowledge), полученные в результате разработки или из других источников, если другое не оправдано. Они же должны быть основанием для валидации.

5.11. В процесс валидации серий, в процесс производства и другие процессы может быть вовлечен персонал, участвующий в передаче (трансфере) технологии на производственный участок. Серии должны быть изготовлены только обученным персоналом в соответствии с требованиями GMP с использованием утвержденной документации. Ожидается, что вовлечение персонала в производство валидационных серий будет способствовать лучшему пониманию продукта.

5.12. Поставщики критических исходных материалов и материалов упаковки должны быть квалифицированы до производства валидационных серий; в противном случае должно быть представлено документированное обоснование на основе применения принципов риск-менеджмента качества.

5.13. Особенно важно утвердить стратегию управления процессом, чтобы знания об основном процессе были доступны для обоснования пространства проектных параметров (design space justification) (если используется) и для разработки каких-либо математических моделей (если используется).

5.14. Если валидационные серии выпускаются для размещения на рынке, это должно быть определено предварительно. Условия, при которых они производятся, должны полностью соответствовать данным правилам GMP, валидационным критериям приемлемости, другим критериям непрерывного процесса верификации (если используется), торговой лицензии и регистрационному досье на лекарственное средство, либо разрешению на клинические исследования и досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство.

5.15. Для процесса валидации исследуемых лекарственных средств (investigational medicinal products – IMP), следует учитывать требования приложения 13 к данным правилам GMP.

Сопутствующая валидация (concurrent validation)

5.16. В исключительных случаях, когда соотношение «риск-польза» значимо для пациента, допускается не завершать программу валидации до начала серийного производства, при этом должна быть использована сопутствующая валидация. Тем не менее, решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, задокументировано в валидационном мастер-плане (VMP) для обеспечения легкой доступности и утверждено уполномоченным персоналом.

5.17. Если было принято решение проводить сопутствующую валидацию, должно быть достаточно данных, подтверждающих, что любая серия продукции является однородной и отвечает заданным критериям приемлемости. Результаты и выводы должны быть официально задокументированы и доступны для уполномоченного лица (QP) до сертификации серии.

Традиционный процесс валидации (traditional process validation)

5.18. При традиционном процессе валидации, для подтверждения воспроизводимости, определенное количество серий готового продукта производится в рутинных условиях.

5.19. Количество изготовленных серий и количество отобранных образцов должны быть основаны на принципах риск-менеджмента качества и должны быть достаточными, чтобы позволить установить обычную степень вариации и тенденции, а также обеспечить необходимое количество данных для оценки. Каждый производитель должен определить и обосновать количество необходимых серий, чтобы продемонстрировать высокий уровень уверенности в том, что процесс способен систематически обеспечивать выпуск качественного продукта.

5.20. Без ущерба для части 5.19 данного приложения, как правило, считается приемлемым, что для валидации процесса достаточно как минимум трех последовательных серий, произведенных в рутинных условиях. Альтернативное количество серий может быть оправдано в случае, если используются стандартные методы производства, и аналогичные продукты или процессы уже использовались на этом участке. Начальную валидацию с использованием трех серий, возможно, потребуется дополнить другими данными, полученными из последующих серий в рамках осуществления поточной верификации процесса (on-going process verification).

5.21. Протокол валидации процесса должен быть разработан на основании установленных критических параметров процесса (CPR – critical process parameters) и критических показателей качества (CQA – critical quality attributes), и связанных с ними критериев приемлемости, которые должны быть основаны на данных разработки или задокументированных знаниях процесса.

5.22. Протоколы валидации процесса должны включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

- i. Краткое описание процесса и ссылка на соответствующий протокол ведущей партии (Master Batch Record);
- ii. Функции и обязанности;
- iii. Краткое изложение критических показателей качества (CQA), которые подлежат исследованию;
- iv. Краткое изложение критических параметров процесса (CPR) и связанные с ними лимиты;
- v. Краткое изложение других (некритических) показателей и параметров, которые должны быть исследованы или проверяются во время проведения валидации, и причины их включения в перечень;
- vi. Перечень используемого оборудования/технических средств, (включая измерительное/контролирующее/регистрирующее оборудование), а также статус их калибровки;
- vii. Перечень аналитических методов и валидационных методов в соответствующих случаях;
- viii. Предлагаемые случаи осуществления контроля в процессе производства и критерии приемлемости, а также причина(ы), почему выбран каждый случай контроля процесса;
- ix. Дополнительные испытания, которые следует провести вместе с критериями приемлемости;
- x. План отбора проб (образцов) и его обоснование;

- xi. Методы регистрации и оценки результатов;
- xii. Процесс выпуска и сертификации серий (если применимо).

Непрерывная верификация процесса (continuous process verification)

5.23. Для продуктов, разработанных с помощью принципа «качество, встроенное в продукт» (quality by design), если во время разработки было научно обосновано, что установленная стратегия контроля обеспечивает высокую степень гарантии качества продукции, то в качестве альтернативы традиционному процессу валидации может быть использована непрерывная верификация процесса (continuous process verification).

5.24. Метод, с помощью которого процесс будет верифицирован, должен быть определен. Он должен базироваться на научно обоснованной стратегии контроля показателей качества исходных материалов (сырья), критических показателей качества и критических параметров процесса, чтобы утвердить производство продукта. Он также должен включать регулярную оценку стратегии контроля. В качестве инструмента могут быть использованы процессно-аналитическая технология (Process Analytical Technology) и мультивариантный статистический процессный контроль (multivariate statistical process control). Каждый производитель должен определить и обосновать необходимое количество серий для убедительной демонстрации того, что процесс способен систематически обеспечивать выпуск качественного продукта.

5.25. Общие принципы непрерывной верификации процесса изложены в частях 5.1-5.14 данного приложения.

Гибридный (комбинированный) подход (hybrid approach)

5.26. Гибридный подход, в отличие от традиционного процесса валидации и непрерывной верификации процесса, может быть использован в том случае, когда есть значительное количество продукта, объем знаний и понимания процесса, накопленный производственный опыт и данные по ранее производимым сериям.

5.27. Этот подход также может быть использован для валидации после введения изменений или во время выполнения процесса верификации, даже если продукт был первоначально валидирован с использованием традиционного процесса валидации.

Текущая верификация процесса в течение жизненного цикла (Ongoing Process Verification during Lifecycle)

5.28. Части 5.28-5.32 данного приложения применяются ко всем трем подходам валидации, приведенным в частях 5.18-5.27 данного приложения.

5.29. Производители должны проверять качество продукции, оценивать соответствующие тенденции процесса для обеспечения доказательства того,

что статус контроля (state of control) поддерживается в течение всего жизненного цикла продукта.

5.30. Степень и частота текущей верификации процесса должны периодически пересматриваться. В любой момент на протяжении всего жизненного цикла продукта может быть целесообразным изменить требования, принимая во внимание текущий уровень понимания процесса и эффективности процесса.

5.31. Текущая верификация процесса должна проводиться в соответствии с утвержденным протоколом или эквивалентным документом, а полученные результаты должны быть задокументированы в соответствующем отчете. В случае необходимости должны быть использованы статистические инструменты для подготовки каких-либо выводов в отношении вариабельности и эффективности процесса и обеспечен статус контроля.

5.32. Текущая верификация процесса должна применяться в течение всего жизненного цикла продукта, чтобы поддерживать утвержденный статус продукта, как описано в обзоре качества продукта (PQR – Product Quality Review). Со временем также должны быть рассмотрены вводимые изменения и должна быть оценена необходимость каких-либо дополнительных действий, например, увеличение отборов проб (образцов).

6. Верификация транспортирования

6.1. Готовые лекарственные средства, исследуемые лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства и образцы должны транспортироваться от производственных участков в соответствии с условиями, определенными в торговой лицензии и регистрационном досье, утвержденной этикетке, спецификации на лекарственное средство и должны быть установлены производителем.

6.2. Является признанным, что выбор транспорта может быть сложной задачей из-за различных факторов, однако, транспортные маршруты должны быть четко определены. В ходе верификации транспорта должны быть рассмотрены влияния сезонных факторов и другие вариаций.

6.3. Должна быть выполнена оценка риска при рассмотрении влияния факторов в процессе транспортировки, кроме тех условий, которые постоянно контролируются или проверяются, например, задержки во время транспортировки, отказ контролирующих устройств, долив жидкого азота, чувствительность продукта и любые другие релевантные факторы.

6.4. Если не оправдано иное, в связи с различными условиями, ожидаемыми во время транспортировки, должен быть выполнен непрерывный мониторинг и регистрация любых критических условий окружающей среды, которым продукт может быть подвергнут.

7. Валидация процесса упаковки

7.1. Вариация параметров работы оборудования, особенно во время процесса первичной упаковки, может иметь значительное влияние на целостность и правильное функционирование упаковки, например, блистер, саше и стерильные компоненты, поэтому оборудование для первичной и вторичной упаковки готовой продукции и упаковки нерасфасованной продукции (bulk products) должно быть квалифицировано.

7.2. Квалификация оборудования, используемого для первичной упаковки, должна быть проведена на минимальных и максимальных рабочих диапазонах, определенных как критические параметры процесса, такие как температура, скорость машины и давление уплотнения или какие-либо другие факторы.

8. Квалификация технических систем обеспечения

8.1. Качество пара, воды, воздуха, других газов и т.д. должно быть подтверждено после монтажа, используя пошаговую квалификацию, как указано в разделе 3 данного приложения.

8.2. Период и степень квалификации должны по возможности отражать любые сезонные колебания и предполагаемое использование технических систем.

8.3. Для уменьшения любых рисков неудачи там, где может быть прямой контакт с продуктом, например, отопительные системы, системы вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), или непрямого контакта, например, поверхности теплообмена, должна проводиться оценка риска.

9. Валидация аналитических методик (методов испытания)

9.1. Все аналитические методы испытаний, используемые в квалификационных, валидационных испытаниях или процедурах очистки, должны быть валидированы с подходящими пределами обнаружения и пределами количественного обнаружения (quantification), как указано в разделе 6 данных правил GMP.

9.2. В случае осуществления микробиологического испытания продукта, метод должен быть валидирован, чтобы подтвердить, что продукт не влияет на восстановление микроорганизмов (the recovery of microorganisms).

9.3. Если в чистых помещениях осуществляются микробиологические испытания поверхностей, должна быть выполнена валидация методики тестирования для подтверждения того, что дезинфицирующие средства не влияют на выявление микроорганизмов (the recovery of microorganisms).

10. Валидация очистки

10.1. Валидация очистки должна выполняться для того, чтобы подтвердить эффективность любой процедуры очистки для всех случаев контакта продукта с оборудованием. При соответствующем научном обосновании могут быть использованы моделирующие агенты. Если похожие типы оборудования группируются вместе, предполагается обоснование, почему выбирается данная отдельная единица оборудования.

10.2. Визуальная проверка на чистоту является важной частью критериев приемлемости для валидации очистки. Как правило, неприемлемо использование только этого критерия. Повторение очистки и повторение испытаний (тестирования), пока не будет чисто, является неприемлемым подходом.

10.3. Известно, что программа валидации очистки может занять некоторое время до завершения и для некоторых продуктов, например, для исследуемых лекарственных средств, может быть необходимо проведение полной валидации с верификацией после каждой серии. Должно быть достаточно данных верификации, чтобы поддержать вывод о том, что оборудование чистое и готово для дальнейшего использования.

10.4. Валидация должна учитывать уровень автоматизации в процессе очистки. Там, где используется автоматический процесс, должны быть валидированы указанные диапазоны нормального рабочего режима систем и оборудования.

10.5. Для всех процессов очистки должна быть выполнена оценка для определения факторов вариабельности, которые влияют на эффективность и действенность очистки, например, операторы, уровень детализации процедур, таких как количество ополаскиваний и т.д. Если были выявлены факторы вариабельности, должны быть использованы ситуации наихудшего случая (the worst case) в качестве основы для проведения испытаний по валидации очистки.

10.6. Лимиты переноса остатков продукта должны быть основаны на данных токсикологической оценки. Обоснование выбранных лимитов должно быть задокументировано как оценка риска, которая включает все вспомогательные ссылки. Лимиты должны быть установлены для контроля удаления любых используемых моющих средств. Критерии приемлемости должны учитывать вопрос потенциального кумулятивного эффекта нескольких элементов оборудования в цепочке технологического оборудования (аппаратурной схемы).

10.6.1. Терапевтические пептиды и макромолекулы, как известно, разрушаются и изменяют свойства при воздействии крайних значений pH и/или тепла, и могут стать фармакологически неактивными. Поэтому в таких случаях токсикологическая оценка не может быть применима.

10.6.2. Если проведение проверки на конкретных остатках продукта не представляется возможным, могут быть выбраны другие репрезентативные параметры, например, общий органический углерод (ТОС) и электропроводность.

10.7. При разработке протоколов валидации очистки следует учитывать риски загрязнения микроорганизмами и эндотоксинами.

10.8. Должны быть определены временные рамки между завершением производственных процессов и началом процедур очистки и между завершённой очисткой и началом повторного использования для производственного процесса.

10.9. Если осуществляется производство кампаниями, следует определиться с возможностью упрощения очисток в конце кампаний, а в качестве основы для проведения испытаний по валидации очистки следует рассмотреть максимальную продолжительность кампании (по времени и/или по количеству партий).

10.10. Если в качестве модели валидации очистки используется подход наихудшего случая, должно быть представлено научное обоснование выбора продукта в качестве наихудшего случая и оценено влияние новых продуктов, производимых на участке. Критерии для определения наихудшего случая могут включать растворимость, способность к очистке, токсичность и эффективность.

10.11. В протоколах валидации очистки должны быть указаны или даны ссылки на места отбора проб, дано логическое обоснование выбора этих мест и определены критерии приемлемости.

10.12. Отбор проб следует проводить свабами (методов смывов с помощью свабов) (by swabbing) и/или споласкиванием (rinsing) или другими методами, в зависимости от производственного оборудования. Материалы для отбора проб и метод не должны влиять на результат. Должна быть продемонстрирована возможность извлечения (recovery) для всех продуктов, контактирующих с поверхностями, отобранных с оборудования всеми используемыми методами отбора проб.

10.13. Чтобы доказать, что метод очистки валидирован, количество проведенных процедур очистки должно быть основано на оценке риска и отвечать критериям приемлемости.

10.14. Если процесс очистки неэффективен или не является подходящим для некоторого оборудования, как указано в разделе 3 и 5 данных правил GMP, для каждого продукта следует использовать специализированное оборудование или применять другие соответствующие мероприятия.

10.15. Если осуществляется очистка оборудования вручную, особенно важно, чтобы эффективность процесса очистки вручную была подтверждена с обоснованием частоты повторения.

11. Управление изменениями

11.1. Контроль изменений является важной частью управления знаниями и должно быть внедрено в фармацевтическую систему качества.

11.2. Необходимо иметь письменные методики с описанием действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов лекарственного средства, процесса, оборудования, помещений, перечня продуктов, способа производства или метода испытания, размера серий, проекта помещений или любого другого изменения в течение жизненного цикла, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса.

11.3. Если пространство проектных параметров (design space) уже используется, должно быть рассмотрено влияние изменений, вносимых в пространство проектных параметров взамен приведенному в регистрационном досье, и необходимость в каких-либо регуляторных действиях по оценке такого изменения.

11.4. Планируемые изменения должны быть оценены с помощью риск-менеджмента качества, чтобы определить потенциальное воздействие на качество продукции, фармацевтическую систему качества, документацию, валидацию, регистрационный статус (*regulatory status*), калибровку, техническое обслуживание и на любую другую систему, чтобы избежать непредвиденных последствий и планировать объем необходимой валидации процесса, верификации или реквалификации.

11.5. Изменения должны быть санкционированы и утверждены ответственными лицами или персоналом с соответствующими функциональными обязанностями в соответствии с фармацевтической системой качества.

11.6. Чтобы подтвердить, что воздействие изменения было продемонстрировано до окончательного утверждения, должен быть сделан обзор так называемых поддерживающих данных (*supporting data*), например, копий документов.

11.7. После имплементации, при необходимости, должна быть проведена оценка эффективности изменения, чтобы подтвердить, что изменение было успешным.

12. ТЕРМИНЫ

Определения терминов, относящихся к квалификации и валидации, которые не приведены в других разделах данных правил GMP, приведены ниже.

Брекетинг (Bracketing approach) - валидационный подход, основанный на научных данных и оценке рисков, суть которого состоит в том, что для

испытаний определяются только серии с крайними значениями заранее определенных и обоснованных проектных факторов, например, силой действия, размером серии и/или размером упаковки, которые испытываются во время валидации. Проектирование (the design assumes) предполагает, что валидация крайних значений репрезентативна и для промежуточных значений. Если валидируются границы силы действия, брекетинг может быть применен, если силы действия идентичны или очень похожи при сравнении, например, для ряда таблеток с различным весом сжатия (different compression weights), но с похожей заданной грануляцией, или для ряда капсул с различным весом наполнения, но с одинаковым составом при различном размере капсул. Брекетинг может быть применен к различным размерам оболочки или к различному наполнению при одинаковой системе укупоривания.

Валидация очистки (Cleaning Validation) - задокументированное подтверждение того, что утвержденная процедура (методика) очистки будет обеспечивать удаление предыдущих продуктов или компонентов, используемых при очистке оборудования, ниже научно обоснованного максимально допустимого уровня переноса.

Валидация процесса (Process Validation) - задокументированное подтверждение того, что процесс, который происходит в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами и приводит к получению лекарственного средства, отвечающего предварительно установленным спецификациям и характеристикам качества.

Верификация очистки (Cleaning verification) - сбор доказательств с помощью результатов химического анализа после каждой партии/кампании, чтобы продемонстрировать, что остатки предыдущего продукта или веществ для очистки были удалены ниже научно обоснованного максимально допустимого уровня переноса.

Жизненный цикл (Life cycle) - все фазы в жизни продукта, оборудования или системы, начиная с разработки или использования до прекращения использования.

Имитирующие / Моделирующие агенты (Simulated agents) - материал, который приближен по физическим и, по мере целесообразности, химическим характеристикам, например, вязкости, размеру частиц, pH и т.д., к продукту, применяемый при валидации.

Качество, встроенное в продукт (Quality by design) - системный подход, который начинается с заранее определенных объектов и определяет понимание продукта, процесса и управление процесса на основе надежных научных знаний и риск-менеджмента качества.

Квалификация монтажа (IQ) - задокументированное подтверждение того, что помещения, технические системы и оборудование, смонтированные или

модифицированные, соответствуют утвержденному проекту и рекомендациям производителя.

Квалификация проекта (DQ) - задокументированное подтверждение пригодности предлагаемого проекта помещения, технических систем и оборудования для их предполагаемого использования.

Квалификация функционирования (OQ) - задокументированное подтверждение того, что помещения, технические системы и оборудование, смонтированные или модифицированные, функционируют должным образом в рамках заданных рабочих диапазонов.

Квалификация эксплуатационных характеристик (PQ) - задокументированное подтверждение того, что помещения, технические системы и оборудование при использовании могут функционировать эффективно и с воспроизводимыми результатами на основе утвержденного метода ведения процесса и спецификации на продукцию.

Критический параметр процесса (CPP) - параметр процесса, характеризующийся изменчивостью, влияющий на критический показатель качества и, следовательно, требующий проверки и контроля для того, чтобы обеспечить процесс производства продукции желаемого качества. (ICH Q8)

Критические показатели качества (CQA) - физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые должны оставаться в пределах утвержденного лимита, расстояния или распространения для обеспечения требуемого качества продукции. (ICH Q8)

Наихудший случай (Worst Case) - условие или ряд условий, в числе которых верхний и нижний пределы рабочих параметров процесса, а также обстоятельства в рамках стандартных рабочих методик (SOPs), которые обуславливают наибольшую вероятность сбоя в процессе или дефекта продукции по сравнению с идеальными условиями. Такие условия не обязательно приводят к сбою в процессе или дефекту продукции.

Непрерывная верификация процесса (Continuous process verification) - альтернативный подход к процессу валидации, в котором производственный процесс проверяется и оценивается постоянно. (ICH Q8)

Перспективная валидация (Prospective Validation) - валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

Текущая верификация процесса (Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)) - документальное подтверждение того, что процесс остается в контролируемом состоянии на протяжении всего периода коммерческого производства.

Пространство проектных параметров (Design Space) - многофакторная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, характеристик исходного сырья / материалов), а также параметров процесса,

при которых продемонстрировано обеспечение качества. Работа в рамках пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за рамки пространства проектных параметров считается изменением и, как правило, требует регуляторного процесса внесения изменений после регистрации.

Пространство проектных параметров предлагается заявителем и подлежит одобрению со стороны регуляторного органа. (ICH Q8).

Реализация продукта (Product realisation) - достижение продуктом показателей качества, удовлетворяющих требованиям пациентов, медицинских работников, регуляторных органов и внутренним требованиям заказчика. (ICH Q10).

Риск-менеджмент качества (Quality risk management) - системный процесс общего оценивания, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении всего его жизненного цикла (ICH Q9).

Сопутствующая валидация (Concurrent Validation) - валидация, осуществляемая в исключительных случаях, уместная и оправданная в случае значительной пользы для пациента, когда валидация процесса выполняется на валидационных сериях, являющихся коммерческими.

Состояние контроля (State of control) - состояние, при котором набор методов контроля обеспечивает уверенность в приемлемой эффективности процесса и качестве продукции.

Спецификация потребностей пользователя (URS – User requirements Specification) - набор требований владельца, пользователя и инженерных требований, необходимых и достаточных для создания необходимой конструкции, отвечающей намеченной цели.

Стратегия контроля (Control Strategy) - запланированный комплекс контрольных мероприятий, основанный на понимании продукции и процесса, который обеспечивает функциональные характеристики процесса и качество продукции. Этот комплекс контрольных мероприятий может включать контроль параметров и характеристик, связанных с действующим веществом (API), материалами и компонентами лекарственного средства, условиями функционирования помещений и оборудования, контроли в процессе производства (in-process controls), спецификации на готовую продукцию, а так же связанные с ними методы и частоту мониторингов и контролей (ICH Q10).

Традиционный подход (Traditional approach) - подход к разработке продукта, при котором определяются набор точек и рабочие диапазоны параметров процесса для обеспечения воспроизводимости результатов.

Управление знаниями (Knowledge management) - систематический подход к получению, анализу, хранению и распространению информации (ICH Q10).

Управление изменениями (Change Control) - формализованная система, в соответствии с которой квалифицированные специалисты в соответствующих

дисциплинах изучают предлагаемые или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на валидационный статус помещений, технических систем, оборудования или процессов. Цель управления изменениями – определить необходимые мероприятия, которые бы гарантировали и документально подтверждали, что система поддерживается в валидационном статусе.

Приложение 16

СЕРТИФИКАЦИЯ СЕРИИ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ И ЕЕ ВЫПУСК

Термины и определения

Импортёр (*importer*) – владелец лицензии (разрешения) на импорт лекарственных средств, если таковая деятельность лицензируется в соответствии с требованиями национального законодательства¹⁰⁸.

Сертификация серии готовой продукции / Оценка соответствия серии готовой продукции (*certification of the finished product batch*) – документальное подтверждение (засвидетельствование) Уполномоченным лицом соответствия серии готовой продукции установленным требованиям перед ее выпуском или реализацией¹⁰⁹.

Подтверждение (*confirmation*) – заявление (сертификат), подписываемое Уполномоченным лицом, ответственным за сертификацию серии готовой продукции, перед ее выпуском (реализацией) о том, что процесс или испытания продукции выполнены в соответствии с требованиями Правил GMP и торговой лицензией (регистрационным досье). Термины «подтверждать» (“confirm”) и «подтвержденный» (“confirmed”) имеют те же значения.

Серия готовой продукции (*finished product batch*) – в контексте настоящего Приложения означает серию продукции в окончательной упаковке, готовую к выпуску (реализации)¹¹⁰.

Серия нерасфасованной продукции / Серия продукции в форме in bulk (*bulk production batch*) – серия продукции, размер которой приведен в регистрационном досье на лекарственное средство, либо которая готова к фасовке в контейнеры, либо находящаяся в индивидуальных контейнерах (упаковках) и готовая для комплектования окончательных упаковок. Серия нерасфасованной продукции может состоять, например, из большого

¹⁰⁸ В ЕС требования к лицензированию деятельности по импорту лекарственных средств для человека установлены Директивой 2001/83/ЕС (ст.40.3)

¹⁰⁹ В ЕС требования установлены в Директиве 2001/83/ЕС (ст.55)

¹¹⁰ В ЕС определение указанного термина дано в Директиве 2001/83/ЕС (часть 1, модуль 3, п.3.2.2.5)

количества нерасфасованного продукта в жидкой форме, единиц твердых лекарственных форм (таблетки или капсулы) или наполненных ампул.

Соглашение о взаимном признании (*Mutual Recognition Agreement - MRA*) – соглашение о взаимном признании инспекций со страной, в которой производятся (из которой поставляются) ввозимые лекарственные средства¹¹¹.

Уполномоченное лицо (*Qualified Person*): Это лицо, назначенное производителем лекарственных средств, которое осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями GMP. Обязанности Уполномоченного лица детально описаны в главе 2 части I и в данном Приложении к Правилам GMP¹¹².

1. Область применения

1.1. В данном Приложении установлены порядок сертификации Уполномоченным лицом и выпуску в пределах Европейского Сообщества (*ЕС – European Community*) или Европейской экономической зоны (*ЕЕА – European Economic Area*) серии готовой продукции, на которую выдана торговая лицензия или которые произведены на экспорт¹¹³.

1.2. Данное Приложение также распространяется на случаи, когда разные стадии технологического процесса производства серии продукции или ее аналитические испытания проводятся на разных участках или разными производителями, а так же когда серию промежуточной или нерасфасованной продукции разделяют на две и более серий готовой продукции. Данное Приложение также распространяется на сертификацию серий продукции, импортированной в ЕС/ЕЕА, не зависимо от того имеется ли соответствующее соглашение о взаимном признании (MRA). Данное руководство может быть также применено к исследуемым лекарственным средствам (для клинических испытаний), на которые распространяются другие законодательные положения и специализированные правила, приведенные в Приложении 13 к Правилам GMP.

1.3. Настоящее Приложение не описывает все возможные меры, принятие которых допустимо с точки зрения законодательства. Оно не касается также разрешения на выпуск серии со стороны компетентного уполномоченного органа, которое может иметь специфику для некоторых препаратов крови и иммунологических лекарственных средств¹¹⁴.

¹¹¹ В ЕС требования к соглашению о взаимном признании регламентированы Директивой 2001/83/ЕС (ст.52(2))

¹¹² В ЕС основные требования к Уполномоченному лицу установлены в Директиве 2001/83/ЕС (ст.48)

¹¹³ В ЕС соответствующие требования установлены в Директиве 2001/83/ЕС (ст.51)

¹¹⁴ В ЕС соответствующие требования установлены в Директиве 2001/83/ЕС (статья 11, п.5.4, статья 109 и статья 110) с поправками, внесенными Директивой 2002/98/ЕС

1.4. Основные требования к выпуску серии продукции приводятся в регистрационном досье. Положения настоящего Приложения применяются в области, не противоречащей этим основным требованиям.

2. Принцип

2.1. Каждая серия готовой продукции до ее выпуска на внутренний рынок (в ЕС/ЕЕА) или на экспорт должна быть сертифицирована Уполномоченным лицом (в ЕС/ЕЕА).

2.2. Цель регулирования процедуры выпуска серии продукции – гарантия того, что:

- серия была произведена и проверена согласно требованиям лицензии (разрешения) на производство, регистрационного досье и Правил GMP EU или аналогичных правил другой страны, признанных эквивалентными Правилам GMP EU, а также любым другим соответствующим законодательным требованиям перед ее выпуском;
- при необходимости исследования дефекта или отзыва серии могут быть легко идентифицированы Уполномоченное лицо, которое сертифицировало серию, и соответствующие протоколы (дистрибуции).

3. Введение

3.1. Производство серии лекарственных средств, включая испытания при контроле качества, разделяется на стадии, которые могут выполняться на разных участках и разными производителями. Каждая стадия должна выполняться согласно соответствующему регистрационному досье, требованиям Правил GMP и действующему законодательству, чем должно руководствоваться Уполномоченное лицо, осуществляющее сертификацию серии готовой продукции перед ее выпуском.

3.2. В условиях промышленного производства, как правило, одно Уполномоченное лицо не имеет возможности тщательно изучить каждую стадию производства. Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серии готовой продукции, по отдельным вопросам может полагаться на рекомендации и заключения других Уполномоченных лиц. В таких случаях Уполномоченное лицо предварительно должно удостовериться в обоснованности такого доверия либо исходя из личного опыта, либо на основании подтверждения другими Уполномоченными лицами в рамках признаваемой им системы качества.

3.3. При выполнении отдельных стадий технологического процесса в третьей стране к производителю в третьей стране предъявляются те же требования к обеспечению соответствия производства и проведения контроля качества регистрационному досье; он должен иметь лицензию (разрешение)

на осуществление своей деятельности в соответствии с национальным законодательством своей страны и выполнять требования Правил GMP, которые, как минимум, эквивалентных Правилам GMP EU.

3.4. Некоторые используемые в данном Приложении термины имеют значения, приведенные в разделе «Термины и определения» данного Приложения.

4. Общие требования

4.1. Различные стадии (этапы) производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии готовой продукции перед ее выпуском могут осуществляться на разных производственных участках. Каждый из этих производственных участков должен иметь одну или несколько лицензий на производство и осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного Уполномоченного лица. Однако, надлежащее производство конкретной серии продукции, независимо от числа задействованных участков, должно находиться под общим надзором Уполномоченного лица, которое сертифицирует эту серию готовой продукции перед выпуском.

4.2. Различные серии продукции могут производиться или импортироваться и выпускаться в реализацию на разных участках, размещенных в стране (на территории ЕС/ЕЕА). Например, как в торговой лицензии EU могут быть указаны участки выпуска продукции в нескольких странах EU так и в национальной лицензии могут быть указаны несколько участков выпускающих серию продукции. В этом случае владелец торговой лицензии, а также каждый производственный участок, ответственный (утвержденный) за выпуск серии продукции, должны быть способны идентифицировать как участок, на котором была произведена любая конкретная серия, так и Уполномоченное лицо, сертифицировавшее эту серию.

4.3. Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции перед выпуском, может при этом опираться в принятии своего решения на личные знания всех используемых в производстве технических средств и процедур, уровне квалификации участвующего в производстве персонала, а так же применяемой системы качества, в рамках которой осуществляется производство. Оно может также полагаться на заключение(я) одного или более Уполномоченных лиц о соответствии промежуточных стадий производства, выданных в рамках принятой Уполномоченным лицом системы качества.

Такое подтверждение, выдаваемое другими Уполномоченными лицами, должно быть оформлено документально и должно ясно определять предмет подтверждения соответствия. Проводимые для выполнения этой задачи систематические мероприятия должны быть указаны в письменном соглашении (*agreement*).

4.4. Указанное выше соглашение требуется всегда в тех случаях, когда Уполномоченное лицо полагается на заключение другого Уполномоченного лица. Это соглашение должно в целом соответствовать положениям главы 7 Правил GMP. Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции, должно гарантировать выполнение мероприятий, определенных в указанном соглашении. Форма такого соглашения должна соответствовать взаимоотношениям сторон; например, оно может представлять собой стандартную рабочую методику (SOP) в рамках компании (предприятия) или официальный контракт (договор) между различными компаниями, даже если они входят в одну и ту же группу компаний.

4.5. Указанный контракт (договор) должен включать в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций (*out of specification*), несоответствиях Правилам GMP, расследованиях, рекламациях или других событиях, которые должно принимать во внимание Уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии готовой продукции.

4.6. Если для документального оформления сертификации и выдачи разрешения на выпуск серии продукции используют компьютеризированную систему, следует обратить особое внимание на выполнение требований, приведенных в Приложении 11 Правил GMP.

4.7. Сертификация серии готовой продукции на соответствие требованиям регистрационного досье, осуществляемая Уполномоченным лицом в ЕС/ЕЕА, не требуется повторения этой процедуры для этой серии при условии, что она остается в пределах ЕС/ЕЕА. *Аналогичный подход может быть применен в государствах, не входящими в ЕС/ЕЕА, но имеющими с ними соглашение о взаимном признании (MRA).*

4.8. Вне зависимости от конкретных мероприятий при сертификации и выпуске серий должна существовать процедура немедленного выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей вследствие дефекта качества серии.

5. Проведение испытаний и выпуск серии продукции, произведенной в государствах-членах ЕС/ЕЕА

5.1. Если все производство осуществляется на одном лицензированном производственном участке

Если все стадии технологического процесса и контроля осуществляются на одном производственном участке, то выполнение отдельных проверок и контролей может быть передано другим лицам, но персональная ответственность за них, как правило, сохраняется за Уполномоченным лицом этого производственного участка, которое осуществляет сертификацию серии

готовой продукции в рамках установленной системы качества. Однако это Уполномоченное лицо может полагаться на подтверждения в отношении промежуточных стадий, выданных другими Уполномоченными лицами, которые несут ответственность за эти стадии.

5.2. Различные стадии производства выполняются в разных производственных участках одной компании

Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных участках в пределах одной компании (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия / разрешение на производство или нет), то Уполномоченное лицо должно нести ответственность за каждую стадию производства. Сертификация серии готовой продукции должна осуществляться Уполномоченным лицом производителя, ответственным за выпуск серии на рынок, которое либо несет персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о начальных стадиях, выданные Уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.

5.3. Некоторые промежуточные стадии производства осуществляются по контракту другой компании

Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут быть переданы по контракту другой компании (которая имеет лицензию / разрешение на производство). Уполномоченное лицо заказчика может принимать во внимание заключение Уполномоченного лица исполнителя относительно соответствующей стадии, но оно несет ответственность за гарантию того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями письменного контракта (договора). Серия готовой продукции должна быть сертифицирована Уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции на рынок.

5.4. Несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании одной торговой лицензии, формируются (комплектуются) из серии нерасфасованной продукции на разных производственных участках. Это происходит, например, в случае одной торговой лицензии, если все участки по упаковке находятся на территории одного государства-члена Союза, или если участки находятся на территории разных государств-членов Союза.

5.4.1. Один из вариантов выбора для Уполномоченное лицо владельца лицензии на производство, выпускающее серию нерасфасованной продукции – сертифицировать все серии готовой продукции перед их выпуском. В этом случае это Уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения относительно стадии формирования серий, полученные от Уполномоченных лиц с участков формирования (комплектации) серий готовой продукции.

5.4.2. Другой вариант – сертификация каждой серии готовой продукции перед ее выпуском осуществляется Уполномоченным лицом производителя, который выполнял последнюю производственную операцию по упаковке, предшествующую выпуску серии готовой продукции. В этом случае это Уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключение, полученное от Уполномоченного лица с участка выпуска серии нерасфасованной продукции.

5.4.3. Во всех случаях организации формирования (комплектации) серии готовой продукции, производимой на основании одной торговой лицензии должно быть определено одно Уполномоченное лицо, как правило, Уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции, которое несет общую ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо должно знать о любых проблемах, связанных с качеством любой серий готовой продукции, и координировать осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.

Хотя номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, необходимо документально оформить связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите.

5.5. *Несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании разных торговых лицензий, формируются (комплектуются) из серии нерасфасованной продукции на разных производственных участках. Это происходит, например, когда транснациональная компания владеет национальными торговыми лицензиями на лекарственное средство в нескольких государствах-членах Союза или производитель воспроизведенных лекарственных средств (препаратов-генериков) приобретает нерасфасованное лекарственное средство, упаковывает их и выпускает готовое лекарственное средство на основании своей собственной торговой лицензии.*

5.5.1. Уполномоченное лицо производителя, формирующего (комплектующего) готовую продукцию, осуществляющее сертификацию серии готовой продукции, может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения, полученные от Уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции.

5.5.2. Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, выпускаемой на рынок на основании одной торговой лицензии, источником которой могла явиться исходная серия нерасфасованной продукции, должна быть сообщена

Уполномоченному лицу, ответственному за сертификацию этой серии нерасфасованной продукции. Это 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 установлен в письменном соглашении.

5.6. Серию готовой продукции приобретена и выпущена на рынок владельцем лицензии на производство в соответствии с собственной торговой лицензией. Это происходит, например, когда предприятие, поставляющее воспроизведенное лекарственное средство (препарат-генерик), является владельцем торговой лицензии на лекарственное средство, производимое другим предприятием, приобретает готовую продукцию, которая не была сертифицирована на соответствие торговой лицензии, и выпускает ее потом на основании собственной лицензии на производство и в соответствии с собственной торговой лицензией.

В этой ситуации Уполномоченное лицо предприятия, приобретающее такую продукцию, должно само сертифицировать эту серию готовой продукции перед ее выпуском. При этом Уполномоченное лицо предприятия, приобретающее такую продукцию, может либо нести персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения, полученные от Уполномоченного лица предприятия-поставщика этой готовой продукции.

5.7. Лаборатория контроля качества и производственный участок имеют разные лицензии / разрешения на производство.

Уполномоченное лицо, которое сертифицирует серию готовой продукции, может либо нести персональную ответственность за лабораторные испытания (в рамках контроля качества), либо принимает во внимание заключения, полученные от другого Уполномоченного лица. Другая лаборатория и другое Уполномоченное лицо не обязательно должны находиться в том же государстве, что и владелец лицензии на производство, который выпускает серию. При отсутствии такого подтверждения Уполномоченное лицо обязано четко знать функции такой лаборатории и ее методики, применяемые в ней для подтверждения соответствия качества данной (сертифицируемой) готовой продукции.

6. Обязанности уполномоченного лица

6.1. Общие положения

6.1.1. Импорт готовой продукции должен осуществляться импортером.

6.1.2. Каждая серия импортированной готовой продукции подлежит сертификации Уполномоченным лицом импортера перед ее выпуском в реализацию.

- 6.1.3. Если между ЕU и третьей страной отсутствует соглашение о взаимном признании (MRA), то образцы от каждой сери должны быть пройти испытания в ЕС/ЕЕА перед сертификацией серии готовой продукции Уполномоченным лицом. Импорт и испытания не обязательно должны быть осуществлены в том же самом государстве-члене Союза.

Каждая серия готовой продукции, импортируемой в Грузию, должна пройти контроль качества и быть сертифицирована Уполномоченным лицом импортера перед выпуском этой продукции в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

- 6.1.4. Соответствующие требования данного раздела должны применяться так же при импорте продукции, производимой частями.

6.2. *Импортируется вся серия или первая часть серии лекарственного средства*

Серия или часть серии должна быть сертифицирована Уполномоченным лицом импортера перед выпуском. Это Уполномоченное лицо может принимать во внимание заключения относительно проверки, отбора проб или испытаний импортированной серии, полученные от Уполномоченного лица другого владельца лицензии / разрешения на производство.

6.3. *Часть серии готовой продукции импортируется после того, как другая часть этой серии была ранее импортирована на тот же самый или другой производственный участок*

- 6.3.1. Уполномоченное лицо импортера, который получает следующую часть серии, может принимать во внимание испытания и сертификацию Уполномоченным лицом первоначальной части серии. При этом, Уполномоченное лицо должно гарантировать на основании соответствующих данных, что обе части действительно являются частями одной серии, что следующая часть транспортировалась в тех же условиях, что и первоначальная часть, и что образцы, которые были отобраны и прошли испытания, являются репрезентативными для серии в целом.
- 6.3.2. Условия п.6.3.1 могут быть соблюдены с наибольшей степенью вероятности, если производитель и импортер принадлежат одной компании, которая функционирует в рамках корпоративной системы качества. Если уполномоченное лицо не может гарантировать выполнение требований п.6.3.1, то с каждой частью серии следует обращаться как с отдельной серией.
- 6.3.3. Если разные части серии выпускаются на основании одной и той же торговой лицензии, то одно лицо, как правило Уполномоченное лицо импортера первоначальной части серии, должно нести общую ответственность за обеспечение ведения протоколов процедур импорта

всех частей серии. Это лицо должно быть информировано обо всех проблемах, связанных с качеством любой части серии, и обязано координировать любые необходимые мероприятия, которые касаются таких проблем и их решения.

Это должно быть гарантировано письменным соглашением между всеми импортерами.

6.4. Место отбора проб для испытаний (в ЕС/ЕЕА)

6.4.1. Пробы, отбираемые для испытаний, должны быть репрезентативны для серии и пройти испытания в ЕС/ЕЕА (или – согласно требований национального законодательства). Чтобы пробы были репрезентативными для серии предпочтительно отбирать несколько проб во время процесса, осуществляемого в стране происхождения. Например, пробы для испытания на стерильность лучше всего отбирать в течение всей операции по наполнению. Однако, для того, чтобы пробы были репрезентативны для серии после хранения и транспортирования, некоторые из них следует отбирать так же после ввоза серии в ЕС/ЕЕА.

6.4.2. Если какие-либо пробы отобраны в стране происхождения, то их следует перевозить в тех же условиях, что и всю серию продукции, из которой они были отобраны, или, если их пересылают отдельно, необходимо доказать, что пробы все еще репрезентативны для серии, например, с помощью определения условий хранения и поставки и осуществления соответствующего контроля за ними. Если Уполномоченное лицо намерено полагаться на результаты испытаний проб, отобранных в стране происхождения, то это должно быть технически обосновано.

7. Испытания серий и выпуск лекарственных средств, импортированных из стран, с которыми имеется соглашение о взаимном признании

7.1. Соглашение о взаимном признании не исключает требований к сертификации серии Уполномоченным лицом в государстве-члене ЕС/ЕЕА серии продукции перед ее выпуском для поставки или реализации в пределах ЕС/ЕЕА, если в соглашении не указано иное. Однако, в соответствии с детальными положениями конкретного соглашения Уполномоченное лицо импортера может полагаться на подтверждение производителя относительно того, что серия была произведена и прошла испытания согласно требований регистрационного досье и правил GMP, принятыми в стране происхождения, и нет необходимости повторять испытания в полном объеме. Уполномоченное лицо может сертифицировать серию для выпуска, если оно удовлетворено таким подтверждением и убеждено в том, что транспортирование серии

осуществлялось с соблюдением необходимых условий, а приемка и хранение этой серии импортером соответствует положениям раздела 8.

7.2. Все процедуры, в том числе процедуры приемки сертификации части серий в разные промежутки времени и/или на разных участках, должны быть такими, как описаны в разделе 6.

8. Обязанности Уполномоченного лица

8.1. Перед сертификацией серии готовой продукции до ее выпуска Уполномоченное лицо, руководствуясь приведенными выше положениями, обязано убедиться в выполнении, как минимум, следующих требований:

- a) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям регистрационного досье (включая соответствие требованиям лицензии на импорт, если таковая необходима);
- b) производство осуществляется в соответствии с требованиями Правил GMP EU, а для серии продукции, импортируемой из третьих стран – в соответствии с правилами GMP, которые по меньшей мере, эквивалентными требованиям Правил GMP EU;
- c) основные процессы производства и методики контроля качества валидированы; учтены реальные условия технологического процесса и протоколы производства;
- d) любые отклонения или планируемые изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены ответственными лицами в соответствии с определенной системой. О любом изменении, требующем внесения изменения в регистрационное досье или лицензию на производство, осведомлен соответствующий компетентный уполномоченный орган и получено его разрешение на внесение такого изменения;
- e) проведены все необходимые проверки и испытания, в том числе любой дополнительный отбор проб, инспекция, проверки и испытания, обусловленные отклонениями или планируемыми изменениями;
- f) вся необходимая документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена уполномоченным персоналом;
- g) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;
- h) Уполномоченным лицом приняты во внимание все известные ему факторы, которые имеют отношение к качеству данной серии продукции.

Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности в соответствии с требованиями национального законодательства или должностными инструкциями.

8.2. Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства, как описано в п.4.3 данного Приложения, имеет такие же обязанности по отношению к этой стадии, как указано выше, если в соглашении между Уполномоченными лицами не указано другое.

8.3. Уполномоченное лицо обязано поддерживать свою квалификацию на современном уровне с учетом достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в системе управления качеством, которые имеют отношение к продукции, которую оно должно сертифицировать.

8.4. Если Уполномоченному лицу нужно сертифицировать серию продукции, тип которой он знает недостаточно (например, при освоении производителем на участке, где работает данное Уполномоченное лицо, нового ассортимента продукции или при переходе Уполномоченного лица на работу на другое предприятие), то оно должно, прежде всего, гарантировать, что владеет соответствующими знаниями и опытом, необходимыми для выполнения этих обязанностей. В соответствии с требованиями национального законодательства на Уполномоченное лицо может быть возложена обязанность уведомлять компетентные уполномоченные органы о таком изменении; это может потребовать обновления лицензии / разрешения.

Приложение 17

ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ

Термины и определения

Выпуск по параметрам (*parametric release*) – система выпуска продукции, дающая гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям правил GMP, относящимся к выпуску по параметрам.

Система обеспечения стерильности (*sterility assurance system*) – комплекс мер по обеспечению стерильности продукции. Для лекарственных средств, подлежащих термической стерилизации, этот комплекс мер включает в себя следующее:

- a) разработку лекарственного средства;
- b) знание и, по возможности, контроль микробиологических характеристик исходного сырья и технологических вспомогательных средств (например, газов и смазочных материалов),

- с) проведение контроля контаминации в ходе технологического процесса для предотвращения попадания микроорганизмов в продукцию и их размножения. Это обычно достигается путем очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с продукцией, предупреждения контаминации из воздуха посредством проведения работ в чистых помещениях, проведением технологического процесса с ограничениями во времени и, в соответствующих случаях, использованием стадий фильтрации;
- d) предотвращение перепутывания производственных потоков простерилизованной и нестерилизованной продукции;
- e) постоянное достижение качества продукции;
- f) процесс стерилизации;
- g) систему качества в целом, в том числе систему обеспечения стерильности, а именно: контроль изменений, обучение персонала, наличие письменных процедур, контроль при выпуске продукции, плановое профилактическое техническое обслуживание, анализ сбоев в работе, предотвращение ошибок по вине персонала, валидацию, калибровку (поверку) и т.д.

1. Принцип

1.1. Определение «выпуск по параметрам», используемое в данном приложении, основано на определении, предложенном Европейской организацией по качеству (*European Organization for Quality*), и подразумевает систему выпуска продукции, дающую гарантию, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям данных правил GMP, относящимся к выпуску по параметрам.

1.2. Выпуск по параметрам должен удовлетворять основным требованиям данных правил GMP, включая соответствующие приложения к ним и изложенные ниже требования.

2. Выпуск по параметрам

2.1. Проведение всеобъемлющего комплекса проверок и контроля параметров в процессе производства может обеспечить более высокую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.

2.2. Выпуск по параметрам может быть разрешен в отношении некоторых специальных параметров вместо обычного испытания готовой продукции. Разрешать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать

разрешение на выпуск по параметрам должны лица, отвечающие за оценку продукции, совместно с инспекторами GMP (*with the GMP inspectors*).

3. Выпуск по параметрам для стерильной продукции

3.1. В этом разделе установлены требования в отношении выпуска по параметрам готовой продукции, которые касаются только рутинного производства готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение испытания на стерильность может быть обосновано только при наличии данных, которые доказывают, что заранее установленные условия валидации процесса стерилизации были достигнуты.

3.2. Испытание на стерильность дает возможность обнаружить только значительные нарушения в системе обеспечения стерильности, что обусловлено статистическими ограничениями метода.

3.3. Выпуск по параметрам может быть разрешен, только в том случае, если данные, доказывающие правильность обработки серии, сами по себе дают достаточную гарантию того, что разработанный и валидированный для обеспечения стерильности процесс был достигнут (обеспечил стерильность продукции).

3.4. В настоящее время выпуск по параметрам допускается только для лекарственных средств, подлежащих термической стерилизации в первичной упаковке.

3.5. Для выпуска по параметрам применяются методы стерилизации, предусматривающие в соответствии с требованиями Европейской или иной ведущей фармакопеи – использование влажного пара, сухого жара и ионизирующего излучения.

3.6. Маловероятно, чтобы выпуск по параметрам мог быть признан приемлемым при производстве совершенно новых лекарственных средств (*completely new product*), поскольку частью критериев приемлемости являются удовлетворительные результаты испытаний на стерильность в течение определенного периода времени. В отдельных случаях данные испытания на стерильность, уже имеющиеся для других лекарственных средств, можно считать достаточными для нового лекарственного средства, в которое внесено только незначительное изменение с точки зрения обеспечения стерильности.

3.7. Следует проанализировать систему гарантии стерильности, сосредоточив внимание на оценке рисков выпуска нестерильной продукции.

3.8. Предыдущий опыт работы производителя лекарственных средств должен свидетельствовать о соответствии его производства требованиям данных правил GMP.

3.9. При оценке соответствия производства требованиям данных правил GMP следует учитывать предыдущий опыт, когда были выявлены случаи

нарушения стерильности продукции, а также результаты испытаний на стерильность данного лекарственного средства с точки зрения лекарственных средств, стерилизуемых таким же или аналогичным способом.

3.10. На участке производства и стерилизации, как правило, должны быть в наличии квалифицированный инженер, имеющий опыт работы по обеспечению стерильности, и квалифицированный микробиолог.

3.11. Соответствующая разработка лекарственных средств и первоначальная валидация должны гарантировать, что при выполнении всех необходимых условий будет сохранена целостность системы.

3.12. Система контроля изменений должна предусматривать их рассмотрение персоналом, обеспечивающим стерильность.

3.13. Следует организовать систему контроля микробной контаминации лекарственного средства перед стерилизацией.

3.14. Должна быть исключена возможность перепутывания продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию, что обеспечивается путем физического разделения продукции или использованием электронных систем, прошедших валидацию.

3.15. Протоколы стерилизации следует проверять на соответствие требованиям спецификации с привлечением не менее двух независимых систем контроля. Такой контроль может проводиться двумя сотрудниками или сотрудником и компьютерной системой, прошедшей валидацию.

3.16. Перед выпуском каждой серии продукции следует дополнительно подтвердить следующее:

- все плановые работы по техническому обслуживанию и рутинные проверки используемого стерилизатора выполнены;
- все ремонтные работы и модификации согласованы с инженером, несущим ответственность за процесс стерилизации, и микробиологом;
- используемые приборы (средства измерительной техники) прошли калибровку (поверку);
- стерилизатор на настоящий момент валидирован для данного типа загрузки.

3.17. Если выдано разрешение на выпуск серии продукции по параметрам, то решения о выпуске или отклонении серии продукции должны быть основаны на требованиях утвержденных спецификаций в части выпуска по параметрам. При невыполнении этих требований выпуск продукции по параметрам не допускается даже при условии успешного проведения испытания на стерильность.

КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

1. Область применения

1.1. Данное приложение к данным правилам GMP устанавливает требования к отбору и хранению контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

1.2. Специальные требования к исследуемым лекарственным средствам приведены в приложении 13 к данным правилам GMP.

1.3. Настоящее приложение также содержит руководящие указания в отношении отбора архивных образцов для параллельно импортируемых лекарственных средств.

2. Принцип

2.1. Образцы хранят с двумя целями: во-первых, чтобы обеспечить наличие образца для аналитических испытаний, и, во-вторых, чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции. Образцы, таким образом, могут быть разделены на две категории:

Контрольный образец (*reference sample*) – образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости. Следует сохранять образцы, отобранные на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматривается проведение аналитических испытаний и выдача разрешений на выпуск) и промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает.

Архивный образец (*retention sample*) – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, аннотации-вкладыша, получение информации о номере серии и сроке годности. Могут быть исключительные обстоятельства, когда это требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, например, если небольшие

серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных средств.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

2.2. У производителя, импортера или на предприятии, где дается разрешение на выпуск серии (как указано в частях 7 и 8 данного приложения) должны храниться контрольные и/или архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя – контрольные образцы каждой серии исходных материалов (кроме исключений, приведенных в части 3.2 данного приложения) и/или промежуточной продукции. На каждом участке, осуществляющем упаковку, следует хранить контрольные образцы каждой серии материалов первичной упаковки и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и/или архивных образцов готовой продукции.

2.3. Контрольные и/или архивные образцы являются частью протокола (досье) производства серии готовой продукции или исходного материала и могут быть оценены в случае, например, предъявления претензий в отношении качества лекарственного средства, запросов касательно соответствия регистрационному досье, запросов по поводу маркировки/упаковки или отчета по фармаконадзору (мониторингу безопасности лекарственного препарата).

2.4. Следует вести протоколы для обеспечения прослеживаемости образцов; записи должны быть доступны компетентным уполномоченным органам.

3. Длительность хранения

3.1. Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции следует хранить, как минимум, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой продукция находится на рынке.

3.2. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для производственного процесса) должны храниться в течение не менее двух лет после выпуска продукции. Это период может быть сокращен, если в спецификации указан более короткий период стабильности

сырья. Упаковочные материалы должны храниться в течение срока годности соответствующего готового продукта.

4. Количество контрольных и архивных образцов

4.1. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями регистрационного досье, оцененного и утвержденного компетентным уполномоченным органом. В случае необходимости следует для каждого вида аналитического контроля использовать невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с компетентным уполномоченным органом.

4.2. Необходимо соблюдать действующие требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов.

4.3. Контрольные образцы должны быть репрезентативными для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (например, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии включает две или более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций следует отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с компетентным уполномоченным органом.

4.4. Необходимо обеспечить, чтобы в течение года после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии (или были легко доступны) все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех испытаний, предусмотренных в спецификации.

5. Условия хранения

5.1. Хранить контрольные образцы готовых лекарственных средств и действующих веществ следует согласно требованиям к их надлежащему хранению¹¹⁵.

5.2. Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным в регистрационном досье на лекарственное средство (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).

¹¹⁵ the Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances

6. Письменные соглашения

6.1. Если владелец торговой лицензии не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Грузии, обязанность по отбору и хранению контрольных/архивных образцов должна быть определена в письменном соглашении между двумя сторонами в соответствии с разделом 7 данных правил GMP. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится не на том предприятии, которое несет ответственность за серию продукции, размещенную на рынке Грузии. Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждого предприятия, вовлеченного в производство, должен быть определен в письменном соглашении между ними.

6.2. Уполномоченное лицо (QP), которое выдает разрешение на выпуск серии, должно гарантировать, что все соответствующие контрольные и архивные образцы будут доступны в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в письменном соглашении.

6.3. Если в производстве готовой продукции принимает участие более одного производственного участка, то наличие письменных соглашений является ключевым условием для требований к отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

7. Контрольные образцы. Общие положения

7.1. Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики его проведения. Образцы исходного сырья, используемого в производстве готовой продукции в Грузии, должны храниться на производственном участке предприятия-производителя, где они были использованы для производства готовой продукции. Образцы готовой продукции должны храниться на производственном участке предприятия-производителя этой продукции.

7.2. Для готовой продукции, произведенной в других странах:

7.2.1. Если страна имеет соглашение о взаимном признании с Грузией (MRA¹¹⁶), то контрольные образцы могут отбираться и храниться на предприятии-производителе. Это должно быть оформлено письменным соглашением (как указано в разделе 6 данного

¹¹⁶ MRA – Mutual Recognition Agreement

приложения) между импортером, осуществляющим свою деятельность в Грузии и производителем, находящимся за пределами Грузии.

7.2.2. Если страна не имеет соглашения о взаимном признании с Грузией (MRA), то контрольные образцы готовой продукции следует отбирать и хранить у одобренного производителя (*authorised manufacturer located*), расположенном в Грузии. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с письменным соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Рекомендуется хранить образцы там, где проводился контроль продукции при ее ввозе.

7.2.3. Контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов следует хранить там, где они использовались для производства готовых лекарственных средств.

8. Архивные образцы. Общие положения.

8.1. Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных средств в том виде, в котором она реализуется в Грузии и могут понадобиться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при регистрации, или требованиям законодательства Грузии (исключая технические характеристики продукции). В связи с этим архивные образцы должны храниться на территории Грузии. Рекомендуется хранить их на участке, где находится уполномоченное лицо (QP), выдавшее разрешение на выпуск серии лекарственного средства.

8.2. В соответствии с частью 8.1 данного приложения, если имеется действующее соглашение о взаимном признании (MRA) и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося в стране за пределами Грузии согласно части 7.2.2 данного приложения, отдельные архивные образцы должны храниться в Грузии, если это предусмотрено действующим законодательством.

8.3. Архивные образцы должны находиться на предприятии, имеющем разрешение на производство лекарственных средств, и быть доступными для компетентного уполномоченного органа.

8.4. Если в последовательности «ввоз - процесс упаковки - контроль - выпуск серии» участвует более одного производителя в пределах Грузии, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена письменным соглашением (соглашениями) между участвующими сторонами.

9. Контрольные и архивные образцы параллельно импортируемых лекарственных средств

9.1. Если вторичную упаковку лекарственного средства не вскрывают, то следует хранить только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции незначителен или отсутствует.

9.2. Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или аннотации-вкладыша, то следует отбирать один архивный образец для каждой операции процесса упаковки, так как существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Следует предусмотреть порядок, позволяющий быстро определить – кто несет ответственность в случае перепутывания (начальный производитель или дистрибутор, осуществляющий параллельный импорт), так как это будет влиять на результативность отзыва продукции.

10. Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации предприятия-производителя

10.1. В случае ликвидации предприятия-производителя и отзыва (аннулирования, истечения срока действия) разрешения на производство, в продаже может остаться большое количество серий произведенных этим производителем лекарственных средств с не истекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель должен составить детальные соглашения по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации, касающейся данных правил GMP) на одобренный участок для хранения (*authorised storage site.*). Производитель должен согласовать с компетентным уполномоченным органом достаточность принятых мер по хранению и возможность передачи образцов для проведения оценки и анализа, при необходимости.

10.2. Если производитель не может предпринять меры, указанные в части 10.1 данного приложения, то выполнение необходимых действий может быть передано другому производителю. Владелец торговой лицензии несет ответственность за такую передачу функций и за представление всей необходимой информации компетентному уполномоченному органу. Кроме того, он должен согласовать с компетентным уполномоченным органом страны, где находится серия с не истекшим сроком годности, достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

10.3. Эти требования распространяются также на случай ликвидации производства, находящегося за пределами Грузии. В этом случае импортер несет особую ответственность за обеспечение того, что указанные соглашения

имеют место и что проведено согласование с соответствующим(и) компетентным(ми) уполномоченным(и) органом(ами).

Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice)»

На исполнение статьи 7 Закона Грузии «О лекарственных средствах»:

Статья 1

Утвердить правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice), которые прилагаются.

Статья 2

Установить, что:

данное постановление вступает в силу с 1 июня 2018 года;

до 1 июня 2018 года данное постановление носит добровольный характер.

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства
Грузии
от _____ 20__ г. № _____

Правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice)

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Общие положения, касающиеся данных правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP)

1. Данные Правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) (далее – Правила GLP) подготовлены в целях гармонизации национальных норм и правил по проведению доклинических (лабораторных) исследований с международными документами, а именно:

1.1) Директивой 2004/10/ЕС Европейского Парламента и Совета от 11 февраля 2004 года по гармонизации законов, постановлений и административных положений, касающихся применения принципов надлежащей лабораторной практики, и проверки их применения при исследовании химических веществ;

1.2) руководящим документом Организации экономического сотрудничества и развития (далее – ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики» («OECD. Principles of Good Laboratory Practice»).

2. Органом, ответственным за реализацию данных Правил GLP, является Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (далее – Агентство).

3. При проведении в Грузии доклинических исследований лекарственных средств должны соблюдаться данные Правила GLP.

4. Действие данных Правил GLP распространяется на юридических лиц (независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности), филиалы (представительства) иностранных юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, зарегистрированных в установленном

законодательством Грузии порядке, которые проводят доклинические исследования лекарственных средств.

Статья 2. Сфера применения Правил GLP

1. Данные Правила GLP применяются для проведения доклинических исследований безопасности объектов исследования, содержащихся в лекарственных средствах. Объектами исследований согласно данным Правилам GLP могут быть синтетические химические вещества, вещества природного или биологического происхождения, а также, в некоторых случаях, живые организмы.

2. Целью исследования объектов, указанных в части 1 данной статьи, является получение данных об их свойствах и/или об их безопасности для здоровья человека.

3. Доклинические исследования безопасности для здоровья человека, охватываемые данными Правилами GLP, включают в себя исследования, проводимые в лабораторных условиях.

4. Данные Правила GLP применяются ко всем доклиническим исследованиям безопасности для здоровья человека, требуемым законодательством Грузии в целях государственной регистрации лекарственных средств (за исключением случаев, предусмотренных законодательством Грузии).

Статья 3. Термины и определения

Термины, которые используются в данных Правилах GLP, имеют следующее значение:

1) правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good laboratory practice (GLP)) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

2) термины, касающиеся организации исследовательского учреждения:

2.1) исследовательское учреждение (test facility) – учреждение, включающее помещения и оборудование, необходимые для проведения доклинического исследования безопасности для здоровья человека, а также персонал, обеспечивающий проведение такого исследования. Для мультицентровых исследований, которые проводятся в более чем одном месте, исследовательское учреждение включает в себя место расположения

руководителя исследования и все отдельные участки проведения исследования, которые по отдельности или в совокупности рассматриваются как исследовательские учреждения;

2.2) основной план-график (master schedule) – обобщенная информация для оценки рабочей нагрузки и контроля проведения доклинических исследований безопасности для здоровья человека в исследовательском учреждении;

2.3) ответственный исследователь (principal investigator) в доклиническом исследовании безопасности для здоровья человека – лицо, которое, в случае проведения мультицентрового доклинического исследования безопасности для здоровья человека, действует от имени руководителя исследования и несет ответственность за делегированные ему фазы исследования. Не может быть делегирована ответственному исследователю(ям) ответственность руководителя исследования за проведение исследования в целом, что включает утверждение плана исследования и поправок к этому плану, утверждение заключительного отчета и обеспечение соблюдения всех соответствующих Правил GLP;

2.4) программа обеспечения качества (quality assurance programme) – система, включая персонал, независимый от проведения доклинического исследования безопасности для здоровья человека, которая гарантирует руководству исследовательского учреждения соответствие исследования данным Правилам GLP;

2.5) руководитель исследования (study director) – лицо, ответственное за проведение от начала до конца доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

2.6) руководство исследовательского учреждения (test facility management) – лицо или лица, имеющее(ие) соответствующие полномочия и ответственное(ые) за организацию и функционирование исследовательского учреждения в соответствии с данными Правилами GLP;

2.7) руководство участка проведения исследования (test site management) – лицо или лица, ответственное(ые) за обеспечение выполнения на данном участке фаз/фазы доклинического исследования безопасности для здоровья человека в соответствии с данными Правилами GLP;

2.8) спонсор (sponsor) доклинического исследования безопасности для здоровья человека – юридическое лицо, индивидуальный предприниматель или физическое лицо, отвечающее за инициирование, поддержку (сопровождение) доклинического исследования безопасности для

здоровья человека и/или подачу данных доклинического исследования;

2.9) стандартные операционные процедуры (standard operating procedures (SOPs)) – документально оформленные процедуры, описывающие как проводить исследования или совершать действия, которые, как правило, не детализированы в планах исследований или руководствах по проведению исследований;

2.10) участок проведения исследования (test site) – место(а) проведения какой-либо фазы/фаз доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

3) термины, касающиеся доклинического исследования безопасности для здоровья человека:

3.1) дата начала исследования (study initiation date) – дата подписания руководителем исследования плана доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

3.2) дата начала эксперимента (experimental starting date) – дата получения первых экспериментальных данных доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

3.3) дата окончания исследования (study completion date) – дата подписания руководителем исследования заключительного отчета доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

3.4) дата окончания эксперимента (experimental completion date) – дата получения последних экспериментальных данных доклинического исследования безопасности для здоровья человека;

3.5) доклиническое исследование безопасности для здоровья человека (non-clinical health safety study) (далее – исследование) – эксперимент или набор экспериментов, согласно которым объект подвергают исследованию в лабораторных условиях, чтобы получить данные о его свойствах и/или его безопасности и представить их на рассмотрение соответствующим компетентным органам;

3.6) краткосрочное исследование (short-term study) – исследование, проводимое широко распространенными рутинными методами в течение непродолжительного времени;

3.7) отклонение от плана исследования (study plan deviation) – непреднамеренное отклонение от плана исследования после даты начала его

проведения;

3.8) первичные данные (raw data) – все оригиналы записей и документов исследовательского учреждения или их заверенные копии, отражающие результаты наблюдений и действий во время проведения исследования. Первичные данные также могут включать: фотографии, микрофильмы, микрофиши, их копии, носители информации для считывания на компьютере, надиктованные наблюдения, записи показаний автоматизированных приборов или любых других носителей данных, которые обеспечивают безопасное хранение информации в течение срока, установленного Агентством и/или компетентными органами других стран;

3.9) план исследования (study plan) – документ, описывающий цели и план эксперимента для проведения исследования и включающий в себя все внесенные в него поправки;

3.10) поправка к плану исследования (study plan amendment) – целенаправленное изменение в плане исследования, внесенное после даты начала его проведения;

3.11) проба (specimen) – любой материал, взятый из тест-системы для изучения, анализа или хранения;

3.12) тест-система (test system) – любая биологическая, химическая или физическая система в отдельности или в комбинации, используемая в исследовании;

4) термины, касающиеся объекта исследования:

4.1) носитель (vehicle) – какой-либо агент (вещество, средство), используемый для смешивания, диспергирования или растворения объекта исследования или референс-образца (контрольного образца) и позволяющий облегчить их введение/применение в тест-систему;

4.2) референс-образец (контрольный образец) (reference item (control item)) – какой-либо продукт, используемый для сравнения с объектом исследования;

4.3) серия (batch) – определенное количество или партия объекта исследования или референс-образца (контрольного образца), изготовленное в течение определенного производственного цикла способом, позволяющим получить образец (объект исследования, референс-образец (контрольный образец)) с одинаковыми свойствами.

РАЗДЕЛ II. ПРАВИЛА GLP

Глава 1. Организация и персонал исследовательского учреждения

Статья 4. Обязанности руководства исследовательского учреждения

1. Руководство каждого исследовательского учреждения должно обеспечить соблюдение исследовательским учреждением данных Правил GLP.

2. Перечень обязанностей руководства исследовательского учреждения, как минимум, включает:

2.1) обеспечение наличия в исследовательском учреждении положения, определяющего лицо (лиц), на которое(ых) возлагаются обязанности руководства исследовательского учреждения, определенные данными Правилами GLP;

2.2) обеспечение наличия достаточного количества квалифицированного персонала, соответствующих помещений, оборудования и материалов для своевременного и надлежащего проведения исследования;

2.3) обеспечение ведения записей о квалификации, обучении, опыте работы и должностных инструкций каждого специалиста и технического работника;

2.4) обеспечение четкого понимания персоналом функций, которые он должен выполнять, и, при необходимости, проведение соответствующего обучения в отношении выполнения этих функций;

2.5) обеспечение наличия и соблюдения соответствующих, валидированных стандартных операционных процедур, утверждение всех первичных и пересмотренных стандартных операционных процедур;

2.6) обеспечение наличия программы обеспечения качества с назначенным персоналом и обеспечение выполнения обязанностей по обеспечению качества в соответствии с данными Правилами GLP;

2.7) гарантия того, что перед началом каждого исследования назначен руководитель исследования, имеющий соответствующую квалификацию, подготовку и опыт работы;

2.8) для мультицентрового исследования, в случае необходимости, – назначение ответственного исследователя, имеющего соответствующую подготовку, квалификацию и опыт руководства делегированной ему фазой/фазами исследования;

2.9) обеспечение наличия плана исследования, документально утвержденного его руководителем;

2.10) обеспечение предоставления персоналу обеспечения качества руководителем исследования доступа к плану исследования, утвержденному руководителем исследования;

2.11) обеспечение сохранности исторических файлов всех стандартных операционных процедур;

2.12) обеспечение назначения лица, ответственного за управление архивом(ами);

2.13) обеспечение соблюдения основного плана-графика;

2.14) обеспечение соответствия расходных материалов исследовательского учреждения требованиям, предъявляемым к их использованию в исследовании;

2.15) в случае мультицентрового исследования – обеспечение наличия четкой линии взаимосвязи между руководителем исследования, ответственным(и) исследователем(ями), программой обеспечения качества и персоналом, вовлеченным в проведение исследования;

2.16) гарантия того, что объект исследования и референс-образец (контрольный образец) надлежащим образом описаны;

2.17) определение процедур для подтверждения того, что компьютеризированные системы соответствуют их предназначению, а также валидируются, используются и поддерживаются в соответствии с данными Правилами GLP.

3. При выполнении какой-либо фазы/фаз исследования на участке проведения исследования на руководство участка (в случае его назначения) должны возлагаться обязанности, предусмотренные в части 2 данной статьи, за исключением обязанностей, указанных в пунктах 2.7), 2.9), 2.10) и 2.15) части 2 данной статьи.

Статья 5. Руководитель исследования и его обязанности

1. Руководитель исследования единолично осуществляет контроль за проведением исследования, отвечает за его проведение в целом и за подготовку заключительного отчета.

2. К обязанностям руководителя исследования, как минимум, относятся:

2.1) утверждение плана исследования и каких-либо поправок к нему (дата и подпись);

2.2) обеспечение своевременного получения персоналом обеспечения качества копии плана исследования и каких-либо поправок к нему и обеспечение эффективного взаимодействия с персоналом обеспечения качества на протяжении всего периода проведения исследования;

2.3) обеспечение доступности плана исследования, поправок к нему и стандартных операционных процедур для персонала, вовлеченного в проведение исследования;

2.4) в случае мультицентрового исследования – обеспечение наличия и определения в плане и заключительном отчете исследования роли каждого ответственного исследователя, каждого исследовательского учреждения и

каждого участка, которые вовлечены в проведение доклинического исследования;

2.5) обеспечение соблюдения процедур, указанных в плане исследования, оценивание и документирование влияния любых отклонений от плана исследования на качество и целостность (полноту) проведения исследования и, при необходимости, принятие соответствующих корректирующих действий; подтверждение отклонений от стандартных операционных процедур в ходе проведения исследования;

2.6) обеспечение проведения документирования и записи в полном объеме всех первичных данных, которые формируются в ходе проведения исследования;

2.7) обеспечение использования в исследовании валидированных компьютеризированных систем;

2.8) подписание и датирование заключительного отчета исследования;

2.9) обеспечение архивирования плана исследования, заключительного отчета, первичных данных и сопутствующих материалов после завершения исследования (включая прекращение проведения исследования).

3. Руководитель исследования может быть заменен. Замена руководителя исследования осуществляется в порядке и согласно процедурам, установленным в исследовательском учреждении. Замена руководителя исследования должна быть задокументирована.

Статья 6. Ответственный исследователь и его обязанности

1. Ответственный исследователь обеспечивает проведение делегированных ему фаз/фазы исследования в соответствии с применимыми Правилами GLP.

2. Ответственный исследователь может быть заменен. Замена ответственного исследователя осуществляется в порядке и согласно процедурам, установленным в исследовательском учреждении. Замена ответственного исследователя должна быть задокументирована.

Статья 7. Обязанности персонала, вовлеченного в проведение исследования

1. Персонал, вовлеченный в проведение исследования, как минимум, обязан:

1.1) знать принципы Правил GLP в части, касающейся его участия в исследовании;

1.2) иметь доступ к плану исследования и соответствующим стандартным операционным процедурам, касающимся исследований, которые

он проводит;

1.3) выполнять инструкции, содержащиеся в документах, предусмотренных пунктом 1.2) части 1 данной статьи, документировать любые отклонения от этих инструкций и сообщать о них непосредственно руководителю исследования и/или, если применимо, ответственному(ым) исследователю(ям);

1.4) незамедлительно и точно вести записи первичных данных в соответствии с данными Правилами GLP и отвечать за качество этих данных;

1.5) принимать меры предосторожности, чтобы минимизировать риск для собственного здоровья и обеспечить целостность (полноту) проведения исследования, а также незамедлительно уведомлять соответствующее лицо о каких-либо существенных отклонениях в состоянии здоровья или медицинских показаниях с целью отстранения от процедур, которые могут повлиять на исследование.

Глава 2. Программа обеспечения качества

Статья 8. Общие положения

1. Исследовательское учреждение должно иметь документированную программу обеспечения качества, которая гарантирует проведение исследовательским учреждением исследований в соответствии с данными Правилами GLP.

2. Программа обеспечения качества должна выполняться лицом(ами), владеющим(и) методами исследования, которое(ые) назначается и непосредственно подчиняется руководству исследовательского учреждения.

3. Лицо(а), указанное(ые) в части 2 данной статьи, не должно(ы) быть вовлечено(ы) в проведение исследования.

Статья 9. Обязанности персонала обеспечения качества

1. К обязанностям персонала обеспечения качества, как минимум, относятся:

1.1) сохранение копий всех утвержденных планов исследований и стандартных операционных процедур, используемых в исследовательском учреждении, и доступ к копии текущей версии основного плана-графика;

1.2) проверка плана исследования на предмет содержания в нем информации, необходимой для соблюдения данных Правил GLP, и документирование данной проверки;

1.3) проверка проведения исследования на предмет соответствия данным Правилам GLP, доступности для персонала, вовлеченного в проведение исследования, к планам исследований и стандартным

операционным процедурам и их соблюдения таким персоналом

1.4) проверка заключительных отчетов с целью подтверждения того, что методы, процедуры и наблюдения точно и полностью описаны, и что представленные в отчете результаты точно и в полной мере отражают первичные данные исследований;

1.5) своевременное представление результатов проверок в письменном виде руководству исследовательского учреждения, руководителю исследования, ответственному(ым) исследователю(ям) и, при необходимости, другим руководящим работникам;

1.6) подготовка и подписание заключения, которое прилагается к заключительному отчету, в котором указываются:

данные о типах проверок и датах их проведения с информацией о фазе/фазах проверяемого исследования и дате передачи результатов проверок руководству исследовательского учреждения, руководителю исследования и, если применимо, ответственному(ым) исследователю(ям);

информация о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете.

Статья 10. Проверки соответствия проводимых исследований Правилам GLP

1. Проверки, предусмотренные пунктом 1.3) части 1 статьи 9 данных Правил GLP, делятся на:

- 1.1) проверки исследования;
- 1.2) проверки исследовательского учреждения;
- 1.3) проверки процесса.

2. Проверки, указанные в части 1 данной статьи, определяются стандартными операционными процедурами программы обеспечения качества и проводятся персоналом обеспечения качества.

3. Данные проведения всех проверок в рамках программы обеспечения качества должны документироваться и должны сохраняться записи таких проверок.

Глава 3. Помещения

Статья 11. Общие положения

1. Размеры, конструкция и расположение помещений для проведения исследования должны соответствовать требованиям проводимого исследования и должны сводить к минимуму неудобства, которые могут повлиять на достоверность исследования.

2. Для обеспечения надлежащего проведения каждого исследования помещения должны быть спланированы таким образом, чтобы была обеспечена надлежащая степень разделения различных видов деятельности.

Статья 12. Помещения для тест-систем

1. В исследовательском учреждении должно быть достаточное количество помещений или зон, чтобы обеспечить изоляцию тест-систем и изоляцию отдельных исследований, включая вещества или организмы, которые считаются биологически опасными или есть предположения, что являются таковыми.

2. Для диагностирования, лечения и контроля заболеваний должны быть в наличии подходящие помещения или зоны, чтобы избежать неприемлемой степени ухудшения состояния тест-систем.

3. Должны быть в наличии помещения или зоны, предназначенные для хранения материалов и оборудования. Эти помещения или зоны должны быть отделены от помещений или зон, в которых удерживаются тест-системы, и должны обеспечивать адекватную защиту от инвазии, контаминации и/или повреждения.

Статья 13. Помещения для обращения с объектами исследования и референс-образцами (контрольными образцами)

1. Для предотвращения контаминации или перепутывания должны быть в наличии отдельные помещения или зоны, предназначенные для получения и хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), а также помещения или зоны, предназначенные для смешивания объектов исследования с носителем.

2. Помещения или зоны для хранения объектов исследования должны быть отделены от помещений или зон, содержащих тест-системы, и должны соответствовать требованиям по обеспечению идентичности, концентрации, чистоты и стабильности объектов исследования, а также обеспечивать безопасное хранение опасных веществ.

Статья 14. Помещения архива

Помещения архива должны обеспечивать безопасное хранение и поиск планов исследований, первичных данных, заключительных отчетов, образцов объектов исследований и проб. План помещений и условия архивного хранения должны обеспечивать защиту хранимых архивных материалов от преждевременной порчи.

Статья 15. Удаление отходов

Обработка и удаление отходов должны проводиться таким образом, чтобы не подвергнуть опасности целостность (полноту) исследования. Это включает в себя наличие средств для надлежащего сбора, хранения и удаления отходов, а также процедур деконтаминации и транспортировки.

Глава 4. Оборудование, материалы и реагенты

Статья 16. Требования к оборудованию, материалам и реагентам

1. Оборудование, включая валидированные компьютеризированные системы, используемые для создания, хранения и поиска данных, а также для контроля параметров окружающей среды, касающихся исследования, должно быть надлежащим образом расположено и иметь соответствующую конструкцию и достаточную производительность.

2. Оборудование, которое используется в доклиническом исследовании, должно проходить периодическую проверку, очистку, обслуживание и калибровку в соответствии со стандартными операционными процедурами. Все указанные операции должны сопровождаться соответствующими записями. Калибровку, в случае необходимости, следует проводить в соответствии со стандартами, принятыми в Грузии, или международными стандартами измерения

3. Оборудование и материалы, используемые в доклиническом исследовании, не должны оказывать негативного влияния на тест-системы.

4. Химические вещества, реагенты и растворы должны быть маркированы с указанием сведений о наименовании вещества (если необходимо, концентрации), дате истечения срока годности и специальных условиях хранения. Должна быть доступна информация относительно происхождения, даты производства и стабильности. Срок годности может быть продлен на основании оценки или анализа, подтвержденных документально.

Глава 5. Тест-системы

Статья 17. Физические/химические тест-системы

1. Оборудование, которое используется для получения физических/химических данных, должно быть надлежащим образом расположено, иметь соответствующую конструкцию и достаточную

производительность.

2. Должна обеспечиваться целостность (сохранность) физических/химических тест-систем.

Статья 18. Биологические тест-системы

1. Для обеспечения качества данных должны быть установлены и поддерживаться надлежащие условия для хранения, удерживания, обращения и защиты биологических тест-систем.

2. Вновь полученные животные и растительные тест-системы должны быть изолированы до тех пор, пока не будет проведена оценка состояния их здоровья. При возникновении нетипичной (необычной) смерти или заболевания данную партию тест-систем не используют в исследовании и, при необходимости, подвергают гуманному уничтожению. На дату начала эксперимента исследования все тест-системы должны быть здоровыми и не должны пребывать в состоянии, которое может повлиять на цель исследования или его проведение. Тест-системы, у которых в ходе исследования выявлены заболевания или травмы (повреждения), следует изолировать и лечить, если это необходимо для сохранения целостности (полноты) исследования. Любой диагноз и лечение любых заболеваний, как в ходе исследования, так и до его начала должны быть документированы.

3. Должны сохраняться записи об источнике получения тест-систем, датах их получения и состоянии на момент поступления.

4. Перед первоначальным введением/применением объекта исследования или референс-образца (контрольного образца) биологические тест-системы должны пройти период акклиматизации, достаточный для адаптации к условиям среды проведения исследования.

5. Вся информация, необходимая для надлежащей идентификации тест-системы, должна быть указана на месте ее удерживания или на контейнерах. Отдельные тест-системы, которые в процессе проведения исследования должны быть перемещены из помещений их удерживания или контейнеров, должны иметь соответствующую маркировку (в случаях, когда это возможно).

6. Места или контейнеры для содержания тест-систем в процессе их использования подлежат очистке и санитарной обработке с надлежащей периодичностью. Любой материал, контактирующий с тест-системой, не должен содержать загрязняющих веществ (контаминантов) в количествах, способных повлиять на ход исследования. Подстилку для животных тест-систем следует менять в соответствии с правилами ухода за животными.

Использование средств для борьбы с вредителями должно документироваться.

Глава 6. Объект исследования и референс-образец (контрольный образец)

Статья 19. Получение, обращение, отбор и хранение

1. Должно быть предусмотрено ведение записей, включающих описание характеристик объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), даты их получения, даты истечения срока годности, полученных количеств и количеств, использованных в исследовании.

2. Должны быть определены процедуры обращения, отбора и хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов) с целью обеспечения на надлежащем уровне их гомогенности и стабильности, а также предотвращения возможной контаминации или перепутывания.

3. На контейнерах, предназначенных для хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), должна быть приведена информация, касающаяся идентификации, даты истечения срока годности и специальных инструкций по хранению.

Статья 20. Определение характеристик

1. Каждый объект исследования и референс-образец (контрольный образец) должны быть надлежащим образом маркированы (например, код, регистрационный номер Химической реферативной службы Американского химического общества (номер CAS), название, биологические параметры).

2. Для каждого исследования должны быть известны идентификационные характеристики каждой серии объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), включая номер серии, чистоту, состав, концентрацию или другие характеристики, пригодные для надлежащей идентификации образцов.

3. Если объект исследования предоставляется непосредственно спонсором, должен существовать механизм, разработанный спонсором совместно с исследовательским учреждением, который позволяет проверить идентичность предоставляемого образца, являющегося предметом исследования.

4. Для всех исследований должна быть в наличии информация о стабильности объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) при их хранении и в условиях проведения исследования.

5. Если объект исследования вводится или применяется с использованием носителя, должны быть определены гомогенность, концентрация и стабильность объекта исследования в этом носителе.

6. Для всех исследований, за исключением краткосрочных исследований, должны сохраняться образцы каждой серии объекта исследования для проведения контроля качества (аналитических процедур).

Глава 7. Стандартные операционные процедуры

Статья 21. Требования к стандартным операционным процедурам

1. Исследовательское учреждение должно иметь в наличии написанные и утвержденные руководством исследовательского учреждения стандартные операционные процедуры, которые предназначены для обеспечения качества и полноты данных, полученных исследовательским учреждением в процессе исследования. Пересмотренные стандартные операционные процедуры должны быть утверждены руководством исследовательского учреждения.

2. Каждое отдельное подразделение или участок исследовательского учреждения должны иметь доступные к немедленному использованию актуальные стандартные операционные процедуры, касающиеся их деятельности. Опубликованные издания, аналитические методики, статьи и руководства (инструкции) могут использоваться как приложения к этим стандартным операционным процедурам.

3. Отклонения от стандартных операционных процедур в ходе исследования должны быть задокументированы и признаны руководителем исследования и, если применимо, ответственным(и) исследователем(ями).

4. Стандартные операционные процедуры должны охватывать (но не ограничиваться) следующие виды деятельности исследовательского учреждения¹¹⁷:

4.1) объект исследования и референс-образец (контрольный образец)

Получение, идентификация, маркировка, обращение, отбор проб и хранение объекта исследования и референс-образца (контрольного образца).

4.2) оборудование, материалы и реагенты:

4.2.1) оборудование: использование, обслуживание, очистка и

¹¹⁷ Виды деятельности, приведенные в пунктах 4.1) – 4.5) части 4 статьи 21 данных Правил GLP, не являются исчерпывающими и должны рассматриваться как иллюстративные примеры.

калибровка;

4.2.2) компьютеризированные системы: валидация, порядок работы, обслуживание, безопасность, контроль изменений и создание резервных копий;

4.2.3) материалы, реагенты и растворы: приготовление и маркировка.

4.3) ведение записей, отчетностей, их хранение и поиск (восстановление)

Кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, в том числе с использованием компьютеризированных систем.

4.4) тест-система (если применимо):

4.4.1) подготовка помещений и создание условий окружающей среды для тест-системы;

4.4.2) процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, определения характеристик, идентификации тест-системы, а также ухода за тест-системой;

4.4.3) подготовка тест-системы, наблюдение и осмотр до, во время и после завершения исследования;

4.4.4) обращение с отдельными тест-системами, которые во время исследования обнаружены умирающими или мертвыми;

4.4.5) сбор, идентификация и обращение с пробами, включая вскрытие трупа и гистопатологию;

4.4.6) размещение тест-систем на месте проведения исследования.

4.5) процедуры обеспечения качества

Действия персонала обеспечения качества, касающиеся планирования, составления графика проверок, проведения проверок, документирования и составления отчетов о проверках.

Глава 8. Проведение исследования

Статья 22. План исследования

1. Перед началом каждого исследования должен быть в наличии письменный план исследования. План исследования должен быть утвержден (датирован и подписан) руководителем исследования и проверен персоналом обеспечения качества на предмет соответствия плана Правилам GLP, как это указано в пункте 1.2) части 1 статьи 9 данных Правил GLP. План исследования должен также быть утвержден руководством исследовательского учреждения и спонсором, если такое требование предусмотрено законодательством Грузии или законодательством страны, в которой проводится исследование.

2. Поправки к плану исследования должны быть обоснованы и утверждены (датированы и подписаны) руководителем исследования. Поправки должны храниться вместе с планом исследования.

3. Отклонения от плана исследования должны быть описаны, объяснены, а также признаны и своевременно датированы руководителем исследования и/или ответственным(и) исследователем(ями). Отклонения от плана исследования должны храниться вместе с первичными данными исследования.

4. Для краткосрочных исследований может использоваться план исследования, дополненный специальным приложением, касающимся краткосрочного исследования.

Статья 23. Содержание плана исследования

1. План исследования должен содержать, как минимум, следующие сведения:

1.1) информацию, идентифицирующую исследование, объект исследования и референс-образец (контрольный образец):

1.1.1) описательное название исследования;

1.1.2) изложение цели и характера исследования;

1.1.3) идентификация объекта исследования посредством кода или названия (по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), номер CAS, биологические параметры и т.п.);

1.1.4) используемый референс-образец (контрольный образец);

1.2) информацию о спонсоре и исследовательском учреждении:

1.2.1) наименование и адрес спонсора;

1.2.2) наименование и адрес каждого исследовательского учреждения и участка проведения исследования, включенного в исследование;

1.2.3) фамилия, имя и адрес руководителя исследования;

1.2.4) фамилия, имя и адрес ответственного исследователя(ей) и фазы/фаз исследования, делегированные ему(им) руководителем исследования, за которые отвечает ответственный исследователь;

1.3) даты:

1.3.1) дата утверждения плана исследования подписью руководителя исследования. Дата утверждения плана исследования подписью руководства исследовательского учреждения и спонсора, если такое требование предусмотрено законодательством Грузии или законодательством страны, в которой проводится исследование;

1.3.2) предполагаемые даты начала и окончания эксперимента;

1.4) методы исследования:

Ссылки на соответствующие руководства Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) или другие руководства и методики,

которые будут использованы в исследовании;

1.5) другие вопросы (если применимо):

1.5.1) обоснование выбора тест-системы;

1.5.2) описание характеристик тест-системы, таких как: вид, штамм, субштамм, источник приобретения, количество, диапазоны массы тела, пол, возраст и другая необходимая информация;

1.5.3) способ введения и обоснование его выбора;

1.5.4) уровни доз и/или концентраций, частота и продолжительность введения/применения;

1.5.5) детальная информация о плане эксперимента, включая описание: процедуры исследования в хронологическом порядке, всех используемых методов, материалов и условий, видов и частоты анализов, измерений, наблюдений и проверок, которые должны проводиться, а также используемых статистических методов обработки данных (если таковые имеются);

1.5.6) регистрация данных (записи)

Перечень всех данных, подлежащих сбору.

Статья 24. Проведение доклинического исследования

1. Каждому исследованию должен быть присвоен уникальный идентификационный номер (код). На все образцы, имеющие отношение к данному исследованию, также должен быть нанесен этот код. Пробы, отобранные в ходе исследования, должны быть маркированы для подтверждения их происхождения. Такая идентификация должна позволять отслеживать соответствующие пробы и исследование.

2. Исследование должно быть проведено в соответствии с планом исследования.

3. Все данные, полученные в ходе исследования, должны незамедлительно, быстро, точно и разборчиво регистрироваться лицом, получающим эти данные. Эти записи должны быть подписаны (или указаны инициалы лица) и датированы.

4. Любое изменение в первичных данных должно быть выполнено таким образом, чтобы не были потеряны предыдущие данные; должна быть указана причина внесения изменения, дата и подпись (или инициалы) лица, внесшего изменение.

5. Данные, сформированные путем прямого ввода в компьютер, должны быть идентифицированы во время их ввода ответственным за эту процедуру лицом(ами). Компьютеризированные системы должны обеспечивать сохранение полных аудиторских отчетов о проводимых операциях, чтобы показать все изменения в данных, не скрывая первичные данные. Должна быть

предусмотрена возможность проследить, кто именно внес изменения в данные, с использованием, например, синхронизированных и датированных (электронных) подписей. Должны быть приведены причины внесения изменений.

Глава 9. Отчет о результатах исследования

Статья 25. Общие положения

1. По окончании каждого исследования должен быть подготовлен заключительный отчет. В случае краткосрочных исследований в заключительный отчет может быть включена расширенная информация (приложение), касающаяся краткосрочного исследования.

2. Отчеты ответственных исследователей или ученых, участвующих в исследовании, должны быть ими подписаны и датированы.

3. Заключительный отчет должен быть подписан и датирован руководителем исследования, который принимает на себя ответственность за достоверность данных, приведенных в отчете. В заключительном отчете также должна быть приведена степень соответствия исследования данным Правилам GLP.

4. Исправления и дополнения к заключительному отчету должны быть представлены в форме поправок. В поправках должны быть четко указаны причины внесения исправлений или дополнений. Поправки должны быть подписаны и датированы руководителем исследования.

5. Переформатирование заключительного отчета с целью приведения в соответствие с требованиями Агентства и/или компетентного органа по лекарственным средствам другой страны к подаче отчета не считается действием по внесению исправлений, дополнений или поправок в заключительный отчет.

Статья 26. Содержание заключительного отчета

1. Заключительный отчет должен содержать, как минимум, следующую информацию:

1.1) информацию, идентифицирующую исследование, объект исследования и референс-образец (контрольный образец):

1.1.1) описательное название исследования;

1.1.2) идентификация объекта исследования посредством кода или названия (по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), номер CAS, биологические параметры и т.п.);

1.1.3) идентификация референс-образца (контрольного образца) по названию;

1.1.4) описание характеристик объекта исследования, включая чистоту, стабильность и гомогенность;

1.2) информацию о спонсоре и исследовательском учреждении:

1.2.1) наименование и адрес спонсора;

1.2.2) наименование и адрес каждого исследовательского учреждения и участка проведения исследования, включенного в исследование;

1.2.3) фамилия, имя и адрес руководителя исследования;

1.2.4) фамилия, имя и адрес ответственного исследователя(ей) и фазы/фаз исследования, делегированные ему(им) (если применимо);

1.2.5) фамилия, имя и адрес ученых, отчеты которых включены в заключительный отчет;

1.3) даты:

даты начала и окончания эксперимента;

1.4) заключение программы обеспечения качества:

Заключение программы обеспечения качества с перечислением типов проведенных проверок и дат их проведения, включая инспектируемые фазы, а также даты предоставления результатов проверок руководству и руководителю исследования, а также, если применимо ответственному(ым) исследователю(ям). Это заключение также необходимо для подтверждения того, что в заключительном отчете отображены первичные данные исследования;

1.5) описание материалов и методов исследования:

1.5.1) описание использованных методов и материалов;

1.5.2) ссылки на соответствующие руководства Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) или другие руководства и методики;

1.6) результаты исследования:

1.6.1) резюме результатов исследования;

1.6.2) вся информация и данные, необходимые согласно плану исследования;

1.6.3) представление результатов исследования, включая вычисления и определение статистической значимости;

1.6.4) оценка и обсуждение результатов исследования, и, при необходимости, заключений;

1.7) хранение:

место, где должны храниться план исследования, образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), пробы, первичные данные и заключительный отчет исследования.

Глава 10. Хранение и обеспечение целостности записей и материалов

Статья 27. Положения, касающиеся хранения и обеспечения целостности записей и материалов

1. В течение срока, установленного Агентством и/или компетентными органами других стран, в архиве должно храниться следующее:

1.1) план исследования, первичные данные, образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), пробы и заключительный отчет каждого исследования;

1.2) записи всех проверок, выполненных в рамках программы обеспечения качества, а также основные планы-графики;

1.3) записи о квалификации, обучении, опыте работы и должностные инструкции персонала;

1.4) записи и отчеты об обслуживании и калибровке оборудования;

1.5) документы по валидации компьютеризированных систем;

1.6) исторические файлы всех стандартных операционных процедур;

1.7) записи мониторинга параметров окружающей среды.

2. В случае отсутствия требований к сроку хранения записей и материалов исследования, должно быть задокументировано окончательное место их нахождения. Уничтожение образцов объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) и проб по какой-либо причине до истечения требуемого срока их хранения должно быть обосновано и документировано. Образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) и пробы должны храниться до тех пор, пока их качество позволяет проводить их оценку.

3. Материалы, хранящиеся в архивах, должны иметь свои индексы для облегчения их упорядоченного хранения и поиска.

4. Доступ к архивам может иметь только персонал, уполномоченный на это руководством. Движение материала в архиве должно быть надлежащим образом документировано.

5. Если исследовательское учреждение или архив, с которым подписан контракт, прекращают свое существование и не имеют правопреемника, архивные материалы должны быть переданы в архив спонсора(ов) исследования(й).

НОРМЫ ПОСТАНОВЛЕНИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВА ГРУЗИИ «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩИХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (ЛАБОРАТОРНЫХ) ИССЛЕДОВАНИЙ (GOOD LABORATORY PRACTICE)»	СООТВЕТСТВУЮЩИЕ НОРМЫ ПРАВИЛ GLP ЕС: ДИРЕКТИВЫ 2004/10/ЕС ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА ОТ 11 ФЕВРАЛЯ 2004
<p>Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice)»</p> <p>На исполнение статьи 7 Закона Грузии «О лекарственных средствах»:</p> <p>Статья 1 Утвердить правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good Laboratory Practice), которые прилагаются.</p> <p>Статья 2 Установить, что: данное постановление вступает в силу с 1 июня 2018 года; до 1 июня 2018 года данное постановление носит добровольный характер.</p>	

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства
Грузии
от _____ 20__ г. № _____

**Правила надлежащих доклинических (лабораторных)
исследований (Good Laboratory Practice)**

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Статья 1. Общие положения, касающиеся данных
правил надлежащих доклинических (лабораторных)
исследований (GLP)**

1. Данные Правила надлежащих доклинических
(лабораторных) исследований (GLP) (далее – Правила GLP)
подготовлены в целях гармонизации национальных норм и

правил по проведению доклинических (лабораторных) исследований с международными документами, а именно:

1.1) Директивой 2004/10/ЕС Европейского Парламента и Совета от 11 февраля 2004 года по гармонизации законов, постановлений и административных положений, касающихся применения принципов надлежащей лабораторной практики, и проверки их применения при исследовании химических веществ;

1.2) руководящим документом Организации экономического сотрудничества и развития (далее – ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики» («OECD. Principles of Good Laboratory Practice»).

2. Органом, ответственным за реализацию данных Правил GLP, является Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (далее – Агентство).

3. При проведении в Грузии доклинических исследований лекарственных средств должны соблюдаться данные Правила GLP.

4. Действие данных Правил GLP распространяется на юридических лиц (независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности), филиалы (представительства) иностранных юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, зарегистрированных в установленном

<p>законодательством Грузии порядке, которые проводят доклинические исследования лекарственных средств.</p>	
<p>Статья 2. Сфера применения Правил GLP</p> <p>1. Данные Правила GLP применяются для проведения доклинических исследований безопасности объектов исследования, содержащихся в лекарственных средствах. Объектами исследований согласно данным Правилам GLP могут быть синтетические химические вещества, вещества природного или биологического происхождения, а также, в некоторых случаях, живые организмы.</p> <p>2. Целью исследования объектов, указанных в части 1 данной статьи, является получение данных об их свойствах и/или об их безопасности для здоровья человека.</p> <p>3. Доклинические исследования безопасности для здоровья человека, охватываемые данными Правилами GLP, включают в себя исследования, проводимые в лабораторных условиях.</p> <p>4. Данные Правила GLP применяются ко всем доклиническим исследованиям безопасности для здоровья человека, требуемым законодательством Грузии в целях государственной регистрации лекарственных средств (за</p>	<p>1. Scope</p> <p>These principles of good laboratory practice should be applied to the non-clinical safety testing of test items contained in pharmaceutical products, pesticide products, cosmetic products, veterinary drugs as well as food additives, feed additives, and industrial chemicals. These test items are frequently synthetic chemicals, but may be of natural or biological origin and, in some circumstances, may be living organisms. The purpose of testing these test items is to obtain data on their properties and/or their safety with respect to human health and/or the environment.</p> <p>Non-clinical health and environmental safety studies covered by the principles of good laboratory practice include work conducted in the laboratory, in greenhouses, and in the field.</p> <p>Unless specifically exempted by national legislation, these principles of good laboratory practice apply to all non-clinical health and environmental safety studies required by regulation for the purpose of registering or licensing pharmaceuticals, pesticides, food and feed</p>

исключением случаев, предусмотренных законодательством Грузии).	additives, cosmetic products, veterinary drug products and similar products, and for the regulation of industrial chemicals.
<p>Статья 3. Термины и определения</p> <p>Термины, которые используются в данных Правилах GLP, имеют следующее значение:</p>	2. Definition of terms
<p>1) правила надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (Good laboratory practice (GLP)) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;</p>	<p>2.1. Good laboratory practice Good laboratory practice (GLP) is a quality system concerned with the organisational process and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported.</p>
<p>2) термины, касающиеся организации исследовательского учреждения:</p> <p>2.1) исследовательское учреждение (test facility) – учреждение, включающее помещения и оборудование, необходимые для проведения доклинического исследования безопасности для здоровья человека, а также персонал, обеспечивающий проведение такого исследования. Для мультицентровых исследований, которые проводятся в более чем одном месте, исследовательское учреждение включает в себя место расположения руководителя исследования и все отдельные участки проведения исследования, которые по</p>	<p>2.2. Terms concerning the organisation of a test facility</p> <p>Test facility means the persons, premises and operational unit(s) that are necessary for conducting the non-clinical health and environmental safety study. For multisite studies, those which are conducted at more than one site, the test facility comprises the site at which the study director is located and all individual test sites, which individually or collectively can be considered to be test facilities.</p>

отдельности или в совокупности рассматриваются как исследовательские учреждения;

2.2) основной план-график (master schedule) – обобщенная информация для оценки рабочей нагрузки и контроля проведения доклинических исследований безопасности для здоровья человека в исследовательском учреждении;

2.3) ответственный исследователь (principal investigator) в доклиническом исследовании безопасности для здоровья человека – лицо, которое, в случае проведения мультицентрового доклинического исследования безопасности для здоровья человека, действует от имени руководителя исследования и несет ответственность за делегированные ему фазы исследования. Не может быть делегирована ответственному исследователю(ям) ответственность руководителя исследования за проведение исследования в целом, что включает утверждение плана исследования и поправок к этому плану, утверждение заключительного отчета и обеспечение соблюдения всех соответствующих Правил GLP;

2.4) программа обеспечения качества (quality assurance programme) – система, включая персонал, независимый от проведения доклинического исследования безопасности для здоровья человека, которая гарантирует руководству исследовательского учреждения соответствие

Master schedule means a compilation of information to assist in the assessment of workload and for the tracking of studies at a test facility.

Principal investigator means an individual who, for a multisite study, acts on behalf of the study director and has defined responsibility for delegated phases of the study. The study director's responsibility for the overall conduct of the study cannot be delegated to the principal investigator(s); this includes approval of the study plan and its amendments, approval of the final report, and ensuring that all applicable principles of good laboratory practice are followed.

Quality assurance programme: means a defined system, including personnel, which is independent of study

<p>исследования данным Правилам GLP;</p> <p>2.5) руководитель исследования (study director) – лицо, ответственное за проведение от начала до конца доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p> <p>2.6) руководство исследовательского учреждения (test facility management) – лицо или лица, имеющее(ие) соответствующие полномочия и ответственное(ые) за организацию и функционирование исследовательского учреждения в соответствии с данными Правилами GLP;</p> <p>2.7) руководство участка проведения исследования (test site management) – лицо или лица, ответственное(ые) за обеспечение выполнения на данном участке фаз/фазы доклинического исследования безопасности для здоровья человека в соответствии с данными Правилами GLP;</p> <p>2.8) спонсор (sponsor) доклинического исследования безопасности для здоровья человека – юридическое лицо, индивидуальный предприниматель или физическое лицо, отвечающее за инициирование, поддержку (сопровождение) доклинического исследования безопасности для здоровья человека и/или подачу данных доклинического исследования;</p> <p>2.9) стандартные операционные процедуры (standard</p>	<p>conduct and is designed to assure test facility management of compliance with these principles of good laboratory practice.</p> <p>Study director means the individual responsible for the overall conduct of the non-clinical health and environmental safety study.</p> <p>Test facility management means the person(s) who has the authority and formal responsibility for the organisation and functioning of the test facility according to these principles of good laboratory practice.</p> <p>Test site management (if appointed) means the person(s) responsible for ensuring that the phase(s) of the study, for which he is responsible, are conducted according to these principles of good laboratory practice.</p> <p>Sponsor means an entity which commissions, supports and/or submits a non-clinical health and environmental safety study.</p>
---	---

<p>operating procedures (SOPs)) – документально оформленные процедуры, описывающие как проводить исследования или совершать действия, которые, как правило, не детализированы в планах исследований или руководствах по проведению исследований;</p> <p>2.10) участок проведения исследования (test site) – место(а) проведения какой-либо фазы/фаз доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p>	<p>Standard operating procedures (SOPs) means documented procedures which describe how to perform tests or activities normally not specified in detail in study plans or test guidelines.</p> <p>Test site means the location(s) at which a phase(s) of a study is conducted.</p>
<p>3) термины, касающиеся доклинического исследования безопасности для здоровья человека:</p> <p>3.1) дата начала исследования (study initiation date) – дата подписания руководителем исследования плана доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p> <p>3.2) дата начала эксперимента (experimental starting date) – дата получения первых экспериментальных данных доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p>	<p>2.3. Terms concerning the non-clinical health and environmental safety study</p> <p>Study initiation date means the date the study director signs the study plan.</p> <p>Experimental starting date means the date on which the first study-specific data are collected.</p>

<p>3.3) дата окончания исследования (study completion date) – дата подписания руководителем исследования заключительного отчета доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p> <p>3.4) дата окончания эксперимента (experimental completion date) – дата получения последних экспериментальных данных доклинического исследования безопасности для здоровья человека;</p> <p>3.5) доклиническое исследование безопасности для здоровья человека (non-clinical health safety study) (далее – исследование) – эксперимент или набор экспериментов, согласно которым объект подвергают исследованию в лабораторных условиях, чтобы получить данные о его свойствах и/или его безопасности и представить их на рассмотрение соответствующим компетентным органам;</p> <p>3.6) краткосрочное исследование (short-term study) – исследование, проводимое широко распространенными рутинными методами в течение непродолжительного времени;</p> <p>3.7) отклонение от плана исследования (study plan deviation) – непреднамеренное отклонение от плана исследования после даты начала его проведения;</p>	<p>Study completion date means the date the study director signs the final report.</p> <p>Experimental completion date means the last date on which data are collected from the study.</p> <p>Non-clinical health and environmental safety study, henceforth referred to simply as "study", means an experiment or set of experiments in which a test item is examined under laboratory conditions or in the environment to obtain data on its properties and/or its safety, intended for submission to appropriate regulatory authorities.</p> <p>Short-term study means a study of short duration with widely used, routine techniques.</p> <p>Study plan deviation means an unintended departure from the study plan after the study initiation date.</p>
--	--

<p>3.8) первичные данные (raw data) – все оригиналы записей и документов исследовательского учреждения или их заверенные копии, отражающие результаты наблюдений и действий во время проведения исследования. Первичные данные также могут включать: фотографии, микрофильмы, микрофиши, их копии, носители информации для считывания на компьютере, надиктованные наблюдения, записи показаний автоматизированных приборов или любых других носителей данных, которые обеспечивают безопасное хранение информации в течение срока, установленного Агентством и/или компетентными органами других стран;</p> <p>3.9) план исследования (study plan) – документ, описывающий цели и план эксперимента для проведения исследования и включающий в себя все внесенные в него поправки;</p> <p>3.10) поправка к плану исследования (study plan amendment) – целенаправленное изменение в плане исследования, внесенное после даты начала его проведения;</p> <p>3.11) проба (specimen) – любой материал, взятый из тест-системы для изучения, анализа или хранения;</p> <p>3.12) тест-система (test system) – любая биологическая, химическая или физическая система в отдельности или в комбинации, используемая в исследовании;</p>	<p>Raw data means all original test facility records and documentation, or verified copies thereof, which are the result of the original observations and activities in a study. Raw data also may include, for example, photographs, microfilm or microfiche copies, computer readable media, dictated observations, recorded data from automated instruments, or any other data storage medium that has been recognised as capable of providing secure storage of information for a time period as stated in section 10 below.</p> <p>Study plan means a document which defines the objectives and experimental design for the conduct of the study, and includes any amendments.</p> <p>Study plan amendment means an intended change to the study plan after the study initiation date.</p> <p>Specimen means any material derived from a test system for examination, analysis, or retention.</p>
--	--

	Test system means any biological, chemical or physical system, or a combination, thereof used in a study.
<p>4) термины, касающиеся объекта исследования:</p> <p>4.1) носитель (vehicle) – какой-либо агент (вещество, средство), используемый для смешивания, диспергирования или растворения объекта исследования или референс-образца (контрольного образца) и позволяющий облегчить их введение/применение в тест-систему;</p> <p>4.2) референс-образец (контрольный образец) (reference item (control item)) – какой-либо продукт, используемый для сравнения с объектом исследования;</p> <p>4.3) серия (batch) – определенное количество или партия объекта исследования или референс-образца (контрольного образца), изготовленное в течение определенного производственного цикла способом, позволяющим получить образец (объект исследования, референс-образец (контрольный образец)) с одинаковыми свойствами.</p>	<p>2.4. Terms concerning the test item</p> <p>Vehicle means any agent which serves as a carrier used to mix, disperse, or solubilise the test item or reference item to facilitate the administration/application to the test system.</p> <p>Reference item (control item) means any article used to provide a basis for comparison with the test item.</p> <p>Batch means a specific quantity or lot of a test item or reference item produced during a defined cycle of manufacture in such a way that it could be expected to be of a uniform character and should be designated as such.</p>
РАЗДЕЛ II. ПРАВИЛА GLP	SECTION II GOOD LABORATORY PRACTICE PRINCIPLES
Глава 1. Организация и персонал исследовательского учреждения	1. Test facility organisation and personnel
Статья 4. Обязанности руководства	1.1. Test facility management's responsibilities

<p>исследовательского учреждения</p> <p>1. Руководство каждого исследовательского учреждения должно обеспечить соблюдение исследовательским учреждением данных Правил GLP.</p> <p>2. Перечень обязанностей руководства исследовательского учреждения, как минимум, включает:</p> <p>2.1) обеспечение наличия в исследовательском учреждении положения, определяющего лицо (лиц), на которое(ых) возлагаются обязанности руководства исследовательского учреждения, определенные данными Правилами GLP;</p> <p>2.2) обеспечение наличия достаточного количества квалифицированного персонала, соответствующих помещений, оборудования и материалов для своевременного и надлежащего проведения исследования;</p> <p>2.3) обеспечение ведения записей о квалификации, обучении, опыте работы и должностных инструкций каждого специалиста и технического работника;</p> <p>2.4) обеспечение четкого понимания персоналом функций, которые он должен выполнять, и, при необходимости, проведение соответствующего обучения в отношении выполнения этих функций;</p> <p>2.5) обеспечение наличия и соблюдения соответствующих, валидированных стандартных операционных процедур, утверждение всех первичных и пересмотренных</p>	<p>1. Each test facility management should ensure that these principles of good laboratory practice are complied with, in its test facility.</p> <p>2. At a minimum it should:</p> <p>(a) ensure that a statement exists which identifies the individual(s) within a test facility who fulfil the responsibilities of management as defined by these principles of good laboratory practice;</p> <p>(b) ensure that a sufficient number of qualified personnel, appropriate facilities, equipment, and materials are available for the timely and proper conduct of the study;</p> <p>(c) ensure the maintenance of a record of the qualifications, training, experience and job description for each professional and technical individual;</p> <p>(d) ensure that personnel clearly understand the functions they are to perform and, where necessary, provide training for these functions;</p> <p>(e) ensure that appropriate and technically valid standard operating procedures are established and followed, and approve all original and revised standard operating procedures;</p> <p>(f) ensure that there is a quality assurance programme with designated personnel and assure that the quality</p>
---	---

стандартных операционных процедур;

2.6) обеспечение наличия программы обеспечения качества с назначенным персоналом и обеспечение выполнения обязанностей по обеспечению качества в соответствии с данными Правилами GLP;

2.7) гарантия того, что перед началом каждого исследования назначен руководитель исследования, имеющий соответствующую квалификацию, подготовку и опыт работы;

2.8) для мультицентрового исследования, в случае необходимости, – назначение ответственного исследователя, имеющего соответствующую подготовку, квалификацию и опыт руководства делегированной ему фазой/фазами исследования;

2.9) обеспечение наличия плана исследования, документально утвержденного его руководителем;

2.10) обеспечение предоставления персоналу обеспечения качества руководителем исследования доступа к плану исследования, утвержденному руководителем исследования;

2.11) обеспечение сохранности исторических файлов всех стандартных операционных процедур;

2.12) обеспечение назначения лица, ответственного за управление архивом(ами);

2.13) обеспечение соблюдения основного плана-графика;

2.14) обеспечение соответствия расходных материалов исследовательского учреждения требованиям, предъявляемым к

assurance responsibility is being performed in accordance with these principles of good laboratory practice;

(g) ensure that for each study an individual with the appropriate qualifications, training, and experience is designated by the management as the study director before the study is initiated. ***Replacement of a study director should be done according to established procedures, and should be documented¹¹⁸***;

(h) ensure, in the event of a multisite study, that, if needed, a principal investigator is designated, who is appropriately trained, qualified and experienced to supervise the delegated phase(s) of the study. ***Replacement of a principal investigator should be done according to established procedures, and should be documented¹¹⁹***;

(i) ensure documented approval of the study plan by the study director;

(j) ensure that the study director has made the approval study plan available to the quality assurance personnel;

(k) ensure the maintenance of a historical file of all standard operating procedures;

(l) ensure that an individual is identified as responsible for the management of the archive(s);

(m) ensure the maintenance of a master schedule;

¹¹⁸ Перенесено в отдельную часть 3 статьи 5 Правил GLP в Грузии

¹¹⁹ Перенесено в отдельную часть 2 статьи 6 Правил GLP в Грузии

<p>их использованию в исследовании;</p> <p>2.15) в случае мультицентрового исследования – обеспечение наличия четкой линии взаимосвязи между руководителем исследования, ответственным(и) исследователем(ями), программой обеспечения качества и персоналом, вовлеченным в проведение исследования;</p> <p>2.16) гарантия того, что объект исследования и референс-образец (контрольный образец) надлежащим образом описаны;</p> <p>2.17) определение процедур для подтверждения того, что компьютеризированные системы соответствуют их назначению, а также валидируются, используются и поддерживаются в соответствии с данными Правилами GLP.</p> <p>3. При выполнении какой-либо фазы/фаз исследования на участке проведения исследования на руководство участка (в случае его назначения) должны возлагаться обязанности, предусмотренные в части 2 данной статьи, за исключением обязанностей, указанных в пунктах 2.7), 2.9), 2.10) и 2.15) части 2 данной статьи.</p>	<p>(n) ensure that test facility supplies meet requirements appropriate to their use in a study;</p> <p>(o) ensure for a multisite study that clear lines of communication exist between the study director, principal investigator(s), the quality assurance programme(s) and study personnel;</p> <p>(p) ensure that test and reference items are appropriately characterised;</p> <p>(q) establish procedures to ensure that computerised systems are suitable for their intended purpose, and are validated, operated and maintained in accordance with these principles of good laboratory practice.</p> <p>3. When a phase(s) of a study is conducted at a test site, test site management (if appointed) will have the responsibilities as defined above with the following exceptions: 1.1.2(g), (i), (j) and (o).</p>
<p>Статья 5. Руководитель исследования и его обязанности</p> <p>1. Руководитель исследования единолично осуществляет контроль за проведением исследования, отвечает за его проведение в целом и за подготовку заключительного отчета.</p>	<p>1.2. Study director's responsibilities</p> <p>1. The study director is the single point of study control and has the responsibility for the overall conduct of the study and for its final report.</p>

<p>2. К обязанностям руководителя исследования, как минимум, относятся:</p> <p>2.1) утверждение плана исследования и каких-либо поправок к нему (дата и подпись);</p> <p>2.2) обеспечение своевременного получения персоналом обеспечения качества копии плана исследования и каких-либо поправок к нему и обеспечение эффективного взаимодействия с персоналом обеспечения качества на протяжении всего периода проведения исследования;</p> <p>2.3) обеспечение доступности плана исследования, поправок к нему и стандартных операционных процедур для персонала, вовлеченного в проведение исследования;</p> <p>2.4) в случае мультицентрового исследования – обеспечение наличия и определения в плане и заключительном отчете исследования роли каждого ответственного исследователя, каждого исследовательского учреждения и каждого участка, которые вовлечены в проведение доклинического исследования;</p> <p>2.5) обеспечение соблюдения процедур, указанных в плане исследования, оценивание и документирование влияния любых отклонений от плана исследования на качество и целостность (полноту) проведения исследования и, при необходимости, принятие соответствующих корректирующих действий; подтверждение отклонений от стандартных операционных процедур в ходе проведения исследования;</p> <p>2.6) обеспечение проведения документирования и записи в полном объеме всех первичных данных, которые</p>	<p>2. These responsibilities should include, but not be limited to, the following functions. The study director should:</p> <p>(a) approve the study plan and any amendments to the study plan by dated signature;</p> <p>(b) ensure that the quality assurance personnel have a copy of the study plan and any amendments in a timely manner and communicate effectively with the quality assurance personnel as required during the conduct of the study;</p> <p>(c) ensure that study plans and amendments and standard operating procedures are available to study personnel;</p> <p>(d) ensure that the study plan and the final report for a multisite study identify and define the role of any principal investigator(s) and any test facilities and test sites involved in the conduct of the study;</p> <p>(e) ensure that the procedures specified in the study plan are followed, and assess and document the impact of any deviations from the study plan on the quality and integrity of the study, and take appropriate corrective action if necessary; acknowledge deviations from standard operating procedures during the conduct of the study;</p> <p>(f) ensure that all raw data generated are fully documented and recorded;</p> <p>(g) ensure that computerised systems used in the study have been validated;</p>
--	---

<p>формируются в ходе проведения исследования;</p> <p>2.7) обеспечение использования в исследовании валидированных компьютеризированных систем;</p> <p>2.8) подписание и датирование заключительного отчета исследования;</p> <p>2.9) обеспечение архивирования плана исследования, заключительного отчета, первичных данных и сопутствующих материалов после завершения исследования (включая прекращение проведения исследования).</p> <p>3. Руководитель исследования может быть заменен. Замена руководителя исследования осуществляется в порядке и согласно процедурам, установленным в исследовательском учреждении. Замена руководителя исследования должна быть задокументирована.</p>	<p>(h) sign and date the final report to indicate acceptance of responsibility for the validity of the data and to indicate the extent to which the study complies with these principles of good laboratory practice;</p> <p>(i) ensure that after completion (including termination) of the study, the study plan, the final report, raw data and supporting material are archived.</p>
<p>Статья 6. Ответственный исследователь и его обязанности</p> <p>1. Ответственный исследователь обеспечивает проведение делегированных ему фаз/фазы исследования в соответствии с применимыми Правилами GLP.</p> <p>2. Ответственный исследователь может быть заменен. Замена ответственного исследователя осуществляется в порядке и согласно процедурам, установленным в исследовательском учреждении. Замена ответственного исследователя должна быть</p>	<p>1.3. Principal investigator's responsibilities</p> <p>The principal investigator will ensure that the delegated phases of the study are conducted in accordance with the applicable principles of good laboratory practice.</p>

<p>задокументирована.</p>	
<p>Статья 7. Обязанности персонала, вовлеченного в проведение исследования</p> <p>1. Персонал, вовлеченный в проведение исследования, как минимум, обязан:</p> <p>1.1) знать принципы Правил GLP в части, касающейся его участия в исследовании;</p> <p>1.2) иметь доступ к плану исследования и соответствующим стандартным операционным процедурам, касающимся исследований, которые он проводит;</p> <p>1.3) выполнять инструкции, содержащиеся в документах, предусмотренных пунктом 1.2) части 1 данной статьи, документировать любые отклонения от этих инструкций и сообщать о них непосредственно руководителю исследования и/или, если применимо, ответственному(ым) исследователю(ям);</p> <p>1.4) незамедлительно и точно вести записи первичных данных в соответствии с данными Правилами GLP и отвечать за качество этих данных;</p> <p>1.5) принимать меры предосторожности, чтобы минимизировать риск для собственного здоровья и обеспечить целостность (полноту) проведения исследования, а также незамедлительно уведомлять соответствующее лицо о каких-либо существенных отклонениях в состоянии здоровья или медицинских показаниях с целью отстранения от процедур,</p>	<p>1.4. Study personnel's responsibilities</p> <p>1. All personnel involved in the conduct of the study must be knowledgeable in those parts of the principles of good laboratory practice which are applicable to their involvement in the study.</p> <p>2. Study personnel will have access to the study plan and appropriate standard operating procedures applicable to their involvement in the study. It is their responsibility to comply with the instructions given in these documents. Any deviation from these instructions should be documented and communicated directly to the study director, and/or if appropriate, the principal investigator(s).</p> <p>3. All study personnel are responsible for recording raw data promptly and accurately and in compliance with these principles of good laboratory practice, and are responsible for the quality of their data.</p> <p>4. Study personnel should exercise health precautions to minimise risk to themselves and to ensure the integrity of the study. They should communicate to the</p>

которые могут повлиять на исследование.	appropriate person any relevant known health or medical condition in order that they can be excluded from operations that may affect the study.
Глава 2. Программа обеспечения качества	2. Quality assurance programme
Статья 8. Общие положения 1. Исследовательское учреждение должно иметь документированную программу обеспечения качества, которая гарантирует проведение исследовательским учреждением исследований в соответствии с данными Правилами GLP. 2. Программа обеспечения качества должна выполняться лицом(ами), владеющим(и) методами исследования, которое(ые) назначается и непосредственно подчиняется руководству исследовательского учреждения. 3. Лицо(а), указанное(ые) в части 2 данной статьи, не должно(ы) быть вовлечено(ы) в проведение исследования.	2.1. General 1. The test facility should have a documented quality assurance programme to assure that studies performed are in compliance with these principles of good laboratory practice. 2. The quality assurance programme should be carried out by an individual or by individuals designated by and directly responsible to management and who are familiar with the test procedures. 3. This individual(s) should not be involved in the conduct of the study being assured.
Статья 9. Обязанности персонала обеспечения качества 1. К обязанностям персонала обеспечения качества, как минимум, относятся: 1.1) сохранение копий всех утвержденных планов	2.2. Responsibilities of the quality assurance personnel

исследований и стандартных операционных процедур, используемых в исследовательском учреждении, и доступ к копии текущей версии основного плана-графика;

1.2) проверка плана исследования на предмет содержания в нем информации, необходимой для соблюдения данных Правил GLP, и документирование данной проверки;

1.3) проверка проведения исследования на предмет соответствия данным Правилам GLP, доступности для персонала, вовлеченного в проведение исследования, к планам исследований и стандартным операционным процедурам и их соблюдения таким персоналом

1.4) проверка заключительных отчетов с целью подтверждения того, что методы, процедуры и наблюдения точно и полностью описаны, и что представленные в отчете результаты точно и в полной мере отражают первичные данные исследований;

1.5) своевременное представление результатов проверок в письменном виде руководству исследовательского учреждения, руководителю исследования, ответственному(ым) исследователю(ям) и, при необходимости, другим руководящим работникам;

1.6) подготовка и подписание заключения, которое прилагается к заключительному отчету, в котором указываются: данные о типах проверок и датах их проведения с информацией о фазе/фазах проверяемого исследования и дате

The responsibilities of the quality assurance personnel include, but are not limited to, the following functions. They should:

(a) maintain copies of all approved study plans and standard operating procedures in use in the test facility and have access to an up-to-date copy of the master schedule;

(b) verify that the study plan contains the information required for compliance with these principles of good laboratory practice. This verification should be documented;

(c) conduct inspections to determine if all studies are conducted in accordance with these principles of good laboratory practice. Inspections should also determine that study plans and standard operating procedures have been made available to study personnel and are being followed.

Inspections can be of three types as specified by quality assurance programme standard operating procedures:

- *study-based inspections,*
- *facility-based inspections,*
- *process-based inspections.*

Records of such inspections should be retained;¹²⁰

¹²⁰ Перенесено в отдельную статью 10 Правил GLP в Грузии

<p>передачи результатов проверок руководству исследовательского учреждения, руководителю исследования и, если применимо, ответственному(ым) исследователю(ям); информация о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете.</p> <p>Статья 10. Проверки соответствия проводимых исследований Правилам GLP</p> <p>1. Проверки, предусмотренные пунктом 1.3) части 1 статьи 9 данных Правил GLP, делятся на:</p> <p>1.1) проверки исследования;</p> <p>1.2) проверки исследовательского учреждения;</p> <p>1.3) проверки процесса.</p> <p>2. Проверки, указанные в части 1 данной статьи, определяются стандартными операционными процедурами программы обеспечения качества и проводятся персоналом обеспечения качества.</p> <p>3. Данные проведения всех проверок в рамках программы обеспечения качества должны документироваться и должны сохраняться записи таких проверок.</p>	<p>(d) inspect the final reports to confirm that the methods, procedures, and observations are accurately and completely described, and that the reported results accurately and completely reflect the raw data of the studies;</p> <p>(e) promptly report any inspection results in writing to management and to the study director, and to the principal investigator(s) and the respective management, when applicable;</p> <p>(f) prepare and sign a statement, to be included with the final report, which specifies types of inspections and their dates, including the phase(s) of the study inspected, and the dates inspection results were reported to management and the study director and principal investigator(s), if applicable. This statement would also serve to confirm that the final report reflects the raw data.</p>
<p>Глава 3. Помещения</p>	<p>3. Facilities</p>
<p>Статья 11. Общие положения</p>	<p>3.1. General</p>

<p>1. Размеры, конструкция и расположение помещений для проведения исследования должны соответствовать требованиям проводимого исследования и должны сводить к минимуму неудобства, которые могут повлиять на достоверность исследования.</p> <p>2. Для обеспечения надлежащего проведения каждого исследования помещения должны быть спланированы таким образом, чтобы была обеспечена надлежащая степень разделения различных видов деятельности.</p>	<p>1. The test facility should be of suitable size, construction and location to meet the requirements of the study and to minimise disturbance that would interfere with the validity of the study.</p> <p>2. The design of the test facility should provide an adequate degree of separation of the different activities to assure the proper conduct of each study.</p>
<p>Статья 12. Помещения для тест-систем</p> <p>1. В исследовательском учреждении должно быть достаточное количество помещений или зон, чтобы обеспечить изоляцию тест-систем и изоляцию отдельных исследований, включая вещества или организмы, которые считаются биологически опасными или есть предположения, что являются таковыми.</p> <p>2. Для диагностирования, лечения и контроля заболеваний должны быть в наличии подходящие помещения или зоны, чтобы избежать неприемлемой степени ухудшения состояния тест-систем.</p> <p>3. Должны быть в наличии помещения или зоны,</p>	<p>3.2. Test system facilities</p> <p>1. The test facility should have a sufficient number of rooms or areas to assure the isolation of test systems and the isolation of individual projects, involving substances or organisms known to be or suspected of being biohazardous.</p> <p>2. Suitable rooms or areas should be available for the diagnosis, treatment and control of diseases, in order to ensure that there is no unacceptable degree of deterioration of test systems.</p> <p>3. There should be storage rooms or areas as needed for supplies and equipment. Storage rooms or areas should</p>

<p>предназначенные для хранения материалов и оборудования. Эти помещения или зоны должны быть отделены от помещений или зон, в которых удерживаются тест-системы, и должны обеспечивать адекватную защиту от инвазии, контаминации и/или повреждения.</p>	<p>be separated from rooms or areas housing the test systems and should provide adequate protection against infestation, contamination, and/or deterioration.</p>
<p>Статья 13. Помещения для обращения с объектами исследования и референс-образцами (контрольными образцами)</p> <p>1. Для предотвращения контаминации или перепутывания должны быть в наличии отдельные помещения или зоны, предназначенные для получения и хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), а также помещения или зоны, предназначенные для смешивания объектов исследования с носителем.</p> <p>2. Помещения или зоны для хранения объектов исследования должны быть отделены от помещений или зон, содержащих тест-системы, и должны соответствовать требованиям по обеспечению идентичности, концентрации, чистоты и стабильности объектов исследования, а также обеспечивать безопасное хранение опасных веществ.</p>	<p>3.3. Facilities for handling test and reference items</p> <p>1. To prevent contamination or mix-ups, there should be separate rooms or areas for receipt and storage of the test and reference items, and mixing of the test items with a vehicle.</p> <p>2. Storage rooms or areas for the test items should be separate from rooms or areas containing the test systems. They should be adequate to preserve identity, concentration, purity, and stability, and ensure safe storage for hazardous substances.</p>
<p>Статья 14. Помещения архива</p> <p>Помещения архива должны обеспечивать безопасное</p>	<p>3.4. Archive facilities</p>

хранение и поиск планов исследований, первичных данных, заключительных отчетов, образцов объектов исследований и проб. План помещений и условия архивного хранения должны обеспечивать защиту хранимых архивных материалов от преждевременной порчи.	Archive facilities should be provided for the secure storage and retrieval of study plans, raw data, final reports, samples of test items and specimens. Archive design and archive conditions should protect contents from untimely deterioration.
<p>Статья 15. Удаление отходов</p> <p>Обработка и удаление отходов должны проводиться таким образом, чтобы не подвергнуть опасности целостность (полноту) исследования. Это включает в себя наличие средств для надлежащего сбора, хранения и удаления отходов, а также процедур деконтаминации и транспортировки.</p>	<p>3.5. Waste disposal</p> <p>Handling and disposal of wastes should be carried out in such a way as not to jeopardise the integrity of studies. This includes provision for appropriate collection, storage and disposal facilities, and decontamination and transportation procedures.</p>
Глава 4. Оборудование, материалы и реагенты	4. Apparatus, material, and reagents
<p>Статья 16. Требования к оборудованию, материалам и реагентам</p> <p>1. Оборудование, включая валидированные компьютеризированные системы, используемые для создания, хранения и поиска данных, а также для контроля параметров окружающей среды, касающихся исследования, должно быть надлежащим образом расположено и иметь соответствующую конструкцию и достаточную производительность.</p> <p>2. Оборудование, которое используется в доклиническом</p>	<p>1. Apparatus, including validated computerised systems, used for the generation, storage and retrieval of data, and for controlling environmental factors relevant to the study should be suitably located and of appropriate design and adequate capacity.</p> <p>2. Apparatus used in a study should be periodically inspected, cleaned, maintained, and calibrated according</p>

<p>исследовании, должно проходить периодическую проверку, очистку, обслуживание и калибровку в соответствии со стандартными операционными процедурами. Все указанные операции должны сопровождаться соответствующими записями. Калибровку, в случае необходимости, следует проводить в соответствии со стандартами, принятыми в Грузии, или международными стандартами измерения</p> <p>3. Оборудование и материалы, используемые в доклиническом исследовании, не должны оказывать негативного влияния на тест-системы.</p> <p>4. Химические вещества, реагенты и растворы должны быть маркированы с указанием сведений о наименовании вещества (если необходимо, концентрации), дате истечения срока годности и специальных условиях хранения. Должна быть доступна информация относительно происхождения, даты производства и стабильности. Срок годности может быть продлен на основании оценки или анализа, подтвержденных документально.</p>	<p>to standard operating procedures. Records of these activities should be maintained. Calibration should, where appropriate, be traceable to national or international standards of measurement.</p> <p>3. Apparatus and materials used in a study should not interfere adversely with the test systems.</p> <p>4. Chemicals, reagents, and solutions should be labelled to indicate identity (with concentration if appropriate), expiry date and specific storage instructions. Information concerning source, preparation date and stability should be available. The expiry date may be extended on the basis of documented evaluation or analysis.</p>
<p>Глава 5. Тест-системы</p>	<p>5. Test systems</p>
<p>Статья 17. Физические/химические тест-системы</p> <p>1. Оборудование, которое используется для получения физических/химических данных, должно быть надлежащим</p>	<p>5.1. Physical/chemical</p>

<p>образом расположено, иметь соответствующую конструкцию и достаточную производительность.</p> <p>2. Должна обеспечиваться целостность (сохранность) физических/химических тест-систем.</p>	<p>1. Apparatus used for the generation of physical/chemical data should be suitably located and of appropriate design and adequate capacity.</p> <p>2. The integrity of the physical/chemical test systems should be ensured.</p>
<p>Статья 18. Биологические тест-системы</p> <p>1. Для обеспечения качества данных должны быть установлены и поддерживаться надлежащие условия для хранения, удерживания, обращения и защиты биологических тест-систем.</p> <p>2. Вновь полученные животные и растительные тест-системы должны быть изолированы до тех пор, пока не будет проведена оценка состояния их здоровья. При возникновении нетипичной (необычной) смерти или заболевания данную партию тест-систем не используют в исследовании и, при необходимости, подвергают гуманному уничтожению. На дату начала эксперимента исследования все тест-системы должны быть здоровыми и не должны пребывать в состоянии, которое может повлиять на цель исследования или его проведение. Тест-системы, у которых в ходе исследования выявлены заболевания или травмы (повреждения), следует изолировать и лечить, если это необходимо для сохранения целостности (полноты) исследования. Любой диагноз и лечение любых заболеваний, как в ходе исследования, так и до его начала должны быть</p>	<p>5.2. Biological</p> <p>1. Proper conditions should be established and maintained for the storage, housing, handling and care of biological test systems, in order to ensure the quality of the data.</p> <p>2. Newly received animal and plant test systems should be isolated until their health status has been evaluated. If any unusual mortality or morbidity occurs, this lot should not be used in studies and, when appropriate, should be humanely destroyed. At the experimental starting date of a study, test systems should be free of any disease or condition that might interfere with the purpose or conduct of the study. Test systems that become diseased or injured during the course of a study should be isolated and treated, if necessary to maintain the integrity of the study. Any diagnosis and treatment of any disease before or during a study should be recorded.</p>

документированы.

3. Должны сохраняться записи об источнике получения тест-систем, датах их получения и состоянии на момент поступления.

4. Перед первоначальным введением/применением объекта исследования или референс-образца (контрольного образца) биологические тест-системы должны пройти период акклиматизации, достаточный для адаптации к условиям среды проведения исследования.

5. Вся информация, необходимая для надлежащей идентификации тест-системы, должна быть указана на месте ее удерживания или на контейнерах. Отдельные тест-системы, которые в процессе проведения исследования должны быть перемещены из помещений их удерживания или контейнеров, должны иметь соответствующую маркировку (в случаях, когда это возможно).

6. Места или контейнеры для содержания тест-систем в процессе их использования подлежат очистке и санитарной обработке с надлежащей периодичностью. Любой материал, контактирующий с тест-системой, не должен содержать загрязняющих веществ (контаминантов) в количествах, способных повлиять на ход исследования. Подстилку для животных тест-систем следует менять в соответствии с

3. Records of source, date of arrival, and arrival condition of test systems should be maintained.

4. Biological test systems should be acclimatised to the test environment for an adequate period before the first administration/application of the test or reference item.

5. All information needed to properly identify the test systems should appear on their housing or containers. Individual test systems that are to be removed from their housing or containers during the conduct of the study should bear appropriate identification, wherever possible.

6. During use, housing or containers for test systems should be cleaned and sanitised at appropriate intervals. Any material that comes into contact with the test system should be free of contaminants at levels that would interfere with the study. Bedding for animals should be changed as required by sound husbandry practice. Use of pest control agents should be documented.

~~7. Test systems used in field studies should be located so as to avoid interference in the study from spray drift and from past usage of pesticides.~~

правилами ухода за животными. Использование средств для борьбы с вредителями должно документироваться.	
Глава 6. Объект исследования и референс-образец (контрольный образец)	6. Test and reference items
<p>Статья 19. Получение, обращение, отбор и хранение</p> <p>1. Должно быть предусмотрено ведение записей, включающих описание характеристик объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), даты их получения, даты истечения срока годности, полученных количеств и количеств, использованных в исследовании.</p> <p>2. Должны быть определены процедуры обращения, отбора и хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов) с целью обеспечения на надлежащем уровне их гомогенности и стабильности, а также предотвращения возможной контаминации или перепутывания.</p> <p>3. На контейнерах, предназначенных для хранения объектов исследования и референс-образцов (контрольных образцов), должна быть приведена информация, касающаяся идентификации, даты истечения срока годности и специальных инструкций по хранению.</p>	<p>6.1. Receipt, handling, sampling and storage</p> <p>1. Records including test item and reference item characterisation, date of receipt, expiry date, quantities received and used in studies should be maintained.</p> <p>2. Handling, sampling, and storage procedures should be identified in order that the homogeneity and stability are assured to the degree possible and contamination or mix-up are precluded.</p> <p>3. Storage container(s) should carry identification information, expiry date, and specific storage instructions.</p>
Статья 20. Определение характеристик	6.2. Characterisation

<p>1. Каждый объект исследования и референс-образец (контрольный образец) должны быть надлежащим образом маркированы (например, код, регистрационный номер Химической реферативной службы Американского химического общества (номер CAS), название, биологические параметры).</p> <p>2. Для каждого исследования должны быть известны идентификационные характеристики каждой серии объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), включая номер серии, чистоту, состав, концентрацию или другие характеристики, пригодные для надлежащей идентификации образцов.</p> <p>3. Если объект исследования предоставляется непосредственно спонсором, должен существовать механизм, разработанный спонсором совместно с исследовательским учреждением, который позволяет проверить идентичность предоставляемого образца, являющегося предметом исследования.</p> <p>4. Для всех исследований должна быть в наличии информация о стабильности объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) при их хранении и в условиях проведения исследования.</p>	<p>1. Each test and reference item should be appropriately identified (e.g. code, chemical abstracts service registry number (CAS number), name, biological parameters).</p> <p>2. For each study, the identity, including batch number, purity, composition, concentrations, or other characteristics to appropriately define each batch of the test or reference items should be known.</p> <p>3. In cases where the test item is supplied by the sponsor, there should be a mechanism, developed in cooperation between the sponsor and the test facility, to verify the identity of the test item subject to the study.</p> <p>4. The stability of test and reference items under storage and test conditions should be known for all studies.</p> <p>5. If the test item is administered or applied in a vehicle, the homogeneity, concentration and stability of the test item in that vehicle should be determined. For test items used in field studies (e.g. tank mixes), these may be determined through separate laboratory experiments. For test items used in field studies (e.g. tank mixes), these may be determined through separate laboratory experiments.</p>
---	---

<p>5. Если объект исследования вводится или применяется с использованием носителя, должны быть определены гомогенность, концентрация и стабильность объекта исследования в этом носителе.</p> <p>6. Для всех исследований, за исключением краткосрочных исследований, должны сохраняться образцы каждой серии объекта исследования для проведения контроля качества (аналитических процедур).</p>	<p>6. A sample for analytical purposes from each batch of test item should be retained for all studies except short-term studies.</p>
<p>Глава 7. Стандартные операционные процедуры</p>	<p>7. Standard operating procedures</p>
<p>Статья 21. Требования к стандартным операционным процедурам</p> <p>1. Исследовательское учреждение должно иметь в наличии написанные и утвержденные руководством исследовательского учреждения стандартные операционные процедуры, которые предназначены для обеспечения качества и полноты данных, полученных исследовательским учреждением в процессе исследования. Пересмотренные стандартные операционные процедуры должны быть утверждены руководством исследовательского учреждения.</p> <p>2. Каждое отдельное подразделение или участок исследовательского учреждения должны иметь доступные к немедленному использованию актуальные стандартные</p>	<p>1. A test facility should have written standard operating procedures approved by test facility management that are intended to ensure the quality and integrity of the data generated by that test facility. Revisions to standard operating procedures should be approved by test facility management.</p> <p>2. Each separate test facility unit or area should have immediately available current standard operating procedures relevant to the activities being performed therein. Published text books, analytical methods,</p>

<p>операционные процедуры, касающиеся их деятельности. Опубликованные издания, аналитические методики, статьи и руководства (инструкции) могут использоваться как приложения к этим стандартным операционным процедурам.</p> <p>3. Отклонения от стандартных операционных процедур в ходе исследования должны быть задокументированы и признаны руководителем исследования и, если применимо, ответственным(и) исследователем(ями).</p> <p>4. Стандартные операционные процедуры должны охватывать (но не ограничиваться) следующие виды деятельности исследовательского учреждения¹²¹:</p> <p>4.1) объект исследования и референс-образец (контрольный образец)</p> <p>Получение, идентификация, маркировка, обращение, отбор проб и хранение объекта исследования и референс-образца (контрольного образца).</p> <p>4.2) оборудование, материалы и реагенты:</p> <p>4.2.1) оборудование: использование, обслуживание, очистка и калибровка;</p> <p>4.2.2) компьютеризированные системы: валидация, порядок работы, обслуживание, безопасность, контроль</p>	<p>articles and manuals may be used as supplements to these standard operating procedures.</p> <p>3. Deviations from standard operating procedures related to the study should be documented and should be acknowledged by the study director and the principal investigator(s), as applicable.</p> <p>4. Standard operating procedures should be available for, but not be limited to, the following categories of test facility activities. The details given under each heading are to be considered as illustrative examples.</p> <p>1. Test and reference items Receipt, identification, labelling, handling, sampling and storage.</p> <p>2. Apparatus, materials and reagents (a) Apparatus: use, maintenance, cleaning and calibration (b) Computerised systems: validation, operation, maintenance, security, change control and back-up (c) Materials, reagents and solutions: preparation and labelling.</p>
--	---

¹²¹ Виды деятельности, приведенные в пунктах 4.1) – 4.5) части 4 статьи 21 данных Правил GLP, не являются исчерпывающими и должны рассматриваться как иллюстративные примеры.

<p>изменений и создание резервных копий;</p> <p>4.2.3) материалы, реагенты и растворы: приготовление и маркировка.</p> <p>4.3) ведение записей, отчетностей, их хранение и поиск (восстановление)</p> <p>Кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, в том числе с использованием компьютеризированных систем.</p> <p>4.4) тест-система (если применимо):</p> <p>4.4.1) подготовка помещений и создание условий окружающей среды для тест-системы;</p> <p>4.4.2) процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, определения характеристик, идентификации тест-системы, а также ухода за тест-системой;</p> <p>4.4.3) подготовка тест-системы, наблюдение и осмотр до, во время и после завершения исследования;</p> <p>4.4.4) обращение с отдельными тест-системами, которые во время исследования обнаружены умирающими или мертвыми;</p> <p>4.4.5) сбор, идентификация и обращение с пробами, включая вскрытие трупа и гистопатологию;</p> <p>4.4.6) размещение тест-систем на месте проведения исследования.</p> <p>4.5) процедуры обеспечения качества</p>	<p>3. Record keeping, reporting, storage, and retrieval Coding of studies, data collection, preparation of reports, indexing systems, handling of data, including the use of computerised systems.</p> <p>4. Test system (where appropriate)</p> <p>(a) Room preparation and environmental room conditions for the test system.</p> <p>(b) Procedures for receipt, transfer, proper placement, characterisation, identification and care of the test system.</p> <p>(c) Test system preparation, observations and examinations, before, during and at the conclusion of the study.</p> <p>(d) Handling of test system individuals found moribund or dead during the study.</p> <p>(e) Collection, identification and handling of specimens including necropsy and histopathology.</p> <p>(f) Siting and placement of test systems in test plots.</p> <p>5. Quality assurance procedures Operation of Quality Assurance personnel in planning, scheduling, performing, documenting and reporting inspections.</p>
---	--

<p>Действия персонала обеспечения качества, касающиеся планирования, составления графика проверок, проведения проверок, документирования и составления отчетов о проверках.</p>	
<p>Глава 8. Проведение исследования</p>	<p>8. Performance of the study</p>
<p>Статья 22. План исследования</p> <p>1. Перед началом каждого исследования должен быть в наличии письменный план исследования. План исследования должен быть утвержден (датирован и подписан) руководителем исследования и проверен персоналом обеспечения качества на предмет соответствия плана Правилам GLP, как это указано в пункте 1.2) части 1 статьи 9 данных Правил GLP. План исследования должен также быть утвержден руководством исследовательского учреждения и спонсором, если такое требование предусмотрено законодательством Грузии или законодательством страны, в которой проводится исследование.</p> <p>2. Поправки к плану исследования должны быть обоснованы и утверждены (датированы и подписаны) руководителем исследования. Поправки должны храниться вместе с планом исследования.</p> <p>3. Отклонения от плана исследования должны быть описаны, объяснены, а также признаны и своевременно</p>	<p>8.1. Study plan</p> <p>1. For each study, a written plan should exist prior to the initiation of the study. The study plan should be approved by dated signature of the study director and verified for GLP compliance by quality assurance personnel as specified in section II2(20)(b). The study plan should also be approved by the test facility management and the sponsor, if required by national regulation or legislation in the country where the study is being performed.</p> <p>2. (a) Amendments to the study plan should be justified and approved by dated signature of the study director and maintained with the study plan.</p> <p>(b) Deviations from the study plan should be described, explained, acknowledged and dated in a timely fashion by the study director and/or principal investigator(s) and maintained with the study raw data.</p>

<p>датированы руководителем исследования и/или ответственным(и) исследователем(ями). Отклонения от плана исследования должны храниться вместе с первичными данными исследования.</p> <p>4. Для краткосрочных исследований может использоваться план исследования, дополненный специальным приложением, касающимся краткосрочного исследования.</p>	<p>3. For short-term studies, a general study plan accompanied by a study specific supplement may be used.</p>
<p>Статья 23. Содержание плана исследования</p> <p>1. План исследования должен содержать, как минимум, следующие сведения:</p> <p>1.1) информацию, идентифицирующую исследование, объект исследования и референс-образец (контрольный образец):</p> <p>1.1.1) описательное название исследования;</p> <p>1.1.2) изложение цели и характера исследования;</p> <p>1.1.3) идентификация объекта исследования посредством кода или названия (по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), номер CAS, биологические параметры и т.п.);</p> <p>1.1.4) используемый референс-образец (контрольный образец);</p> <p>1.2) информацию о спонсоре и исследовательском учреждении:</p> <p>1.2.1) наименование и адрес спонсора;</p>	<p>8.2. Content of the study plan</p> <p>The study plan should contain, but not be limited to the following information:</p> <p>1. Identification of the study, the test item and reference item</p> <p>(a) A descriptive title</p> <p>(b) A statement which reveals the nature and purpose of the study</p> <p>(c) Identification of the test item by code or name (IUPAC; CAS number, biological parameters, etc.)</p> <p>(d) The reference item to be used.</p> <p>2. Information concerning the sponsor and the test facility</p> <p>(a) Name and address of the sponsor</p> <p>(b) Name and address of any test facilities and test sites involved</p>

<p>1.2.2) наименование и адрес каждого исследовательского учреждения и участка проведения исследования, включенного в исследование;</p> <p>1.2.3) фамилия, имя и адрес руководителя исследования;</p> <p>1.2.4) фамилия, имя и адрес ответственного исследователя(ей) и фазы/фаз исследования, делегированные ему(им) руководителем исследования, за которые отвечает ответственный исследователь;</p> <p>1.3) даты:</p> <p>1.3.1) дата утверждения плана исследования подписью руководителя исследования. Дата утверждения плана исследования подписью руководства исследовательского учреждения и спонсора, если такое требование предусмотрено законодательством Грузии или законодательством страны, в которой проводится исследование;</p> <p>1.3.2) предполагаемые даты начала и окончания эксперимента;</p> <p>1.4) методы исследования:</p> <p>Ссылки на соответствующие руководства Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) или другие руководства и методики, которые будут использованы в исследовании;</p> <p>1.5) другие вопросы (если применимо):</p> <p>1.5.1) обоснование выбора тест-системы;</p> <p>1.5.2) описание характеристик тест-системы, таких как: вид, штамм, субштамм, источник приобретения, количество, диапазоны массы тела, пол, возраст и другая необходимая</p>	<p>(c) Name and address of the study director</p> <p>(d) Name and address of the principal investigator(s), and the phase(s) of the study delegated by the study director and under the responsibility of the principal investigator(s).</p> <p>3. Dates</p> <p>(a) The date of approval of the study plan by signature of the study director. The date of approval of the study plan by signature of the test facility management and sponsor if required by national regulation or legislation in the country where the study is being performed.</p> <p>(b) The proposed experimental starting and completion dates.</p> <p>4. Test methods</p> <p>Reference to the OECD test guideline or other test guideline or method to be used.</p> <p>5. Issues (where applicable)</p> <p>(a) The justification for selection of the test system</p> <p>(b) Characterisation of the test system, such as the species, strain, substrain, source of supply, number, body weight range, sex, age and other pertinent information</p> <p>(c) The method of administration and the reason for its choice</p>
---	--

<p>информация;</p> <p>1.5.3) способ введения и обоснование его выбора;</p> <p>1.5.4) уровни доз и/или концентраций, частота и продолжительность введения/применения;</p> <p>1.5.5) детальная информация о плане эксперимента, включая описание: процедуры исследования в хронологическом порядке, всех используемых методов, материалов и условий, видов и частоты анализов, измерений, наблюдений и проверок, которые должны проводиться, а также используемых статистических методов обработки данных (если таковые имеются);</p> <p>1.5.6) регистрация данных (записи)</p> <p>Перечень всех данных, подлежащих сбору.</p>	<p>(d) The dose levels and/or concentration(s), frequency, and duration of administration/application;</p> <p>(e) Detailed information on the experimental design, including a description of the chronological procedure of the study, all methods, materials and conditions, type and frequency of analysis, measurements, observations and examinations to be performed, and statistical methods to be used (if any).</p> <p>6. Records</p> <p>A list of records to be retained.</p>
<p>Статья 24. Проведение доклинического исследования</p> <p>1. Каждому исследованию должен быть присвоен уникальный идентификационный номер (код). На все образцы, имеющие отношение к данному исследованию, также должен быть нанесен этот код. Пробы, отобранные в ходе исследования, должны быть маркированы для подтверждения их происхождения. Такая идентификация должна позволять отслеживать соответствующие пробы и исследование.</p> <p>2. Исследование должно быть проведено в соответствии с планом исследования.</p>	<p>8.3. Conduct of the study</p> <p>1. A unique identification should be given to each study. All items concerning this study should carry this identification. Specimens from the study should be identified to confirm their origin. Such identification should enable traceability, as appropriate for the specimen and study.</p> <p>2. The study should be conducted in accordance with the study plan.</p>

<p>3. Все данные, полученные в ходе исследования, должны незамедлительно, быстро, точно и разборчиво регистрироваться лицом, получающим эти данные. Эти записи должны быть подписаны (или указаны инициалы лица) и датированы.</p> <p>4. Любое изменение в первичных данных должно быть выполнено таким образом, чтобы не были потеряны предыдущие данные; должна быть указана причина внесения изменения, дата и подпись (или инициалы) лица, внесшего изменение.</p> <p>5. Данные, сформированные путем прямого ввода в компьютер, должны быть идентифицированы во время их ввода ответственным за эту процедуру лицом(ами). Компьютеризированные системы должны обеспечивать сохранение полных аудиторских отчетов о проводимых операциях, чтобы показать все изменения в данных, не скрывая первичные данные. Должна быть предусмотрена возможность проследить, кто именно внес изменения в данные, с использованием, например, синхронизированных и датированных (электронных) подписей. Должны быть приведены причины внесения изменений.</p>	<p>3. All data generated during the conduct of the study should be recorded directly, promptly, accurately, and legibly by the individual entering the data. These entries should be signed or initialled and dated.</p> <p>4. Any change in the raw data should be made so as not to obscure the previous entry, should indicate the reason for change and should be dated and signed or initialled by the individual making the change.</p> <p>5. Data generated as a direct computer input should be identified at the time of data input by the individual(s) responsible for direct data entries. Computerised system design should always provide for the retention of full audit trails to show all changes to the data without obscuring the original data. It should be possible to associate all changes to data with the persons having made those changes, for example, by use of timed and dated (electronic) signatures. Reason for changes should be given.</p>
<p>Глава 9. Отчет о результатах исследования</p>	<p>9. Reporting of study results</p>
<p>Статья 25. Общие положения</p>	<p>9.1. General</p>

<p>1. По окончании каждого исследования должен быть подготовлен заключительный отчет. В случае краткосрочных исследований в заключительный отчет может быть включена расширенная информация (приложение), касающаяся краткосрочного исследования.</p> <p>2. Отчеты ответственных исследователей или ученых, участвующих в исследовании, должны быть ими подписаны и датированы.</p> <p>3. Заключительный отчет должен быть подписан и датирован руководителем исследования, который принимает на себя ответственность за достоверность данных, приведенных в отчете. В заключительном отчете также должна быть приведена степень соответствия исследования данным Правилам GLP.</p> <p>4. Исправления и дополнения к заключительному отчету должны быть представлены в форме поправок. В поправках должны быть четко указаны причины внесения исправлений или дополнений. Поправки должны быть подписаны и датированы руководителем исследования.</p> <p>5. Переформатирование заключительного отчета с целью приведения в соответствие с требованиями Агентства и/или компетентного органа по лекарственным средствам другой страны к подаче отчета не считается действием по внесению исправлений, дополнений или поправок в заключительный</p>	<p>1. A final report should be prepared for each study. In the case of short-term studies, a standardised final report accompanied by a study specific extension may be prepared.</p> <p>2. Reports of principal investigators or scientists involved in the study should be signed and dated by them.</p> <p>3. The final report should be signed and dated by the study director to indicate acceptance of responsibility for the validity of the data. The extent of compliance with these principles of good laboratory practice should be indicated.</p> <p>4. Corrections and additions to a final report should be in the form of amendments. Amendments should clearly specify the reason for the corrections or additions and should be signed and dated by the study director.</p> <p>5. Reformatting of the final report to comply with the submission requirements of a national registration or regulatory authority does not constitute a correction, addition or amendment to the final report.</p>
---	--

отчет.	
<p>Статья 26. Содержание заключительного отчета</p> <p>1. Заключительный отчет должен содержать, как минимум, следующую информацию:</p> <p>1.1) информацию, идентифицирующую исследование, объект исследования и референс-образец (контрольный образец):</p> <p>1.1.1) описательное название исследования;</p> <p>1.1.2) идентификация объекта исследования посредством кода или названия (по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), номер CAS, биологические параметры и т.п.);</p> <p>1.1.3) идентификация референс-образца (контрольного образца) по названию;</p> <p>1.1.4) описание характеристик объекта исследования, включая чистоту, стабильность и гомогенность;</p> <p>1.2) информацию о спонсоре и исследовательском учреждении:</p> <p>1.2.1) наименование и адрес спонсора;</p> <p>1.2.2) наименование и адрес каждого исследовательского учреждения и участка проведения исследования, включенного в исследование;</p> <p>1.2.3) фамилия, имя и адрес руководителя исследования;</p> <p>1.2.4) фамилия, имя и адрес ответственного исследователя(ей) и фазы/фаз исследования, делегированные</p>	<p>9.2. Content of the final report</p> <p>The final report should include, but not be limited to, the following information:</p> <p>1. Identification of the study, the test item and reference item</p> <p>(a) A descriptive title</p> <p>(b) Identification of the test item by code or name (IUPAC, CAS number, biological parameters, etc.)</p> <p>(c) Identification of the reference item by name</p> <p>(d) Characterisation of the test item including purity, stability and homogeneity.</p> <p>2. Information concerning the sponsor and the test facility</p> <p>(a) Name and address of the sponsor</p> <p>(b) Name and address of any test facilities and test sites involved</p> <p>(c) Name and address of the study director</p> <p>(d) Name and address of the principal investigator(s) and the phase(s) of the study delegated, if applicable</p> <p>(e) Name and address of scientists having contributed reports to the final report.</p> <p>3. Dates</p>

<p>ему(им) (если применимо);</p> <p>1.2.5) фамилия, имя и адрес ученых, отчеты которых включены в заключительный отчет;</p> <p>1.3) даты:</p> <p>даты начала и окончания эксперимента;</p> <p>1.4) заключение программы обеспечения качества:</p> <p>Заключение программы обеспечения качества с перечислением типов проведенных проверок и дат их проведения, включая инспектируемые фазы, а также даты предоставления результатов проверок руководству и руководителю исследования, а также, если применимо ответственному(ым) исследователю(ям). Это заключение также необходимо для подтверждения того, что в заключительном отчете отображены первичные данные исследования;</p> <p>1.5) описание материалов и методов исследования:</p> <p>1.5.1) описание использованных методов и материалов;</p> <p>1.5.2) ссылки на соответствующие руководства Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) или другие руководства и методики;</p> <p>1.6) результаты исследования:</p> <p>1.6.1) резюме результатов исследования;</p> <p>1.6.2) вся информация и данные, необходимые согласно плану исследования;</p> <p>1.6.3) представление результатов исследования, включая вычисления и определение статистической значимости;</p> <p>1.6.4) оценка и обсуждение результатов исследования, и, при необходимости, заключений;</p>	<p>Experimental starting and completion dates.</p> <p>4. Statement</p> <p>A quality assurance programme statement listing the types of inspections made and their dates, including the phase(s) inspected, and the dates any inspection results were reported to management and to the study director and principal investigator(s), if applicable. This statement would also serve to confirm that the final report reflects the raw data.</p> <p>5. Description of materials and test methods</p> <p>(a) Description of methods and materials used</p> <p>(b) Reference to OECD test guideline or other test guideline or method.</p> <p>6. Results</p> <p>(a) A summary of results</p> <p>(b) All information and data required by the study plan</p> <p>(c) A presentation of the results, including calculations and determinations of statistical significance</p> <p>(d) An evaluation and discussion of the results and, where appropriate, conclusions.</p> <p>7. Storage</p>
--	--

<p>1.7) хранение: место, где должны храниться план исследования, образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), пробы, первичные данные и заключительный отчет исследования.</p>	<p>The location(s) where the study plan, samples of test and reference items, specimens, raw data and the final report are to be stored.</p>
<p>Глава 10. Хранение и обеспечение целостности записей и материалов</p>	<p>10. Storage and retention of records and materials</p>
<p>Статья 27. Положения, касающиеся хранения и обеспечения целостности записей и материалов</p> <p>1. В течение срока, установленного Агентством и/или компетентными органами других стран, в архиве должно храниться следующее:</p> <p>1.1) план исследования, первичные данные, образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца), пробы и заключительный отчет каждого исследования;</p> <p>1.2) записи всех проверок, выполненных в рамках программы обеспечения качества, а также основные планы-графики;</p> <p>1.3) записи о квалификации, обучении, опыте работы и должностные инструкции персонала;</p> <p>1.4) записи и отчеты об обслуживании и калибровке оборудования;</p> <p>1.5) документы по валидации компьютеризированных систем;</p>	<p>10.1. The following should be retained in the archives for the period specified by the appropriate authorities:</p> <p>(a) the study plan, raw data, samples of test and reference items, specimens, and the final report of each study;</p> <p>(b) records of all inspections performed by the quality assurance programme, as well as master schedules;</p> <p>(c) records of qualifications, training, experience and job descriptions of personnel;</p> <p>(d) records and reports of the maintenance and calibration of apparatus;</p> <p>(e) validation documentation for computerised systems;</p> <p>(f) the historical file of all standard operating procedures;</p> <p>(g) environmental monitoring records.</p>

<p>1.6) исторические файлы всех стандартных операционных процедур;</p> <p>1.7) записи мониторинга параметров окружающей среды.</p> <p>2. В случае отсутствия требований к сроку хранения записей и материалов исследования, должно быть задокументировано окончательное место их нахождения. Уничтожение образцов объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) и проб по какой-либо причине до истечения требуемого срока их хранения должно быть обосновано и документировано. Образцы объекта исследования и референс-образца (контрольного образца) и пробы должны храниться до тех пор, пока их качество позволяет проводить их оценку.</p> <p>3. Материалы, хранящиеся в архивах, должны иметь свои индексы для облегчения их упорядоченного хранения и поиска.</p> <p>4. Доступ к архивам может иметь только персонал, уполномоченный на это руководством. Движение материала в архиве должно быть надлежащим образом документировано.</p> <p>5. Если исследовательское учреждение или архив, с которым подписан контракт, прекращают свое существование и не имеют правопреемника, архивные материалы должны быть переданы в архив спонсора(ов) исследования(й).</p>	<p>In the absence of a required retention period, the final disposition of any study materials should be documented. When samples of test and reference items and specimens are disposed of before the expiry of the required retention period for any reason, this should be justified and documented. Samples of test and reference items and specimens should be retained only as long as the quality of the preparation permits evaluation.</p> <p>10.2. Material retained in the archives should be indexed so as to facilitate orderly storage and retrieval.</p> <p>10.3. Only personnel authorised by management should have access to the archives. Movement of material in and out of the archives should be properly recorded.</p> <p>10.4. If a test facility or an archive contracting facility goes out of business and has no legal successor, the archive should be transferred to the archives of the sponsor(s) of the study(s).</p>
---	--

Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении разрешительных условий осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств»

На исполнение Закона Грузии «О лекарственных средствах»:

Статья 1

Утвердить разрешительные условия осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (далее – разрешительные условия), которые прилагаются.

Статья 2

Установить, что со дня вступления в силу Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных разрешительных условий:

юридические и/или физические лица, осуществляющие оптовую реализацию фармацевтических продуктов до вступления в силу Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных разрешительных условий на основании уведомления о своей деятельности Агентства, должны получить разрешение на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств согласно требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных разрешительных условий;

соискатели, желающие получить разрешение на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств впервые, должны получить соответствующее разрешение в порядке, установленном Законом Грузии «О лекарственных средствах» и данными разрешительными условиями.

Статья 3

С целью создания условий для получения разрешений по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств:

а) лицам, указанным в абзаце 2 статьи 2 данного постановления, со дня вступления в силу данных Разрешительных условий и до 1 апреля 2018 года подать в Агентство заявки на получение разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств согласно требованиям данных разрешительных условий;

б) Агентству, на основании заявок, поданных согласно пункта а) данной статьи, в течение месяца составить план-график мероприятий по их рассмотрению на протяжении 2018-2019 года и принятию соответствующего решения.

Статья 5

Установить, что решение о выдаче разрешения или об отказе в выдаче разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств в отношении лиц, подавших такие заявки согласно пункту а) статьи 3 данного

постановления, принимается Агентством в срок не позднее 20 (двадцати) рабочих дней, который исчисляется с даты начала рассмотрения указанных заявок согласно составленного Агентством плана-графика мероприятий.

Статья 6

Лица, указанные пункте а) статьи 3 данного постановления и подавшие до 1 апреля 2018 года в Агентство заявки на получение разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств согласно данных разрешительных условий, имеют право продолжать осуществлять свою деятельность до принятия Агентством соответствующего решения согласно утвержденного им плана графика-мероприятий.

Основанием для продолжения осуществления указанными лицами оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, являются заявки, поданные в Агентство до 1 апреля 2018 года.

Статья 7

Лица, указанные пункте а) статьи 3 данного постановления, освобождаются от уплаты разрешительного сбора в случае подачи ими заявки на получение разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств до 1 апреля 2018 года.

Статья 8

Данное постановление вступает в силу с 1 января 2018 года, за исключением части 18 статьи 1, подпункта h) части 1 статьи 15 данных разрешительных условий, касающихся ограничений, связанных с получением разрешений на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, которые вступают в силу с 1 января 2021 года.

УТВЕРЖДЕНО

постановлением Правительства
Грузии

от _____ 20__ г. № _____

**Разрешительные условия
осуществления деятельности по оптовой
реализации (дистрибуции) лекарственных средств**

Раздел I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Общие положения о деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств

4. Деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств в Грузии должна осуществляться в соответствии с данными разрешительными условиями осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (далее – Разрешительные условия).

5. Данные Разрешительные условия разработаны в соответствии с:

Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях»;

Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах»;

правилами надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP), утвержденными постановлением Правительства Грузии от _____ 2015 г. № _____, и гармонизированными с соответствующими правилами Европейского Союза (Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01));

правилами надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API), утвержденными постановлением Правительства Грузии от _____ 2015 г. № _____, и гармонизированными с соответствующими правилами Европейского Союза (Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01));

с учетом положений законодательства Европейского Союза, рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Международной конвенции по фармацевтическим инспекциям (PIC\S) в сфере регулирования обращения лекарственных средств;

другими нормативно-правовыми актами Грузии.

6. Данные Разрешительные условия устанавливают порядок получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, квалификационные, организационные требования, требования к материально-технической базе и другие требования для

осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

7. Действие данных Разрешительных условий распространяется на всех юридических лиц независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности и индивидуальных предпринимателей, зарегистрированных в установленном законодательством Грузии порядке, которые осуществляют деятельность, связанную с оптовой реализацией (дистрибуцией) лекарственных средств (далее – субъекты).

8. Оптовая реализация (дистрибуция) нерасфасованных лекарственных средств (нерасфасованная продукция, продукция в форме in bulk) и/или действующих веществ (активные фармацевтические ингредиенты, АФИ, API, активные субстанции) на территории Грузии осуществляется субъектами на основании разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, которое выдается Агентством в порядке, установленном разделом II данных Разрешительных условий.

Приостановка и аннулирование разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств субъекта, осуществляющего деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, осуществляется в порядке, установленном в разделе III данных Разрешительных условий.

Субъект, осуществляющий деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, должен соответствовать требованиям разделов IV, V данных Разрешительных условий, установленным для лекарственных средств.

9. Оптовой реализации (дистрибуции) на территории Грузии подлежат только зарегистрированные лекарственные средства, на которые Агентством выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

7. Оптовая реализация (дистрибуция) незарегистрированных лекарственных средств разрешается, если они ввезены на территорию Грузии во время стихийных бедствий, катастроф, эпидемических заболеваний с разрешения Агентства, выданного в порядке, установленном законодательством Грузии.

8. Импорт лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на территорию Грузии осуществляется субъектами при наличии у них разрешения на производство лекарственных средств в части импорта.

9. Владелец разрешения на производство лекарственных средств имеет право осуществлять деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) только производимых им лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ на основании имеющегося у него разрешения на производство лекарственных средств и для этого не требуется получение разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств и действующих веществ.

10. Владелец разрешение на производство лекарственных средств в части импорта имеет право осуществлять деятельность по оптовой реализации

(дистрибуции) только импортируемых им лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, и для этого не требуется получение разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств и действующих веществ.

11. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, осуществляющий производство лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ по контракту для третьих лиц, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств и действующих веществ.

12. Переупаковка и перемаркировка лекарственных средств осуществляется субъектами при наличии разрешения на производство лекарственных средств, которое выдается в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах» и разрешительными условиями осуществления деятельности по производству лекарственных средств.

Владелец разрешения на производство лекарственных средств (в том числе в части импорта), осуществляющий переупаковку и/или перемаркировку лекарственных средств для третьих лиц по контракту, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств.

К переупаковке и перемаркировке не относится осуществление деятельности по упаковке лекарственных средств в групповую и/или транспортную упаковки и маркировку таких упаковок.

13. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется субъектами в соответствии с требованиями Законов Грузии «О лекарственных средствах», «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», данных Разрешительных условий и других нормативно-правовых актов Грузии.

14. Регулирование и контроль деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств осуществляется Агентством путем выдачи субъектам разрешений на этот вид деятельности, государственного контроля над соблюдением владельцами разрешений данных Разрешительных условий, а также осуществления других процедур в соответствии с законодательством Грузии и данными Разрешительными условиями.

15. Субъект, который осуществляет деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, должен иметь разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по каждому адресу места осуществления такой деятельности.

16. Субъект не может передавать разрешение на дистрибуцию лекарственных средств другому юридическому или физическому лицу для осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

17. Запрещается оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств: незарегистрированных лекарственных средств, на которые Агентством не выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах», за исключением случаев, предусмотренных частью 7 статьи 1 данных Разрешительных условий;

без разрешения ответственного лица (RP);
некачественных лекарственных средств, что подтверждено результатами контроля качества;
фальсифицированных лекарственных средств;
лекарственных средств с истекшим сроком годности;
лекарственных средств, запрещенных Агентством к реализации или реализации которых была приостановлена Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

18. Деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств осуществляется с учетом ограничений, предусмотренных статьей 34 Закона Грузии «О лекарственных средствах», устанавливающих, что:

а) владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств может осуществлять деятельность только по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств и не может параллельно быть импортером, владельцем разрешения на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств.

б) юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, не может включать:

акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на производство, розничную реализацию лекарственных средств и/или осуществление медицинской деятельности;

акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

с) владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на производство и/или розничную реализацию лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

Ограничения, установленные данной частью данной статьи данных Разрешительных условий не распространяются на юридических лиц публичного права и лиц, сотрудничающих в рамках государственно-частного партнерства.

Статья 2. Термины и сокращения

5. Термины, используемые в данных Разрешительных условиях, имеют следующее значение:

карантин – временный статус лекарственных средств, действующих веществ или упаковочных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств, изолированных физически или другими эффективным способом, которые находятся в ожидании решения о дальнейшем обращении с ними (например, об их выпуске или отказе);

зона карантина (зона карантинного хранения лекарственных средств) – зона, изолированная физически или иным эффективным способом, соответствующим образом идентифицированная и предназначена для временного размещения лекарственных средств, исходных веществ или упаковочных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств после их приемки или других случаях присвоения статуса карантина до принятия решения о дальнейшем обращении с ними (например, возможности их дальнейшей реализации, возврате, признания некачественными). Любая система, заменяющая физическую изоляцию продукции при карантинном хранении, должна обеспечивать адекватную защиту (например, можно использовать компьютеризированную систему, при условии, что она признана надежной в ограничении доступа);

медицинский газ – любой газ или смесь газов, которые определены как лекарственное средство;

обязанности по обслуживанию населения (*public service obligation*) – обязанности дистрибуторов по обеспечению наличия необходимого ассортимента лекарственных средств для удовлетворения потребностей населения Грузии и поставке необходимого количества лекарственных средств в течение короткого промежутка времени в любое из мест территории Грузии;

некачественное лекарственное средство – лекарственное средство, качество которого не соответствует требованиям спецификации и регистрационного досье. К некачественным лекарственным средствам также относятся лекарственные средства с истекшим сроком годности, лекарственные средства, подвергшиеся механическому, химическому, физическому, биологическому или иному воздействию, которые делают невозможным их дальнейшее применение;

потребительская упаковка – упаковка (первичная или вторичная), в которой лекарственное средство доходит до конечного потребителя, является неотъемлемой частью лекарственного средства и включена в его стоимость;

риск потери качества лекарственного средства при дистрибуции – допущение дистрибутором воздействия на лекарственное средство

неблагоприятных факторов при хранении, транспортировке и других процедурах, связанных с обращением лекарственного средства во время его оптовой реализации (дистрибуции), которые потенциально могут привести к потере качества лекарственного средства;

транспортная упаковка (*транспортная тара*) – упаковка, в которую помещают продукцию в потребительской или в групповой упаковке с целью ее транспортировки, и которая составляет, как правило, отдельную транспортную единицу (например, контейнеры, паллеты и др.);

фармацевтический склад – подразделение субъекта, представляющего из себя комплекс помещений, оснащений и оборудования, предназначенный и используемый для приемки, хранения, отгрузки (отпуска, поставки) оптовых партий лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств) и действующих веществ и других товаров аптечного ассортимента;

товары аптечного ассортимента - товары, сопутствующие лекарственным средствам, используемые при профилактике, лечении заболеваний, для облегчения состояния человека, ухода за телом. К таким товарам, например, относятся: косметические средства, санитарно-гигиенические средства, стоматологические средства, соки, минеральные воды, диетическое и детское питание, специальные диетические добавки (биологически активные добавки), предметы ухода за новорожденными и детьми, медицинские изделия, оптика и другие подобные товары.

6. Термины «Агентство», «дистрибутор», «Министерство», «оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств», «отзыв лекарственного средства из обращения», «правила надлежащей дистрибуции (GDP)» и другие термины, приведенные в данных Разрешительных условиях, толкуются в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

7. В данных Разрешительных условиях используются следующие сокращения:

API – Active Pharmaceutical Ingredient (активный фармацевтический ингредиент),

GDP – Good Distribution Practice (правила надлежащей дистрибуции),

GDP API – Good Distribution Practice Active Pharmaceutical Ingredients (правила надлежащей дистрибуции действующих веществ / активных фармацевтических ингредиентов / субстанций),

RP – Responsible Person (ответственное лицо).

Раздел II. ПОРЯДОК ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ОПТОВОЙ РЕАЛИЗАЦИИ (ДИСТРИБУЦИИ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 3. Заявка на получение разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств и ее подача соискателем

9. Для получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (далее – разрешение на дистрибуцию лекарственных средств) соискатель или его законный представитель подает в Агентство заявку по форме, приведенной в приложении 1 к данным Разрешительным условиям.

10. Заявка подается соискателем по каждому адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

11. К заявке прилагаются следующие документы:

а) для соискателя – индивидуального предпринимателя - заверенная соискателем копия выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц;

для соискателей – юридического лица частного права – заверенные соискателем копия выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц и копия учредительных документов (устав юридического лица частного права);

для соискателя – юридического лица публичного права – заверенные соискателем копии учредительных документов (положение, устав юридического лица публичного права);

б) перечень групп лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, оптовую реализацию (дистрибуцию) которых намерен осуществлять соискатель – по форме, приведенной в приложении 2 к данным Разрешительным условиям;

с) информация об ответственном лице / ответственных лицах (RP) – по форме, приведенной в приложении 3 к данным Разрешительным условиям;

д) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств, к которым прилагается поэтажный план здания (или его части), используемого соискателем по адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада) - по форме, приведенной в приложении 4 к данным Разрешительным условиям;

е) заверенные соискателем копии документов, удостоверяющие его право пользования материально-технической базой по адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

ф) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

12. За выдачу разрешения на дистрибуцию лекарственных средств соискатель уплачивает сбор в размерах и порядке, установленных Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах».

13. Заявка на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и прилагаемые к ней документы принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается соискателю с отметкой

о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего их.

Все представленные соискателем документы формируются в отдельное разрешительное дело. Разрешительное дело ведется в порядке, который утверждается приказом председателя Агентства.

Заявка на получение разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств и прилагаемые к ней документы могут быть поданы соискателем в электронном виде.

Инструкции и руководства о порядке подачи соискателем заявки на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств и прилагаемых к ней документов утверждаются председателем Агентства. Такие инструкции и руководства в обязательном порядке должны находиться в публичном доступе для соискателей на официальном веб-сайте Агентства.

14. Заявка на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов подлежат рассмотрению Агентством с целью установления соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств.

Статья 4. Рассмотрение заявки

6. Заявка на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов рассматриваются Агентством на предмет соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах.

7. Проверка Агентством соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах, включает в себя:

а) проведение экспертной оценки заявки и поданного комплекта документов в порядке, установленном статьей 6 данных Разрешительных условий;

б) проведение проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада) в порядке, установленном статьей 7 данных Разрешительных условий.

8. По результатам рассмотрения заявки и прилагаемого к ней комплекта документов на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств Агентство может принять одно из следующих мотивированных решений:

а) оставить заявку на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств без рассмотрения;

б) выдать разрешение на дистрибуцию лекарственных средств;

с) отказать в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

9. Агентство принимает решение о выдаче разрешения или о мотивированном отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных

средств в срок не позднее 20 (двадцати) рабочих дней с даты принятия заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств. Если решение о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств не будет принято Агентством в указанный срок, разрешение на дистрибуцию лекарственных средств считается выданным.

Срок, необходимый для предоставления соискателем дополнительной информации по запросу Агентства согласно части 2 статьи 6 и/или части 10 статьи 10 данных Разрешительных условий, не входит в срок, установленный абзацем первым данной части данной статьи.

Статья 5. Принятие решения оставить заявку без рассмотрения

1. Агентство принимает решение оставить заявку на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств без рассмотрения в таких случаях:

- а) заявка подана (подписана) лицом, которое не имеет на это полномочий;
- б) комплект документов на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям.

Комплект документов на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств считается таким, что не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям, если документы поданы не в полном объеме и/или оформлены с нарушением требований данных Разрешительных условий;

- в) соискатель обратился за получением разрешения на дистрибуцию лекарственных средств раньше чем через один год от даты принятия Агентством решения об аннулировании предыдущего разрешения на основании части 16 статьи 33 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

2. Решение оставить заявку на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств без рассмотрения принимается Агентством в срок не более 10 (десяти) рабочих дней со дня принятия заявки, о чем соискатель должен быть проинформирован в письменной форме с указанием причин в течение 5 (пяти) рабочих дней со дня принятия такого решения.

3. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения оставить заявку на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств без рассмотрения, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 6. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов

1. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов, подаваемых соискателем для получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, осуществляется Агентством в порядке и в сроки, установленные данными Разрешительными условиями.

2. Во время проведения экспертной оценки заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и прилагаемого к ней комплекта документов Агентство:

а) оценивает соответствие данных в заявке и данных в документах, прилагаемых к ней;

б) проверяет документальное соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий.

При необходимости Агентство может однократно потребовать от соискателя предоставления дополнительной информации о материально-технической базе и о квалификации ответственного лица/лиц (RP). В этом случае отсчет времени на рассмотрение заявки и принятия Агентством решения по ней приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

3. Если соискатель в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему запроса Агентства не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение оставить заявку без рассмотрения на основании несоответствия поданного комплекта документов требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям.

4. По результатам проведенной экспертной оценки Агентство принимает одно из следующих решений:

а) отказать в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств;

б) провести проверку (инспекцию) по месту осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада).

5. Агентство принимает решение об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, если по результатам экспертной оценки установлено, что:

а) поданные соискателем заявка и документы, прилагаемые к ней, не соответствуют требованиям данных Разрешительных условий;

б) соискатель не соответствует требованиям данных Разрешительных условий;

в) соискатель лишен права на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств на основании вступившего в силу обвинительного приговора суда.

6. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

7. Если по результатам экспертной оценки не установлено основания для отказа в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, предусмотренные частью 5 данной статьи, Агентство принимает решение о проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада).

Статья 7. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям

1. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям, в том числе правилам надлежащей дистрибуции (GDP) и/или правилам надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API), проводится Агентством по адресу места осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада) в установленном законодательством Грузии порядке.

О проведении такой проверки (инспекции) Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения, но не позже чем за 1 (один) рабочий день до начала ее проведения.

2. Во время проведения проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада):

а) осуществляется проверка оригиналов документов, копии которых подавались соискателем вместе с заявкой на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств;

б) устанавливается достоверность данных в заявке и документах, поданных соискателем для получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, путем сравнения их с фактическими данными по адресу места осуществления соискателем деятельности по дистрибуции лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада);

с) оценивается соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий по адресу места осуществления соискателем деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

3. Результаты проверки (инспекции) оформляются в виде акта проверки (инспекции), в порядке и по форме, установленным законодательством Грузии.

Акт проверки (инспекции) составляется в двух экземплярах, один из которых передается соискателю.

4. В случае если соискатель не допускает лиц, осуществляющих проверку (инспекцию) к ее проведению, или не дает возможности таким лицам ознакомиться с вопросами, которые являются предметом проверки (инспекции), лицами,

осуществляющими проверку/инспекцию составляется акт об отказе в проведении проверки (инспекции), что является основанием для последующего отказа Агентства в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

5. По результатам проверки (инспекции) в акте проверки (инспекции) должно быть отражено:

а) наличие или отсутствие расхождений в данных, изложенных в заявке и/или в документах, подаваемых соискателем для получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по адресу места осуществления деятельности (достоверность данных);

б) наличие или отсутствие критических несоответствий данным Разрешительным условиям;

с) рекомендации и выводы.

6. Результаты проверки (инспекции) должны быть отражены для каждой из групп лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, дистрибуцию которых намерен осуществлять соискатель.

7. Информация о проверке (ах) (инспекции (ях)) оформляется как приложение к разрешению на дистрибуцию лекарственных средств по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям, и подлежит актуализации в порядке, установленном статьей 11 данных Разрешительных условий.

Статья 8. Решение Агентства по результатам экспертной оценки и проверки (инспекции)

1. С целью обеспечения объективности и непредвзятости в принятии решения Агентством о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств результаты экспертной оценки и проверки (инспекции) подлежат рассмотрению на комиссии по вопросам выдачи разрешений (далее – Комиссия), которая создается при Агентстве. Состав и положение о Комиссии утверждаются приказом председателя Агентства.

К компетенции Комиссии относятся так же рассмотрение вопросов о приостановке действия или аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, рассмотрение результатов плановых и внеплановых проверок (инспекций) дистрибуторов лекарственных средств.

При формировании Комиссии в ее состав должны быть включены представители (специалисты) экспертных организаций, учебных учреждений, профессиональных ассоциаций, общественных организаций, деятельность которых связана со сферой обращения лекарственных средств, а так же отдельные специалисты (эксперты) в этой сфере (как резиденты, так и нерезиденты Грузии).

2. По итогам рассмотрения результатов экспертной оценки и проверки (инспекции) Комиссия может рекомендовать Агентству:

а) выдать соискателю разрешение дистрибуцию лекарственных средств;

б) отказать соискателю в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

3. Рекомендации Комиссии могут быть разными для разных групп лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и/или действующих веществ, дистрибуцию которых намерен осуществлять соискатель.

4. Рекомендации Комиссии являются основанием для принятия Агентством решения о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

5. Основаниями для отказа Агентством в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, за исключением оснований, указанных в части 5 статьи 6 данных Разрешительных условий, может быть одна или несколько из следующих причин:

а) выявлены недостоверные данные в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения при экспертной оценке поданного комплекта документов;

б) при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (по местонахождению фармацевтического склада соискателя) установлены критические несоответствия данным Разрешительным условиям;

с) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе соискателя в ее проведении.

6. О принятом решении о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты его принятия.

О выдаче разрешения Агентство в течение 5 (пяти) рабочих дней публикует соответствующую информацию на своем сайте.

7. В случае принятия решения об отказе в выдаче разрешения на дистрибуцию лекарственных средств соискатель может повторно подать в Агентство новую заявку на получение такого разрешения после устранения причин, которые стали основанием для отказа в выдаче разрешения, но не ранее чем через месяц после принятия такого решения.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 9. Оформление разрешения на дистрибуцию

2. Разрешение на дистрибуцию лекарственных средств оформляется Агентством в течение 3 (трех) рабочих дней с даты принятия решения о выдаче разрешения.

3. Разрешение на дистрибуцию лекарственных средств оформляется в виде разрешительного свидетельства по форме, приведенной в приложении 6 к данным Разрешительным условиям, которое подписывается председателем Агентства или уполномоченным им заместителем председателя Агентства и заверяется печатью Агентства.

Бланк разрешительного свидетельства должен соответствовать требованиям, установленным законодательством Грузии.

4. К разрешению на дистрибуцию лекарственных средств Агентством оформляются следующие приложения, которые являются его неотъемлемой частью:

- а) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (RP) – по форме, приведенной в приложении 7 к данным Разрешительным условиям;
- б) перечень групп лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ, дистрибуция которых разрешается – по форме, приведенной в приложении 8 к данным Разрешительным условиям;
- с) информация о проверках (инспекциях) дистрибутора – по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям.

5. Разрешение на дистрибуцию лекарственных средств выдается на неограниченный срок.

6. Выдача разрешения на дистрибуцию лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

7. Информация о разрешении на дистрибуцию лекарственных средств и его владельце вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на дистрибуцию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения, который ведется Агентством в соответствии с требованиями Законов Грузии «О лицензиях и разрешениях» и «О лекарственных средствах». Порядок и форма ведения ведомственного реестра разрешений на дистрибуцию лекарственных средств утверждаются председателем Агентства.

Статья 10. Внесение изменений в разрешение на дистрибуцию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств обязан информировать Агентство обо всех изменениях данных, содержащихся в заявке и/или в документах, которые подавались вместе с заявкой на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств (далее – изменения).

2. Изменения, указанные в части 1 данной статьи, могут быть:

а) планируемые изменения – изменения, которые планируются дистрибутором по собственной инициативе или на основании изменений требований законодательства Грузии;

б) внеплановые изменения – изменения, которые возникают непредвиденно и независимо от дистрибутора.

3. С целью выполнения требований, указанных в части 1 данной статьи, владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств подает в Агентство уведомление об изменениях по форме, приведенной в

приложении 11 к данным Разрешительным условиям, и документы, подтверждающие обоснованность таких изменений:

а) в случае планируемых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы дистрибутором в Агентство до начала реализации изменений;

б) в случае внеплановых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы дистрибутором в Агентство в течение не более 10 рабочих дней со дня возникновения изменений.

4. Планируемые изменения могут быть реализованы дистрибутором только после решения Агентства о принятии заявленных владельцем разрешения изменений.

5. В случае планируемого закрытия фармацевтического склада, в том числе временного закрытия для проведения ремонтных работ, технического переоборудования или иных работ (на период более чем одна неделя), владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств должен в срок не менее чем за 5 (пять) дней письменно известить Агентство и информировать своих поставщиков и потребителей о дате и периоде закрытия фармацевтического склада.

6. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения на дистрибуцию лекарственных средств или его законному представителю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

7. Все представленные владельцем разрешения документы вносятся в разрешительное дело.

8. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, подлежат рассмотрению Агентством в следующем порядке:

а) изменения формального характера – в течение не более 10 рабочих дней с даты принятия Агентством уведомления об изменениях от владельца разрешения;

б) изменения неформального характера – в сроки, установленные данными Разрешительными условиями для рассмотрения заявки на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

9. Если в сроки, указанные в части 8 данной статьи, Агентство не принимает решения в отношении заявленных владельцем разрешения изменений, то такие изменения считаются принятыми Агентством.

10. При необходимости Агентство может однократно потребовать от дистрибутора предоставления дополнительной информации, подтверждающей обоснованность и допустимость принятия изменений. В этом случае отсчет времени на рассмотрение уведомления и принятия решения приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

Если дистрибутор в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему запроса не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение отказать дистрибутору.

11. К изменениям формального характера относятся:

а) изменение наименования владельца разрешения – наименование юридического лица или фамилии, имени, отчества индивидуального предпринимателя;

б) изменение адреса владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, к которому относятся:

изменение юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение названия юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение адреса места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождения фармацевтического склада)

с) другие аналогичные изменения (например, смена руководителя, изменение названий).

12. К изменениям неформального характера относятся:

а) смена ответственного лица (RP);

б) расширение деятельности, связанной с оптовой реализацией (дистрибуцией) лекарственных средств – изменение групп лекарственных средств, дистрибуцию которых намерен осуществлять владелец разрешения;

с) другие изменения, которые потенциально могут нести риск потери качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции) в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения изменений.

13. В ходе проведения рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство:

- a) проверяет соответствие данных в уведомлении и в документах, прилагаемых к нему;
- b) оценивает то, что вносимые изменения не противоречат требованиям законодательства Грузии о лекарственных средствах и данных Разрешительных условий, а так же их обоснованность и целесообразность;
- c) оценивает отсутствие риска потери качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции) в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения изменений.

14. По результатам рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство может принять одно из следующих решений:

- a) принять заявленные владельцем разрешения изменения;
- b) отказать владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений.

15. Агентство принимает решение принять заявленные владельцем разрешения изменения, если они не противоречат требованиям законодательства Грузии и не несут риска потери качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции).

16. При рассмотрении уведомления об изменениях и прилагаемых к нему документов, Агентство может провести проверку (инспекцию) владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и принять соответствующее решение на основании результатов проверки (инспекции.) Такая проверка (инспекция) может быть проведена:

- a) по инициативе владельца разрешения;
- b) по решению Агентства в случае, если изменения носят неформальный характер.

Проверка (инспекция) проводится в порядке, установленном в статье 7 данных Разрешительных условий.

Изменения, которые носят формальный характер, проверке (инспекции) не подлежат.

17. Агентство отказывает владельцу разрешения на дистрибуцию лекарственных средств в принятии заявленных им изменений по следующим основаниям:

- a) указанных в части 4 статьи 8 данных Разрешительных условий;
- b) Агентством установлено несоответствие ответственного лица (RP) требованиям данных Разрешительных условий (в случае, если предметом заявленных изменений является смена ответственного лица(RP)).

18. О принятом решении по результатам рассмотрения изменений Агентство информирует владельца разрешения в течение не более 5 (пяти) рабочих дней после его принятия.

19. Если изменения касаются информации, содержащейся в разрешительном свидетельстве и/или приложениях к нему, то Агентство оформляет изменения к разрешительному свидетельству по форме, приведенной в приложении 12 к данным Разрешительным условиям, которое направляется (выдается) Агентством владельцу разрешения в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения.

20. За выдачу каждого изменения к разрешению на дистрибуцию лекарственных средств, которые предусмотрены частью 19 данной статьи данных Разрешительных условий, уплачивается разрешительный сбор в размере, установленном Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

21. Выдача изменения к разрешительному свидетельству на дистрибуцию лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

22. Информация о внесении изменений к разрешительному свидетельству на дистрибуцию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на дистрибуцию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

23. В случае отказа владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений дистрибутор может повторно подать в Агентство новое уведомление об изменениях после устранения причин, послуживших основанием для такого отказа.

Статья 11. Приложение к разрешению на дистрибуцию лекарственных средств по результатам проверки (инспекции)

1. Информация о проверках (инспекциях) подлежит актуализации после каждой проверки (инспекции) владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств путем оформления актуализированного приложения к разрешительному свидетельству.

Такое актуализированное приложение к разрешительному свидетельству, содержащее информацию о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения, оформляется Агентством в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты составления акта проверки (инспекции) и в течении 5 (пяти) рабочих дней после его оформления направляется владельцу разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

2. Информация об актуализации приложения, содержащего информацию о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения на дистрибуцию, регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям.

3. Актуализированная информация о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на дистрибуцию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты оформления актуализированного приложения.

Статья 12. Оформление дубликата разрешения на дистрибуцию

1. В случае потери или повреждения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или приложений к нему владелец разрешения обязан обратиться в Агентство с заявкой о выдаче дубликата разрешения и/или приложений к нему по форме, приведенной в приложении 13 к данным Разрешительным условиям.

2. За выдачу дубликата разрешения и/или приложений к нему владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств уплачивается разрешительный сбор в размере и в порядке, установленными Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

Документ, удостоверяющий уплату такого разрешительного сбора, прилагается владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств к заявке о выдаче дубликата разрешения.

3. Заявка на выдачу дубликата разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или приложений к нему и прилагаемые к заявке документы принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения или его законному представителю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

Все представленные владельцем разрешения документы вносятся в разрешительное дело.

4. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, подавший заявку о выдаче дубликата разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или приложений к нему имеет право осуществлять свою деятельность на основании описи до получения дубликата разрешения и/или приложений к нему.

5. Дубликат разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или приложения к нему должны быть выданы Агентством в течение 2 (двух) рабочих дней со дня принятия заявки.

6. На дубликате разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или на дубликатах приложений к нему должна быть проставлена отметка «Дубликат».

7. Выдача дубликата разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или приложений к нему регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

8. Агентство вносит информацию о выдаче дубликата разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или дубликатов приложений к разрешению в ведомственный реестр разрешений на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

Раздел III. ПРИОСТАНОВКА ДЕЙСТВИЯ И АННУЛИРОВАНИЕ РАЗРЕШЕНИЯ НА ДИСТРИБУЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 13. Общие положения о приостановке действия и аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств

1. Разрешение на дистрибуцию лекарственных средств может быть приостановлено или аннулировано Агентством по следующим основаниям:

а) по обращению владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств;

б) по основаниям, предусмотренным статьей 14 данных Разрешительных условий, установленным по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств.

2. Разрешение на дистрибуцию лекарственных средств подлежит аннулированию в случае исключения владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств из Реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц.

3. Приостановка действия или аннулирование разрешения на дистрибуцию лекарственных средств в случае обращения владельца разрешения осуществляется в порядке, установленном в статье 14 данных Разрешительных условий.

4. Вопрос о приостановке действия или аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств подлежит рассмотрению Комиссией, согласно требований, установленных в части 1 статьи 8 данных Разрешительных условий.

5. Приостановка действия или аннулирование разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств осуществляется в порядке, установленном в статье 15 данных Разрешительных условий.

6. Решение о приостановке действия или об аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств принимается Агентством в виде индивидуального административно-правового акта в течение 10 рабочих дней с даты установления оснований для приостановки действия разрешения или его аннулирования и вступает в силу через 10 рабочих дней после его принятия.

Не будем ставить срок вступления в силу и меняем это в законе.\

Мы считаем, что очень важно оставить срок – когда или через сколько вступает в силу решение об аннулировании разрешения, так как на момент принятия такого решения Агентством, субъект об этом решении не может быть уведомлен и с момента принятия такого решения он не сможет это решение выполнить и появляется правовая коллизия... Кроме того, такая норма важна и для исключения коррупционной составляющей при принятии подобных решений и определении срока вступления их в силу

О принятом решении Агентство должно проинформировать владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств в течение 2 рабочих дней со дня его принятия.

Информация о приостановке действия или аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на дистрибуцию лекарственных средств в течение 2 рабочих дней.

7. Решения Агентства о приостановке действия или об аннулировании разрешения на дистрибуцию лекарственных средств могут быть обжалованы владельцем разрешения в Министерстве или в суде.

Статья 14. Приостановка действия или аннулирование разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по обращению владельца разрешения

1. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств имеет право приостановить или прекратить деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств по собственной инициативе. В этом случае действие разрешения на дистрибуцию лекарственных средств должно быть приостановлено или аннулировано Агентством.

2. Для приостановки действия или аннулирования разрешения на дистрибуцию лекарственных средств владелец разрешения подает в Агентство письменное уведомление, составленное в произвольной форме, с указанием причин приостановки или прекращения деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

3. Письменное уведомление подается владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств в Агентство в течение 10 рабочих дней со дня возникновения оснований для приостановки или прекращения деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств.

4. Агентство рассматривает письменное уведомление владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и принимает решение и его

приостановке или аннулировании в срок, установленный в части 5 статьи 13 данных Разрешительных условий.

Статья 15. Приостановка действия или аннулирование разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. По результатам государственного контроля Агентство имеет право приостановить действие или аннулировать разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по следующим основаниям:

а) наличие критических нарушений данных Разрешительных условий, установленных при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления владельцем разрешения деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

б) реализация владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств:

незарегистрированных на территории Грузии лекарственных средств, за исключением случаев, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах»,

лекарственных средств, на которые Агентством не выдана параллельная торговая лицензия,

фальсифицированных лекарственных средств,

лекарственных средств с истекшим сроком годности,

лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

с) выявление расхождений в данных, изложенных в заявке на получение разрешения на дистрибуцию лекарственных средств и/или в документах, прилагаемых к ней, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

д) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о повторном нарушении владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств данных Разрешительных условий;

е) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о невыполнении владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств решения Агентства об устранении нарушений данных Разрешительных условий;

ф) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств в проведении проверки (инспекции);

г) нарушения правил отпуска лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

h) несоблюдение владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств ограничений, предусмотренных статьей 34 Закона Грузии «О лекарственных средствах» и частью 18 статьи 1 данных

Разрешительных условий;

i) выявление факта закрытия фармацевтического склада по инициативе владельца разрешения на дистрибуцию на срок более чем одна неделя без уведомления об этом Агентства.

2. Действия разрешения на дистрибуцию лекарственных средств может быть возобновлено Агентством после устранения владельцем разрешения причин, которые послужили основанием для его приостановки.

3. В случае аннулирования Агентством разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, владелец разрешения имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения после устранения причин, которые стали основанием для аннулирования разрешения.

В случае аннулирования разрешения на дистрибуцию лекарственных средств на основании пунктов b), e), f), g) и h) части 1 данной статьи данных Разрешительных условий владелец разрешения на дистрибуцию имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения на дистрибуцию лекарственных средств не ранее чем через один год от даты принятия решения об аннулировании предыдущего разрешения.

Раздел IV. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДИСТРИБУТОРУ

Статья 16. Общие положения о фармацевтическом складе

1. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств осуществляется через фармацевтические склады.

2. Хранение лекарственных средств в подвальном и цокольном этажах не допускается.

3. Фармацевтический склад владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, который занимается оптовой реализацией исключительно медицинских газов, должен размещаться в изолированных помещениях (с отдельным самостоятельным выходом наружу) в отдельно стоящем специально обустроенном одноэтажном здании. Расположение такого склада и зданий по отношению к жилым зданиям и зданиям общественного назначения должно соответствовать требованиям законодательства Грузии по пожарной безопасности.

4. На фасаде здания, где размещается фармацевтический склад, на видном месте у входа в склад должна быть размещена вывеска с обозначением «фармацевтический склад», наименованием владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, информацией о режиме работы фармацевтического склада. Допускается так же наличие иной информации на усмотрение владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств.

5. Фармацевтические склады должны иметь в своем составе следующие помещения/зоны:

а) производственные – помещения/зоны, в которых принимаются, хранятся, комплектуются и отпускаются (отгружаются) лекарственные средства, а так же осуществляется контроль их качества.

Состав, расположение производственных помещений/зон и их площадь должны обеспечивать последовательность технологического процесса (прием, карантинное хранение и контроль качества, хранение, комплектация и отпуск/отгрузка лекарственных средств). При наличии лекарственных средств, требующих особых условий хранения (например, лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, сильнодействующие, ядовитые, иммунологические, термолабильные, легковоспламеняющиеся лекарственные средства, растительные лекарственные средства и другие), должны быть специально оборудованные отдельные помещения/зоны для их хранения;

б) вспомогательные – помещения/зоны, обеспечивающие возможность надлежащей эксплуатации производственных помещений/зон.

К вспомогательным помещениям/зонам могут, например, относиться: помещения/зоны для приготовления дезинфицирующих и моющих растворов, помещения или шкафы для хранения дезинфицирующих и моющих средств, для хранения материалов и инвентаря для осуществления уборки (очистки) в фармацевтическом складе, помещения (комнаты) охраны, помещения для обучения персонала (учебные кабинеты, учебные классы), помещения/зоны для размещения электропогрузчиков и другие;

с) бытовые – помещения/зоны для персонала.

К бытовым помещениям/зонам могут, например, относиться: гардеробные, туалеты, душевые, помещения (комнаты) приема пищи и другие.

Размещение бытовых помещений/зон фармацевтического склада должно исключать необходимость прохода персонала для переодевания в производственную (технологическую) одежду через производственные помещения/зоны. Проход к бытовым и вспомогательным помещениям/зонам не может осуществляться через производственные помещения/зоны, за исключением случаев, предусмотренных данными Разрешительными условиями;

д) прочие помещения/зоны – служебные (офисные) помещения/зоны, а так же помещения/зоны, которые не относятся к производственным, вспомогательным или бытовым.

К прочим помещениям/зонам могут, например, относиться: кабинет заведующего, рабочие помещения (кабинеты) персонала, помещения службы качества, другие офисные помещения, коридоры, тамбуры, лестничные клетки, лифтовые шахты, электрощитовые, бойлерные, вентиляционные камеры (шахты) и другие.

6. Количество необходимых помещений/зон в фармацевтическом складе и их площади определяется дистрибутором самостоятельно.

7. Количество и площадь помещений/зон фармацевтического склада должно обеспечить возможность для оптовой реализации такого достаточного ассортимента лекарственных средств, который позволяет дистрибутору выполнять обязанности по обслуживанию населения, а их

товарный остаток на фармацевтическом складе должен составлять не менее десятидневного среднемесячного объема реализации (в упаковках).

Статья 17. Обязанности владельца разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

1. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств обязан:

а) закупать и реализовывать на территории Грузии только те лекарственные средства, на которые выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

б) закупать лекарственные средства на территории Грузии только у владельцев разрешений на дистрибуцию лекарственных средств и/или на производство лекарственных средств, и/или на производство лекарственных средств в части импорта;

с) реализовывать лекарственные средства, в том числе для экспорта, только при наличии разрешения ответственного лица (RP);

д) удостовериться, что полученные (приобретенные, поставленные) лекарственные средства не фальсифицированы. Немедленно сообщать Агентству, а так же владельцу торговой лицензии (параллельной торговой лицензии) и/или производителю, что лекарственные средства, которые он получает, или которые были ему предложены, оказались фальсифицированными или существует риск, что они могут быть фальсифицированы;

е) обеспечивать немедленное выполнение решений Агентства о запрете реализации или о приостановке реализации отдельных серий или наименований лекарственных средств;

ф) соблюдать условия хранения лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств) и действующих веществ в соответствии с информацией, которая содержится на их маркировке;

г) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый совместно с производителем или владельцем торговой лицензии / параллельной торговой лицензии на данное лекарственное средство;

h) хранить финансовые и товарно-транспортные документы на бумажном или электронном носителях для каждой сделки по получению (поставке) или отправке (реализации) лекарственных средств (в том числе нерасфасованных лекарственных средств) и действующих веществ, в которых приведена, как минимум, следующая информация:

- дата;
- наименование лекарственного средства;
- полученное, поставленное или реализованное количество лекарственного средства;
- наименование и адрес поставщика и грузополучателя;
- номер серии каждого наименования лекарственного средства;

i) организовать хранение и доступность документов, указанных в пункте h) данной части данной статьи, в течение не менее 5 лет;

j) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP);

k) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API);

l) в любое время обеспечивать лицам, осуществляющим проверки (инспекции), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

m) поставлять готовые лекарственные средства только: владельцам разрешения на оптовую реализацию лекарственных средств и/или владельцам разрешения на розничную реализацию лекарственных средств; владельцам разрешений на медицинскую деятельность без права реализации;

юридическим лицам для научной деятельности без права реализации; Министерству обороны и Министерству внутренних дел для собственных нужд, в том числе их ведомственным медицинским учреждениям;

Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии для обеспечения осуществления национальных программ в области здравоохранения для лечения заболеваний, которые оплачиваются в соответствии с законодательством и государственными программами;

n) поставлять нерасфасованные лекарственные средства только: владельцам разрешений на оптовую реализацию лекарственных средств и/или на производство лекарственных средств;

o) поставлять действующие вещества только: владельцам разрешений на производство лекарственных средств, и/или оптовую реализацию лекарственных средств и/или владельцам разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) в условиях аптеки;

г) иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (RP) для каждого адреса места осуществления деятельности по дистрибуции лекарственных средств и предоставлять ему/им выполнять свои обязанности в соответствии с требованиями данных Разрешительных условий.

2. Для надлежащего выполнения своих обязанностей при закупке и поставке лекарственных средств владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств обязан:

a) убедиться, что все лекарственные средства, реализацию которых он осуществляет, находятся в легальном обращении на территории Грузии – на каждое из наименований Агентством выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии;

b) убедиться, что все субъекты, у которых он приобретает лекарственные средства и которым он поставляет лекарственные средства, осуществляют свою деятельность на основании соответствующих разрешительных документов, полученных в соответствии с законодательством Грузии;

с) осуществлять контроль за обеспечением поставщиками и потребителями (клиентами) качества лекарственных средств путем проведения регулярных аудитов по месту осуществления ими деятельности по хранению и реализации лекарственных средств. Такие аудиты владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств может осуществлять самостоятельно, либо с привлечением соответствующих аудиторов по контракту. Возможность проведения таких аудитов и возможность допуска аудиторов, представляющих владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств, должно быть предусмотрено в контрактах (договорах) с поставщиками и потребителями (клиентами).

3. Лекарственные средства, поступившие на фармацевтический склад, должны быть оприходованы в течение не более 2 (двух) рабочих дней после проверки их проверки при приемке.

4. В помещениях/зонах фармацевтического склада, где осуществляется хранение лекарственных средств, запрещается хранение других товаров, кроме товаров аптечного ассортимента.

5. В производственных помещениях/зонах фармацевтического склада запрещается хранение для личного употребления и употребление – лекарственных средств, продуктов питания (в том числе жвачек), напитков, табачных изделий, а также курение.

Статья 18. Правила надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP) и надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API)

1. Оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств в Грузии должна осуществляться в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств, которые утверждаются постановлением Правительства Грузии.

2. Оптовая реализация (дистрибуция) действующих веществ в Грузии должна осуществляться в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API) лекарственных средств, которые утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Подтверждение соответствия дистрибутора правилам надлежащей дистрибуции (GDP) лекарственных средств и/или правилам надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API) осуществляется Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

РАЗДЕЛ V. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 19. Требования к материально-технической базе дистрибутора

1. У дистрибутора (владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств) должна быть надлежащая материально-техническая база – подходящие и соответствующие помещения, оснащение и оборудование, обеспечивающие надлежащее хранение и реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств.

2. Фармацевтический склад дистрибутора должен быть спроектирован и функционировать таким образом, чтобы обеспечивались надлежащие условия хранения для лекарственных средств. Помещения фармацевтического склада должны быть безопасными для сохранности лекарственных средств и иметь достаточно места для безопасного хранения и обработки (приемки, размещения, комплектации/формирования заказов, отгрузки) лекарственных средств. Фармацевтический склад должен иметь соответствующее освещение, чтобы все операции выполнялись правильно и безопасно.

3. Помещения/зоны фармацевтического склада должны быть чистыми, без мусора и пыли. Очистки (уборки) помещений/зон фармацевтического склада должны осуществляться согласно письменно составленным инструкциям (методик) и протоколироваться. Оборудование (оснастка) для очистки не должно быть источником загрязнения помещений/зон фармацевтического склада.

4. Для очистки (уборки) различных помещений/зон должны быть выделены отдельное оборудование и/или инвентарь, который должен быть промаркирован. Оборудование и/или инвентарь для очистки (уборки) каждого помещения/зоны должны храниться отдельно в специально отведенных местах (помещения/зоны или шкафы). Инвентарь для уборки туалетов должен храниться отдельно.

5. Помещения/зоны фармацевтического склада должны быть спроектированы, сконструированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения в них насекомых, грызунов или других животных.

6. Электроснабжение, отопление, освещение, вентиляция в производственных помещениях/зонах фармацевтического склада не должны отрицательно влиять на находящиеся в этих помещениях/зонах лекарственные средства.

Не допускается обогрев помещений/зон фармацевтического склада газовыми приборами с открытым пламенем или электронагревательными приборами с открытой электроспиралью.

7. Материалы для покрытия стен, потолка, пола производственных помещений/зон фармацевтического склада должны допускать влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

Оборудование и оснащение производственных помещений/зон фармацевтического склада необходимо располагать таким образом, чтобы не оставались места, недоступные для уборки (очистки).

8. Туалеты и душевые должны быть надлежащим образом отделены от производственных помещений/зон хранения фармацевтического склада (не выходить непосредственно в производственные помещения/зоны склада).

9. Для приема пищи должны быть отдельные помещения, оснащенные в соответствии с санитарно-эпидемическими требованиями, действующими в Грузии.

10. Лекарственные средства в производственных помещениях/зонах должны размещаться на стеллажах, поддонах, подтоварниках, в шкафах, в холодильниках или холодильных камерах или другом специальном оборудовании (оснащении).

Не разрешается хранить упаковки с лекарственными средствами на полу.

11. Лекарственные средства должны храниться отдельно от других товаров, не являющихся лекарственными средствами и/или товарами аптечного ассортимента.

12. Лекарственные средства должны храниться в условиях, которые определены производителем и/или владельцем торговой лицензии и указаны на маркировке с целью исключения риска потери их качества вследствие неблагоприятного воздействия несоответствующей температуры, влажности, света или других факторов. Эти условия должны непрерывно поддерживаться дистрибутором.

13. Для поддержания надлежащих показателей микроклимата и характеристик воздуха помещения/зоны, где размещаются (хранятся) лекарственные средства, должны быть оборудованы вентиляцией (приточно-вытяжной с механическим приводом, или смешанной – природной вентиляцией с механической принудительной подачей или с механической принудительной вытяжкой) и кондиционированием для обеспечения необходимых показателей температуры и относительной влажности воздуха в помещениях/зонах, где размещены (хранятся) лекарственные средства.

Вентиляция помещений/зон, в которых хранятся медицинские газы, осуществляется с соблюдением требований для данного вида лекарственных средств.

14. Все производственные помещения/зоны, в которых размещены (хранятся) лекарственные средства, должны быть обеспечены приборами (средствами измерительной техники) для измерения температуры и относительной влажности воздуха, которые должны быть исправны, калиброваны и поверены.

15. Температуру и относительную влажность во всех помещениях/зонах, где размещены (хранятся) лекарственные средства, следует регулярно контролировать и регистрировать.

Записи о температуре и относительной влажности подлежат регулярной проверке лицом, на которого такие функции возложены дистрибутором.

16. Конструкция помещений/зон приемки и отгрузки, а также конструкция погрузочно-разгрузочной зоны фармацевтического склада, должна обеспечивать защиту лекарственных средств от неблагоприятных природных факторов.

17. На фармацевтическом складе должны быть предусмотрены отдельные помещения/зоны, специально предназначенные для хранения лекарственных средств, которые требуют отделения от запаса, разрешенного к реализации (далее – реализуемого запаса), до принятия решений о дальнейшем обращении с такими лекарственными средствами.

18. Поступающие контейнеры (упаковки) с лекарственными средствами, при необходимости, должны быть очищены.

19. Принятые на фармацевтический склад лекарственные средства подлежат размещению в карантине до проведения входного контроля качества и принятия решения ответственным лицом (РП) о возможности их реализации. После принятия ответственным лицом (РП) положительного решения лекарственные средства должны быть перемещены в помещения/зоны хранения реализуемого запаса.

20. Хранение лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, должно осуществляться в соответствии с требованиями по хранению таких лекарственных средств, которые направлены на обеспечение их сохранности и исключение риска нелегального обращения в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

21. Легковоспламеняющиеся (огнеопасные, пожароопасные) или взрывоопасные лекарственные средства (например, медицинские газы, лекарственные средства, содержащие горючие материалы, огнеопасные жидкие или твердые вещества), радиофармацевтические лекарственные средства или прекурсоры радионуклидов, а также другие лекарственные средства, представляющие опасность – должны храниться в специально отведенных и оснащенных (оборудованных) помещениях/зонах, в которых обеспечиваются надлежащие меры безопасности, в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

22. Если лекарственные средства требуют особых условий хранения (например, термолабильные лекарственные средства, лекарственные средства, подлежащие специальным условиям хранения и другие), то такие лекарственные средства должны быть при приемке немедленно идентифицированы и размещены в помещениях/зонах хранения с соответствующими условиями хранения. В местах хранения таких лекарственных средств должен быть обеспечен мониторинг условий хранения.

23. Для хранения лекарственных средств, требующих хранения при низких температурах, общий объем (вместимость) холодильного оборудования (холодильных камер, морозильных камер), предназначенного для их хранения, должен обеспечивать возможность упорядоченного хранения всего количества таких лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом складе.

24. Помещения/зоны фармацевтического склада, где могут быть размещены (храниться) лекарственные средства, должны быть надлежащим образом разделены и промаркированы.

Допускается использование системы, заменяющей физическое разделение, например электронное разделение с помощью компьютеризированной системы, при условии, что обеспечивается безопасность равная физическому разделению. Такая система должна быть валидирована.

25. Несанкционированный доступ посторонних лиц в помещения/зоны фармацевтического склада должен быть исключен.

26. Оборудование и оснащение, используемое для хранения и реализации лекарственных средств, должно быть размещено, эксплуатироваться и

обслуживаться в соответствии с его предназначением. Основное оборудование подлежит регулярному плановому профилактическому обслуживанию.

27. Транспортные средства, оборудование и оснащение должны использоваться так, чтобы не допускать воздействие на лекарственные средства неблагоприятных факторов, которые могут негативно повлиять на качество лекарственных средств, целостность упаковки, а так же предотвратить любой вида загрязнения.

28. Ремонт, эксплуатация и обслуживание помещений, оборудования и оснащения фармацевтического склада, а так же поверка и калибровка средств измерительной техники должны выполняться таким способом, чтобы исключить риск негативного влияния на качество, целостность упаковок и сохранность лекарственных средств. Мероприятия по ремонту и обслуживанию помещений и оборудования, а так же по поверке и калибровке средств измерительной техники подлежат документированию.

29. Дистрибутор должен определить, какие квалификационные и/или валидационные работы (испытания) необходимы. Область и объем таких работ могут быть определены с помощью системы управления рисками. Проведение квалификации и/или валидации должно планироваться и документироваться.

Статья 20. Требования к обеспечению качества лекарственных средств при их оптовой реализации

1. Закупки и поставки лекарственных средств должны осуществляться на основании письменных договоров (контрактов), которые должны разграничивать ответственность и обязанности каждой из сторон.

2. При приемке лекарственных средств на фармацевтический склад должна быть проведена их проверка (приемочный контроль) в соответствии с требованиями статьи 21 данных Разрешительных условий.

3. В случае возникновения подозрения на фальсификацию лекарственного средства, серия такого лекарственного средства должна быть немедленно отделена и помещена в помещение/зону, отдельную от помещения/зоны хранения реализуемого запаса лекарственных средств. Сообщение об этом должно быть отправлено дистрибутором в Агентство и, при необходимости, владельцу торговой лицензии/параллельной торговой лицензии, и/или производителю.

4. Принятые лекарственные средства подлежат размещению и хранению в помещении/зоне карантина до проведения входного контроля качества в соответствии с требованиями статьи 21 данных Разрешительных условий.

Лекарственные средства перемещаются в помещения/зоны хранения реализуемого запаса лекарственных средств, с разрешения ответственного лица (RP), основанного на положительных результатах входного контроля качества.

5. Отдельному хранению в помещениях/зонах, отделенных от помещений/зон хранения реализуемого запаса лекарственных средств, и соответствующим образом маркированных подлежат:

- а) фальсифицированные лекарственные или лекарственные средства, в отношении которых есть подозрения в их фальсификации;
- б) возвращенные лекарственные средства;
- с) отозванные лекарственные средства;
- д) некачественные лекарственные средства (брак, в том числе лекарственные средства с истекшим сроком годности);
- е) лекарственные средства, реализация которых запрещена или приостановлена Агентством.

6. Обработка и хранение лекарственных средств должны быть организованы таким образом, чтобы предотвратить их повреждение, контаминацию, смешивание, перепутывание. Лекарственные средства не должны храниться непосредственно на полу.

7. Дистрибутор должен обеспечить реализацию лекарственных средств в соответствии с принципом FE-FO («first end – first out» / «первым заканчивается срок годности – первым подлежит реализации/отпуску»).

8. Лекарственные средства перед отгрузкой, при необходимости, могут быть упакованы в транспортную упаковку. Упаковка лекарственных средств должна быть осуществлена таким образом, чтобы избежать повреждений, перепутываний, контаминации и кражи. Упаковка должна обеспечивать условия хранения лекарственных средств во время транспортировки.

Контейнеры, в которых транспортируются лекарственные средства, должны быть промаркированы. Маркировка должна содержать информацию, позволяющую идентифицировать содержание контейнеров (транспортных упаковок), условия хранения и необходимые условия обращения.

9. Лекарственные средства должны транспортироваться в соответствии с условиями хранения, указанными на упаковке. Во время поставки лекарственных средств условия их транспортировки должны обеспечивать поддержание их качества, защиту от повреждения, фальсификации и кражи.

10. Транспортировка радиофармацевтических лекарственных средств, прекурсоров радионуклидов и радиоактивных материалов должна осуществляться в безопасных, специально предназначенных контейнерах и транспортных средствах. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям законодательства Грузии.

11. Транспортировка лекарственных средств, подлежащих специальному контролю должна осуществляться с соблюдением необходимых мер безопасности в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

12. Все поставки лекарственных средств каждому потребителю должны сопровождаться документом, содержащим информацию, минимальные требования к которой приведены в пункте h) части 1 статьи 17 данных Разрешительных условий.

13. Лекарственные средства перед датой окончания срока годности должны быть изъяты из реализуемого запаса физически или с помощью электронного разделения.

14. Дистрибутор регулярно должен проводить инвентаризацию запасов лекарственных средств. Любые отклонения, выявленные во время инвентаризации, должны быть расследованы и задокументированы (зарегистрированы).

Статья 21. Основные требования к проверке при приемке (приемочному контролю) и к входному контролю качества лекарственных средств при их дистрибуции

1. При приемке лекарственных средств на фармацевтический склад должна быть проведена их проверка (приемочный контроль), во время проведения которой должно быть установлено следующее:

а) поставлены те названия лекарственных средств, в тех дозировках, в той лекарственной форме, того производителя (владельца торговой лицензии или параллельной торговой лицензии) и в том количестве, которое было заказано;

б) принимаемые лекарственные средства не были повреждены, в том числе не нарушена целостность первичных и/или вторичных/потребительских упаковок (за исключением случаев, предусмотренных законодательством Грузии), заменены, перепутаны или частично утеряны (недоставлены) во время транспортировки и поставки;

с) соблюдены другие условия поставки, предусмотренные договорами (контрактами) с поставщиком.

2. При положительном результате проверки при приемке лекарственные средства подлежат перемещению в зону карантина.

3. Количественная приемка лекарственных средств, которые в соответствии с законодательством Грузии подлежат предметно-количественному учету, в том числе лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется, при необходимости, со вскрытием вторичной упаковки, но без нарушения первичной упаковки.

4. Принятые на фармацевтический склад лекарственные средства подлежат входному контролю качества. При проведении входного контроля качества должно быть установлено, как минимум следующее:

а) каждое принятое лекарственное средство зарегистрировано в Грузии и на него выдана торговая лицензия или параллельная торговая лицензия;

б) принятые лекарственные средства или его отдельные серии не запрещены к реализации или их реализация не приостановлена по решению Агентства;

с) принятые серии лекарственных средств не являются фальсифицированными и нет оснований подозревать их фальсификацию;

д) упаковка лекарственного средства (на основании выборочного контроля) является целостной и лекарственные средства не повреждены (например, нет внешних признаков протекания жидких лекарственных средств);

е) лекарственное средство не подвергалось риску потери качества при его поставке и при нахождении на фармацевтическом складе после приемки (особое внимание должно быть уделено контролю термолабильных лекарственных средств);

f) внешний вид и маркировка лекарственных средств (на основании выборочного контроля) соответствует требованиям регистрационного досье;

g) срок годности принятых серий лекарственных средств на момент проведения входного контроля качества не истек и является достаточным для возможности последующей реализации и поставки потребителям;

h) соблюдены другие требования законодательства Грузии и факторы, обеспечивающие качество лекарственного средства.

Ответственность за проведение входного контроля качества несет ответственное лицо (RP).

5. При положительных результатах входного контроля качества лекарственного средства ответственное лицо (RP) разрешает его реализацию, после чего лекарственное средство подлежит перемещению в помещение/зону хранения реализуемого запаса лекарственных средств.

6. Лекарственные средства, которые по результату проверки при приемке или входного контроля качества отнесены к таким, которые подлежат отдельному хранению согласно части 5 статьи 20 данных Разрешительных условий, размещаются и находятся в соответствующих помещениях/зонах до принятия решения ответственным лицом (RP) о дальнейшем обращении с такими лекарственными средствами.

7. При необходимости, по решению ответственного лица (RP) может быть проведен лабораторный контроль качества лекарственного средства. Такой контроль может быть проведен в собственной лаборатории дистрибутора или по контракту в лаборатории, аттестованной Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

В этом случае лекарственные средства остаются в зоне карантинного хранения до получения результатов лабораторного контроля качества и принятия на основе таких результатов решения ответственного лица (RP) о дальнейшем обращении с этими лекарственными средствами.

8. Если в результате проверки при приемке или входного контроля качества лекарственных средств (всей поставленной партии, отдельных наименований, отдельных серий или отдельных упаковок) или лабораторного контроля качества (в случае, если такой контроль проводился в отношении всех или отдельных названий или серий поставленных лекарственных средств) выявлено, что лекарственное средство является некачественным, то об этом дистрибутором составляется акт, на основании которого ответственное лицо (RP) запрещает реализацию таких лекарственных средств.

Такие лекарственные средства должны быть соответствующим образом промаркированы и размещены в соответствующей помещении/зоне фармацевтического склада, подлежат возврату поставщику или утилизации.

9. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств обязан в течение суток письменно проинформировать Агентство в случае, если по результатам входного контроля качества или лабораторного контроля качества (если такой контроль проводился):

а) выявлены серии лекарственных средств, которые являются фальсифицированными или есть основания подозревать их фальсификацию;

- b) выявлены лекарственные средства, на которые Агентством не выданы торговые лицензии/параллельные торговые лицензии;
- c) выявлены некачественные лекарственные средства или их отдельные серии.

Статья 22. Требования к документации и основным процедурам по обеспечению качества лекарственных средств при их дистрибуции

1. Одной из оставляющих системы обеспечения качества лекарственных средств является надлежащая документация. Документация фармацевтического склада представляет собой методики, инструкции, процедуры, стандартные рабочие методики/процедуры (SOPs), контракты, отчеты, другие виды документов, а также данные, изложенные на бумаге или в электронной форме. Надлежащая документация должна соответствовать следующим требованиям:

- a) регламентировать процедуры, выполняемые дистрибутором;
- b) регламентирующая документация и отчеты должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими уполномоченными сотрудниками. Документация не должна быть рукописной. При необходимости документация должна содержать свободное место для внесения записей (в том числе вручную);
- c) любое изменение или исправление, внесенное в документацию, должно быть подписано и датировано. Исправление должно позволять прочитать исправленную информацию. При необходимости, должна быть указана причина внесения исправления;
- d) документы должны храниться в течение периода, предусмотренного законодательством Грузии, но не менее 5 лет;
- e) документация должна быть легко доступной пользователям для надлежащего выполнения ими своих функциональных обязанностей;
- f) все операции, связанные с получением, поставкой или с другими процедурами при обращении с лекарственными средствами, должны быть запротоколированы. Протоколы (записи) могут вестись в любой форме и должны составляться на момент осуществления каждой операции и позволять проследить этапы обращения лекарственных средств или события/действия с лекарственными средствами во время их дистрибуции;
- g) документация, которая ведется при получении и поставке лекарственных средств должна соответствовать требованиям, установленным данными Разрешительными условиями.

2. Все получаемые рекламации (жалобы) и другая информация, касающаяся качества лекарственных средств, должны быть зарегистрированы и тщательно рассмотрены в соответствии с письменно прописанными процедурами (методиками/инструкциями), установленными дистрибутором.

В случае получения жалобы на качество лекарственного средства или возможный брак, дистрибутор должен информировать об этом производителя и/или владельца торговой лицензии/параллельной торговой лицензии.

В случае получения жалобы в связи с возникновением подозрения в фальсификации лекарственного средства, дистрибутор должен информировать об

этом Агентство, производителя и/или владельца торговой лицензии/параллельной торговой лицензии.

3. Действия, связанные с возвратами лекарственных средств, должны осуществляться в соответствии с письменно прописанными процедурами (методиками/инструкциями), установленными дистрибутором.

Возвращенные лекарственные средства должны быть соответствующим образом идентифицированы (как возвращенные лекарственные средства) и храниться отдельно от реализуемого запаса лекарственных средств. Решение о возможности повторной реализации возвращенных лекарственных средств или о признании их некачественными с присвоением статуса «брак» принимает ответственное лицо (RP).

Решение о возможности повторной реализации возвращенных лекарственных средств может быть принято при соблюдении следующих условий:

- а) лекарственное средство находится в нераскрытой и неповрежденной потребительской упаковке;
- б) не были нарушены условия хранения лекарственного средства, в том числе при транспортировке;
- с) отсутствуют основания подозревать, что возвращенное лекарственное средство является фальсифицированным.

При повторной реализации возвращенных лекарственных средств должен соблюдаться принцип FE-FO, предусмотренный частью 7 статьи 20 данных Разрешительных условий.

4. Дистрибутор должен иметь письменную процедуру отзыва лекарственных средств, которая может быть инициирована производителем, владельцем торговой лицензии / параллельной торговой лицензии или Агентством.

Отозванные лекарственные средства должны быть соответствующим образом идентифицированы и храниться в отдельном изолированном помещении/зоне до возврата их производителю или владельцу торговой лицензии/параллельной торговой лицензии, или принятия иного решения.

Действия по отзыву лекарственных средств должны протоколироваться. По результатам выполнения отзыва лекарственного средства составляется отчет, который должен содержать баланс между поставленным и возвращенным количеством отзываемых лекарственных средств.

Дистрибутор обязан информировать Агентство о ходе и результатах процедуры отзыва.

5. Обращение с некачественными лекарственными средствами должно осуществляться в соответствии с требованиями законодательства Грузии и письменно прописанными процедурами (методиками/инструкциями), установленными дистрибутором. Некачественные лекарственные средства подлежат утилизации, если иное не предусмотрено договорами (контрактами) на их поставку.

Некачественные лекарственные средства должны быть идентифицированы как «брак» и храниться в отдельном изолированном помещении/зоне.

Утилизация лекарственных средств должна осуществляться в соответствии с требованиями законодательства Грузии и письменно прописанными процедурами (методиками/инструкциями), установленными дистрибутором.

6. Фальсифицированные лекарственные средства или лекарственные средства, в отношении которых возникло подозрение в их фальсификации, должны быть соответствующим образом идентифицированы и храниться в отдельном изолированном помещении/зоне.

Все действия с такими лекарственными средствами должны осуществляться в соответствии с письменно прописанными процедурами (методиками/инструкциями), установленными дистрибутором.

15. Физическое удаление лекарственных средств, которые не подлежат реализации, с фармацевтического склада должно выполняться регулярно.

16. Дистрибутор должен определить требования к поставщикам, от которых он получает лекарственные средства, и к потребителям (клиентам), которым он поставляет лекарственные средства. Для подтверждения соответствия поставщиков и потребителей (клиентов) определенным к ним требованиям дистрибутор должен проводить их проверки (аудиты) согласно утвержденному им плану и прописанным им процедурам (инструкциям/методикам).

Такие аудиты дистрибутор может осуществлять самостоятельно, либо с привлечением соответствующих аудиторов по контракту. Возможность проведения таких аудитов и возможность допуска аудиторов, представляющих дистрибутора, должно быть предусмотрено в контрактах (договорах) с поставщиками и потребителями (клиентами).

Начало и периодичность проведения таких аудитов определяются дистрибутором самостоятельно.

Статья 23. Требования к персоналу дистрибутора

1. Дистрибутор обязан иметь необходимое количество квалифицированного персонала.

2. Права, обязанности, полномочия и ответственность каждого сотрудника должны быть определены должностными инструкциями, оформленными в письменном виде.

3. Весь персонал, участвующий в деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы.

Руководитель фармацевтического склада должен иметь высшее фармацевтическое образование.

4. У дистрибутора должна быть организационная схема, демонстрирующая уровень ответственности и взаимосвязи структурных подразделений и персонала.

5. У дистрибутора на фармацевтическом складе должно быть ответственное лицо (RP), которое относится к ключевому персоналу дистрибутора, и которое отвечает требованиям, определенными в статье 24 данных Разрешительных условий.

6. Каждый сотрудник фармацевтического склада должен знать правила GDP, имеющие отношение к его функциональным обязанностям, и пройти первичное обучение при приеме на работу.

Дистрибутор должен обеспечить непрерывное обучение сотрудников в соответствии с их функциональными обязанностями.

7. Система обучения персонала должна включать программы обучения, направленные на предотвращение попадания на территорию Грузии фальсифицированных лекарственных средств, включая мероприятия по идентификации лекарственных средств.

8. Дистрибутор должен обеспечить соответствующее специальное обучение для персонала, имеющего дело с лекарственными средствами, требующими особого обращения:

а) лекарственными средствами, требующими осторожного обращения (например, радиофармацевтические лекарственные средства, биологические лекарственные средства);

б) лекарственными средствами, представляющими риски злоупотребления (например, лекарственные средства, подлежащие специальному контролю);

с) лекарственными средствами, требующими особых условий хранения (например, термолабильные лекарственные средства).

9. Обучение персонала должно осуществляться в соответствии с письменными процедурами (методиками/инструкциями), планами и программами обучения, которые составляются дистрибутором самостоятельно.

Каждая процедура обучения должна быть заprotoколирована. Практическая эффективность обучения должна периодически оцениваться и документироваться.

10. Дистрибутор должен иметь письменные процедуры (методики/инструкции), касающиеся гигиены персонала, вопросов его здоровья и обращения с технологической (производственной) одеждой. Такие процедуры должны выполняться, протоколироваться и контролироваться.

11. Персоналу дистрибутора должно быть запрещено хранение и использование в производственных помещениях/зонах фармацевтического склада продуктов питания, напитков, табачных изделий или медикаментов для личного использования.

Статья 24. Требования к ответственному лицу (RP)

1. Владелец разрешения на дистрибуцию лекарственных средств обязан иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (RP) для каждого фармацевтического склада.

2. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на дистрибуцию лекарственных средств должно быть аттестовано Агентством и данные об этом должны быть внесены в реестр ответственных лиц (RP) в установленном законодательством Грузии порядке.

3. Ответственное лицо (RP) должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

- а) иметь высшее фармацевтическое образование;
- б) обладать практическим опытом работы (не менее 2 лет) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству, импорту лекарственных средств, или оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или розничной реализации лекарственных средств.

4. Ответственное лицо (RP) обязано:

- а) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции);
- б) организовывать входной контроль качества каждой получаемой серии каждого лекарственного средства и оформление заключения входного контроля качества каждой серии получаемых и реализуемых лекарственных средств.

5. Ответственное лицо (RP) должно поддерживать свою компетентность посредством регулярного обучения.

6. Дистрибутор должен предоставить ответственному лицу (RP) соответствующие полномочия и ресурсы, необходимые для надлежащего выполнения им своих функциональных обязанностей.

7. Для выполнения своих функциональных обязанностей ответственное лицо (RP) должно быть наделено полномочиями:

- а) разрешать или запрещать реализацию лекарственных средств или их отдельных серий по результатам входного контроля качества каждой серии получаемых и реализуемых лекарственных средств;

- б) приостанавливать реализацию лекарственных средств с целью выполнения решения Агентства об ограничении обращения лекарственных средств, или решения владельца торговой лицензии / параллельной торговой лицензии, или производителя;

- в) разрешать или запрещать реализацию возвращенных лекарственных средств.

8. Для обеспечения функционирования системы качества лекарственных средств при их оптовой реализации (дистрибуции) ответственное лицо (RP), как минимум, должно:

- а) обеспечить внедрение и поддержание системы управления качеством в соответствии с правилами GDP;

- б) санкционировать действия, связанные с возможностью приемки и отпуска (реализации) лекарственных средств на основании входного контроля качества;

- в) согласовывать и/или утверждать первичную и последующую непрерывную программу обучения для персонала, принимающих участие в оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств;

- г) координировать и обеспечивать быстрое выполнение любых операций (процедур) по отзыву лекарственных средств с рынка Грузии;

- д) обеспечивать эффективную работу с рекламациями на лекарственные средства;

f) участвовать в осуществлении оценки и одобрении поставщиков и заказчиков (потребителей);

g) согласовывать договора (контракты) на выполнение работ/услуг, связанных с обеспечением качества лекарственных средств при их оптовой реализации и транспортировке;

h) обеспечивать проведение регулярных самоинспекций (внутренних аудитов) согласно заранее составленным программам и выполнение необходимых корректирующих и/или предупреждающих мероприятий по результатам таких самоинспекций;

i) участвовать в принятии любых решений относительно возвращенных, некачественных, отозванных или фальсифицированных лекарственных средств;

j) одобрять возвращение к реализуемому запасу возвращенных лекарственных средств в соответствии с данными Разрешительными условиями;

k) обеспечивать выполнение решений Агентства об ограничении обращения лекарственных средств;

l) делегировать свои обязанности на время отсутствия.

9. Обязанности, полномочия и ответственность ответственного лица (RP) должны быть изложены письменно в должностной инструкции.

10. Дистрибутор может заменить ответственное лицо (RP) по согласованию с Агентством. Замена ответственного лица (RP) требует внесения изменения в разрешение на дистрибуцию лекарственных средств (изменение в приложение к разрешению на дистрибуцию лекарственных средств, в котором указывается ответственное лицо).

11. За нарушение своих обязанностей, предусмотренных данными Разрешительными условиями, ответственное лицо (RP) несет ответственность в порядке, предусмотренном законодательством Грузии.

Статья 25. Требования к оптовой реализации (дистрибуции) при экспорте лекарственных средств

1. При осуществлении экспорта лекарственных средств дистрибутор должен соответствовать данным Разрешительным условиям, за исключением следующего:

a) экспортируемое лекарственное средство может быть не зарегистрированным в Грузии и не иметь торговой лицензии/параллельной торговой лицензии, выданной Агентством в соответствии с требованиями Закона Грузии «О лекарственных средствах»;

b) потребитель в стране, куда экспортируются лекарственное средство, может не иметь лицензии / разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, если это предусмотрено законодательством этой страны.

Приложение 1
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой
реализации (дистрибуции) лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу разрешения

Соискатель:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель соискателя:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица)

(документ, удостоверяющий личность и данные этого документа)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес фактической деятельности – адрес места осуществления деятельности, места
нахождения фармацевтического склада)

Руководитель фармацевтического склада соискателя
(если это не одно лицо с руководителем соискателя):

(фамилия, имя, отчество руководителя фармацевтического склада соискателя)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического
лица/индивидуального предпринимателя

Сайт соискателя: _____

Прошу выдать разрешение на дистрибуцию лекарственных средств.

При осуществлении деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств:

намереваюсь осуществлять оптовую реализацию готовых лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. экспорт готовых лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию биологических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию радиофармацевтических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию медицинских газов	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. лекарственных средств, требующих соблюдения «холодовой цепи»	<input type="checkbox"/>
намереваюсь осуществлять оптовую реализацию нерасфасованных лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. экспорт нерасфасованных лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию нерасфасованных биологических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. нерасфасованных лекарственных средств, требующих соблюдения «холодовой цепи»	
намереваюсь осуществлять оптовую реализацию действующих веществ	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. экспорт действующих веществ	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. дистрибуцию действующих веществ для биологических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. действующих веществ, требующих соблюдения «холодовой цепи»	
– в т.ч. дистрибуцию действующих веществ и прекурсоров радиофармацевтических лекарственных средств	<input type="checkbox"/>

На момент подачи Заявки при осуществлении деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств так же:

намереваюсь осуществлять оптовую реализацию (дистрибуцию) по обороту лекарственных средств, подлежащих специальному контролю	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------

Площадь фармацевтического склада:	общая площадь фармацевтического склада:	_____ КВ.М.
	в т.ч. производственные помещения/зоны	_____ КВ.М.

На момент подачи Заявки:

являюсь владельцем разрешения на производство готовых лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на производство лекарственных средств в части импорта	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на производство лекарственных средств в части переупаковки и/или перемаркировки	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на дистрибуцию лекарственных средств по другим адресам места осуществления деятельности	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем торговых лицензий/параллельных торговых лицензий на лекарственные средства	<input type="checkbox"/>

К данной заявке прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

С порядком получения разрешения на дистрибуцию лекарственных средств ознакомлен.

Разрешительным условиям соответствую и обязуюсь их выполнять.

Должность

Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя

подпись

« » 20 Г.

M.Π.

(для юридического лица)

Отметка о принятии Заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку	
« » 20 г.			

(фамилия, инициалы)	(подпись)
---------------------	-----------

Приложение 2
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 1 к заявке на получение разрешения
на дистрибуцию лекарственных средств

**Перечень групп лекарственных средств, в том числе нерасфасованных
лекарственных средств и/или действующих веществ**

Группы лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и/или действующих веществ в зависимости от условий их хранения, транспортировки, других факторов, оптовой реализацией (дистрибуцией) которых намерен заниматься соискатель:

№ п/п	Группы лекарственных средств	Отметка (да \ нет)
1	Готовые лекарственные средства по условиям хранения	- - - - -
1.1	готовые лекарственные средства, которые не требуют особых условий хранения	
1.2	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
1.3	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
1.4	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
1.5	готовые лекарственные средства, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
1.6	готовые лекарственные средства, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
1.7	готовые лекарственные средства, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	
2	Действующие вещества (активные фармацевтические ингредиенты (АФИ/АРІ), активные субстанции) по условиям хранения	- - - - -
2.1	действующие вещества, которые не требуют особых условий хранения	
2.2	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
2.3	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	

2.4	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
2.5	действующие вещества, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
2.6	действующие вещества, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
2.7	действующие вещества, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	
3	Нерасфасованные лекарственные средства (нерасфасованная продукция, продукция в форме in bulk) по условиям хранения	- - - - -
3.1	нерасфасованные лекарственные средства, которые не требуют особых условий хранения	
3.2	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
3.3	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
3.4	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
3.5	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
3.6	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
3.7	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

«___» _____ 20___ г.

*М.П.
(для юридического лица)*

Приложение 3
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 2 к заявке на получение разрешения
на дистрибуцию лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

ИНФОРМАЦИЯ
об ответственном лице / ответственных лицах (RP)

При осуществлении деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств буду пользоваться услугами следующих ответственных лиц (RP):

Ответственное лицо (RP) № _____

Общая информация об ответственном лице (RP)	
Фамилия, Имя, Отчество	
Документ, удостоверяющий личность и данные этого документа	
Личный номер / идентификационный номер	
Должность	
Контактный телефон, электронная почта (e-mail)	

Информация об образовании ответственного лица (RP)	
Образование	
Учебное заведение, которое окончил	
№ диплома и дата его выдачи	
2-е образование (при наличии)	
2-е учебное заведение (при наличии)	
№ 2-го диплома и дата его выдачи	

Дополнительное обучение ответственного лица (RP)	
Повышение квалификации и дополнительное обучение: - когда, где, по какой тематике, наличие сертификатов (по каждому значимому обучению)	

Научная квалификация ответственного лица (RP) (при наличии)	
Научная степень	
№ диплома, кем и когда выдан	
2-я научная степень (при наличии)	
№ 2-го диплома, кем и когда выдан	

Опыт работы ответственного лица (RP)	
Стаж работы ответственного лица (RP) у соискателя	
Общий стаж работы по специальности	
Опыт предыдущей работы: - период, место работы, должности	

Другая дополнительная информация о квалификации ответственного лица (RP)	
Дополнительные данные о квалификации и опыте работы уполномоченного лица	

Информация об аттестации ответственного лица (RP)	
Информация о прохождении аттестации уполномоченным лицом (RP) в Агентстве	

Примечание: в случае наличия нескольких ответственных лиц (RP) информация о каждом из них подается по форме, приведенном в данном приложении

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

(для юридического лица)

Приложение 4
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 3 к Заявке на получение разрешения
на дистрибуцию лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

Ведомости
о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего
хранения и реализации лекарственных средств

1. Общая информация

Режим работы фармацевтического склада:	с	по	выходные
	_____	_____	_____

Помещения склада используются на праве	собственности	<input type="checkbox"/>
	аренды	<input type="checkbox"/>
	другое	<input type="checkbox"/>

Документ, удостоверяющий право
пользования соискателя материально-
технической базой

(привести информацию о документе,
удостоверяющем право пользования
материально-технической базой)

Фармацевтический склад изолированный	да	<input type="checkbox"/>	нет	<input type="checkbox"/>

**Полэтажный план здания (или его части (частей)), используемого для
функционирования фармацевтического склада, с нанесенными на нем
помещениями/зонами, заверенный соискателем, прилагается.**

2. Основные характеристики материально-технической базы

2.1 Характеристика зданий

Количество зданий, которые занимает фармацевтический склад	
Этажи в каждом из зданий, которые занимает фармацевтический склад	
Общая площадь (каждого этажа в каждом здании, которые занимает фармацевтический склад)	

Характеристика погрузочно-разгрузочной зоны	ДА или НЕТ
Наличие погрузочно-разгрузочной зоны	
Наличие конструкционной защиты от неблагоприятных природных факторов при погрузочных и разгрузочных работах	
Наличие «воздушной завесы» в зонах погрузки и отгрузки продукции	
Наличие средств предотвращения попадания в склад насекомых, грызунов или других животных	
Отсутствие прямого солнечного света в зонах погрузки и отгрузки	

2.2 Характеристика производственных, бытовых и вспомогательных помещений/зон

Помещение / зона	Есть или нет	Помещение или зона	Площадь (кв.м.)
Производственные помещения/зоны			
Приемки			
Карантина			
Хранения реализуемого запаса лекарственных средств			
Хранение лекарственных средств, подлежащих специальному контролю			
Хранения брака			
Хранения возвратов			

Хранения отзываемых лекарственных средств			
Хранения фальсифицированных лекарственных средств			
Комплектации			
Отпуска/отгрузки			
Другие производственные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			

Вспомогательные помещения/зоны			
Хранения инвентаря для осуществления уборки (очистки)			
Хранения моющих и дезинфицирующих средств			
Приготовления дезинфицирующих моющих растворов и средств			
Хранения тары (для групповой и транспортной упаковки)			
Зарядки аккумуляторов электропогрузчиков			
Архива образцов продукции			
Другие вспомогательные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			

Бытовые помещения/зоны			
Гардеробные			
Душевые			
Туалеты			
Помещение (комнаты) приема пищи			
Привести перечень бытовых помещений / зон и информацию о них			

2.3 Характеристики размещения помещений/зон, обеспечивающие соблюдение правил движения потоков персонала

Характеристики размещения помещений\зон	ДА или НЕТ
Размещение помещений исключает необходимость прохода сотрудников для переодевания в технологическую одежду через производственные помещения	
Проход к бытовым и вспомогательным помещениям/зонам исключает необходимость прохода сотрудников через производственные помещения	

2.4 Наличие и общие характеристики инженерных (технических) систем, обеспечивающих функционирование фармацевтического склада

Система	Характеристика	ДА или НЕТ
Отопление / теплоснабжение	- централизованное	
	- автономное	
	- отсутствует	
Вентиляция	- приточно-вытяжная с механическим приводом	
	- смешанная: природная вентиляция с механической принудительной подачей	
	- смешанная: природная вентиляция с механической принудительной вытяжкой	
	- естественная	
Кондиционирование в производственных помещениях/зонах	- кондиционеры бытовые	
	- кондиционеры промышленные	
	- автоматическая регулировка температуры	
	- возможность регулирования влажности	
Освещение в производственных помещениях/зонах	- электрическое	
	- электрическое + естественное	
Водоснабжение	- централизованное	
	- автономное	
	- отсутствует	
Канализация	- централизованная	
	- автономная	
	- отсутствует	

2.5 Характеристики основного оборудования и оснащения

Группа оборудования / оснащения	Характеристика	Есть или нет	Марка	Количество
Оборудование / оснащение для хранения	- стеллажи			
	- поддоны			
	- холодильники			
	- морозильные камеры			
Средства для контроля температуры и относительной влажности воздуха в помещениях / зонах	- психрометры			
	- электронные приборы только с визуализацией			
	- электронные приборы с встроенной памятью			
	- датчики / логгеры			

2.6 Возможность поддержания санитарного состояния

Вопросы надлежащей санитарии	ДА или НЕТ
Наличие отдельного инвентаря для уборки (очистки) каждого производственного помещения/зоны	
Наличие отдельного инвентаря для уборки (очистки) туалетов	
Общий инвентарь для уборки (очистки) всех производственных помещений/зон	
Периодическое использование дезинфицирующих средств для уборки (очистки) производственных помещений/ зон	
Поверхности помещений производственной зоны позволяют проводить влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств	

Разрешительным условиям осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств соответствую и обязуюсь их выполнять.

Вся представленная в данных ведомостях информация является достоверной и полной.

Дата составления ведомостей: «_____» _____ 20__ г.

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

«_____» _____ 20__ г.

М.П.

(для юридического лица)

Приложение 5
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешение)

ОПИСЬ № _____
документов, поданных соискателем/владельцем
разрешения на дистрибуцию лекарственных средств

на:

(указать: заявка или уведомление)

от:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя)

Адрес места осуществления деятельности соискателя/владельца разрешения на
дистрибуцию лекарственных средств (местонахождения фармацевтического
склада):

Дата подачи заявки или уведомления: « _____ » _____ 20 _____ г

№ регистрации заявки или уведомления _____

N п/ п	Наименование документа	Отметка о наличии и количество листов в документе	Примечание
1	2	3	4

Документы принял:

Ответственное лицо органа, выдающего
разрешения

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г

(Фамилия, инициалы)

(подпись)

Копию описи получил:

Соискатель/ владелец разрешения на
дистрибуцию лекарственных средств
(или их законный представитель)

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г

(Фамилия, инициалы)

(подпись)

Приложение 6
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

РАЗРЕШЕНИЕ
на осуществление деятельности
по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств

№ _____

Владелец разрешения:

**Юридический адрес владельца
разрешения:**

**Адрес места осуществления
деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств
(адрес местонахождения
фармацевтического склада)**

**№ и дата решения Агентства о выдаче
разрешения на оптовую реализацию
(дистрибуцию) лекарственных средств**

Предмет разрешения:

оптовая реализация (дистрибуция) готовых лекарственных средств	
– в т.ч. экспорт лекарственных средств	
– в т.ч. биологические лекарственные средства	
– в т.ч. радиофармацевтические лекарственные средства	
– в т.ч. лекарственные средства, подлежащие специальному контролю	
– в т.ч. медицинские газы	
– в т.ч. лекарственные средства, требующие соблюдения «холодовой цепи»	
оптовая реализация (дистрибуция) нерасфасованных лекарственных средств	
– в т.ч. экспорт нерасфасованных лекарственных средств	
– в т.ч. дистрибуция нерасфасованных биологических лекарственных средств	
– в т.ч. дистрибуция нерасфасованных радиофармацевтических лекарственных средств	
– в т.ч. дистрибуция нерасфасованных лекарственных средств, требующих соблюдения «холодовой цепи»	

оптовая реализация (дистрибуция) действующих веществ	
– в т.ч. экспорт действующих веществ	
– в т.ч. дистрибуция действующих веществ для биологических лекарственных средств	
– в т.ч. дистрибуция действующих веществ и прекурсоров радиофармацевтических лекарственных средств	
– в т.ч. дистрибуция действующих веществ, требующих соблюдения «холодовой цепи»	

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П

Приложение 7
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 1 к разрешению на оптовую
реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ

**об ответственном лице / ответственных лицах (RP) владельца разрешения на
оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств**

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Владелец разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств по адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада) пользуется услугами следующих ответственных лиц (RP)¹²²:

RP № 1 : _____
(Фамилия, Имя, Отчество)

(личный номер)

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

¹²² в случае наличия нескольких ответственных лиц (RP) информация о каждом из них приводится в данном приложении

Приложение 8
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 2 к разрешению на оптовую
реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

**Перечень групп лекарственных средств
к разрешению на оптовую реализацию
(дистрибуцию) лекарственных средств**

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Группы лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и/или действующих веществ в зависимости от условий их хранения, транспортировки, других факторов, на оптовую реализацию (дистрибуцию) которых распространяется действие разрешения:

№ п/п	Группа лекарственных средств	Отметка (да \ нет)
1	Готовые лекарственные средства по условиям хранения	- - - - -
1.1	готовые лекарственные средства, которые не требуют особых условий хранения	
1.2	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
1.3	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
1.4	готовые лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
1.5	готовые лекарственные средства, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
1.6	готовые лекарственные средства, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
1.7	готовые лекарственные средства, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	
2	Действующие вещества (активный фармацевтический ингредиент (АФИ/API), активная субстанция) по условиям хранения	- - - - -
2.1	действующие вещества, которые не требуют особых условий хранения	

2.2	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
2.3	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
2.4	действующие вещества, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
2.5	действующие вещества, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
2.6	действующие вещества, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
2.7	действующие вещества, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	
3	Нерасфасованные лекарственные средства (нерасфасованная продукция, продукция в форме in bulk) по условиям хранения	- - - - -
3.1	нерасфасованные лекарственные средства, которые не требуют особых условий хранения	
3.2	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
3.3	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
3.4	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
3.5	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
3.6	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют особых условий транспортировки – указать эти особые условия транспортировки	
3.7	нерасфасованные лекарственные средства, которые требуют других особых условий – указать эти особые условия	

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

Приложение 9
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № 3 к разрешению на оптовую
реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ
о проверке (инспекции) владельца разрешения
на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Информация о проведении проверок (инспекций) владельца разрешения по адресу места осуществления деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств (местонахождению фармацевтического склада):

Дата проведения проверки (инспекции)	№ и дата решения Агентства о проведении проверки (инспекции)	Предмет проверки (инспекции)	Дата и № акта проверки (инспекции)	Наличие или отсутствие замечаний

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

Приложение 10
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой реализации
(дистрибуции) лекарственных средств

ЖУРНАЛ
учета заявок на получение разрешений,
уведомления на внесение изменений в разрешительное дело,
заявок на выдачу дубликата разрешения
и выдачи разрешений на осуществление деятельности
по оптовой реализации (дистрибуция) лекарственных средств

№	Дата регистрации заявки / уведомления	Предмет заявки / уведомления	Информация о соискателе/владельце разрешения			
			полное наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя	юридический адрес юридического лица или адрес места проживания индивидуального предпринимателя	адрес места осуществления деятельности (местонахождения фармацевтического склада)	Номер регистрации и идентификационный номер налогоплательщика юридического лица или индивидуального предпринимателя
1	2	3	4	5	6	7

Решение Агентства о выдаче/отказе в выдаче/выдаче дубликата/ внесении изменений / аннулировании/приостановке и разрешений	Дата принятия решения	Название документа (разрешение / изменение / дубликат разрешения)	Серия и номер бланка разрешения/дубликата разрешения	Фамилия, инициалы законного представителя соискателя/владельца разрешения	Отметка о выдаче разрешения /дубликата разрешения (дата выдачи)	Примечание
8	9	10	11	12	13	14

Приложение 11
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой
реализации (дистрибуции) лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

**УВЕДОМЛЕНИЕ
об изменениях**

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица
или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождения фармацевтического склада)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического лица, или
индивидуального предпринимателя: _____

Информация об имеющемся разрешении:

№ разрешения	Дата выдачи разрешения
	« » 20 г.

ДА или
НЕТ)

Суть изменения и его причины:

(изложить суть вносимого изменения и его обоснованные причины)

К данному уведомлению прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя владельца
разрешения на дистрибуцию лекарственных
средств – юридического лица или
индивидуального предпринимателя*

подпись

«___» _____ 20__ г.

М.П.

(для юридического лица)

Отметка о принятии уведомления:

Дата принятия (регистрации) уведомления	№ регистрации уведомления	Ответственное лицо, принявшее уведомление	
«___» _____ 20__ г.			

(фамилия, инициалы)

(подпись)

Приложение 12
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой
реализации (дистрибуции) лекарственных средств

Приложение № _____¹²³
к разрешению на оптовую реализацию
(дистрибуцию) лекарственных средств

Дата принятия решения Агентством о внесении
изменения « ____ » _____ 20 ____
г.

Изменения
к разрешению на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных
средств и/или приложений к нему

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Содержание изменения:

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

¹²³ Указать следующий порядковый номер приложения к разрешительному свидетельству

Приложение 13
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по оптовой
реализации (дистрибуции) лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу дубликата разрешения

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель владельца разрешения:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица
или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождения фармацевтического склада)

Номер регистрации и идентификационный
номер налогоплательщика юридического лица,
или индивидуального предпринимателя: _____

Информация о разрешении:

№ разрешения	дата выдачи разрешения
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Прошу выдать дубликат следующих документов:

№ п/п	Наименование документа (разрешения и/или приложений к разрешению)

Обоснование необходимости выдачи дубликата:

(указать причину)

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя владельца
разрешения на дистрибуцию лекарственных
средств – юридического лица или
индивидуального предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П. (для юридического лица)

Отметка о принятии заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку
« ____ » _____ 20 ____ г.		

(фамилия, инициалы) (подпись)

Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении разрешительных условий осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств

Вопросы по рознице:

- 1. Предусмотреть и обсудить вопрос, что делать с лекарственными средствами, если аптека закрылась, то что делать с лекарственными средствами, которые недораспроданы после закрытия. – вопрос контракта и отдельных правил**
- 2. Уточнить более детально взаимоотношения госпитальной аптеки с медицинскими учреждениями – основаны на договоре по обслуживанию мед учреждения, заключенный с госпитальной аптекой. – п.9 ст 16**
- 3. Перепроверить – сильнодействующие и ядовитые. И определить, что они подлежат предметно-количественному учету?? Нужно ли это? П.13, ст. 19 – убрали сильнодействующие, оставили яды**
- 4. Усилить норму о том, что уведомление о закрытии должны также делать также и в отношении аптечных пунктов. П. 5 ст. 8 + термин «субъект розничной реализации»**
- 5. Еще раз обратить внимание на то, что в Закон «О лицензиях и разрешениях» внести изменения об исключении лек средств о лишении разрешения только после трех протоколов. – это не вопрос данных разрешительных условий**
- 7. Допустимо ли производство в условиях аптеки лек средств, подлежащих специальному контролю – данными РУ не запрещается**
- 8. Уточнить, какие помещения для производства в условиях аптеки должны быть отдельно. И что помещением, что зоной является? - Дали термин «зона»**
- 9. Прописать, что аптечные пункты в высокогорных регионах не могут торговать спектром - внесли в п. 18 ст 1 в отношении амбулаторий**
- 10. Процедура входного контроля качества в рознице, как оно поэтапно осуществляется? - п. 3 ст 26 предусматривает наличие письменной процедуры входного контроля (такая процедура разрабатывается каждой аптекой самостоятельно). Слова «поэтапно» в РУ нет**
- 11. У них есть служба по защите прав потребителей – ОК!**
- 12. В приложениях паспорт заменить – документ, удостоверяющий личность, и добавить личный номер – посмотрим, заменим**
- 13. Авторизированные аптеки уходят. Состыковать с законом. – посмотрим, уберем**
- 14. В приложении предусмотреть насчет предоставления информации об образовании уполномоченного лица - в приложении 2 есть отдельный раздел Информация об образовании ответственного лица (RP)**

15. Сделать акцент на то, что аптека торгует только лс и товарами аптечного ассортимента?? – добавили во все аптеки и аптечные пункты ст 16.

16. Что касалось вопросов и требований к образованию, то:

В обычных аптеках – не ниже бакалавра, в том числе и ответственное лицо.

В производстве и авторизированных аптеках, госпитальные аптеки те, которые производят в условиях аптеки – высшее фарм образование, но не ниже магистра или доктора ????. Ответственное лицо – высшее фарм, не ниже магистра.

Уполномоченное лицо в производстве и импорте – высшее фарм не ниже магистра.

В сельской больнице – среднее специальной образование – по специальности «ассистент фармацевта». (общественный колледж).

Насчет владельцев разрешение (индивидуальных предпринимателей) и владельцев – учредителей юридических лиц – наличие высшего любого фарм образования - не ниже бакалавра. – зачем?

На исполнение Закона Грузии «О лекарственных средствах»:

Статья 1

Утвердить разрешительные условия осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (далее – Разрешительные условия), которые прилагаются.

Статья 2

Установить, что со дня вступления в силу Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительных условий:

владельцы разрешений на авторизованную аптеку, а также юридические и/или физические лица, осуществляющие розничную реализацию фармацевтических продуктов до вступления в силу Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительных условий, должны получить разрешение на розничную реализацию лекарственных средств согласно требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительных условий;

соискатели, желающие получить разрешение на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств впервые, должны получить соответствующее разрешение в порядке, установленном Законом Грузии «О лекарственных средствах» и данными Разрешительными условиями.

Статья 3

С целью создания условий для получения разрешений на розничную реализацию лекарственных средств:

а) лицам, указанным в абзаце 2 статьи 2 данного постановления, со дня вступления в силу данных разрешительных условий и до 1 апреля 2018 года подать в Агентство заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств согласно требованиям данных Разрешительных условий;

б) Агентству, на основании заявок, поданных согласно пункта а) данной статьи, в течение месяца составить план-график мероприятий по их рассмотрению на протяжении 2018-2019 года и принятию соответствующего решения.

Статья 5

Установить, что решение о выдаче разрешения или об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в отношении лиц, подавших такие заявки согласно пункту а) статьи 3 данного постановления, принимается Агентством в срок не позднее 20 (двадцати) рабочих дней, который исчисляется с даты начала рассмотрения указанных заявок согласно составленного Агентством плана-графика мероприятий.

Статья 6

Лица, указанные в абзаце 2 статьи 2 данного постановления и подавшие до 1 апреля 2018 года в Агентство заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств согласно данных разрешительных условий, имеют право продолжать осуществлять свою деятельность до принятия Агентством соответствующего решения согласно утвержденного им плана графика-мероприятий.

Основанием для продолжения осуществления указанными лицами розничную реализацию лекарственных средств, являются заявки, поданные в Агентство до 1 апреля 2018 года.

Статья 7

Лица, указанные абзаце 2 статьи 2 данного постановления, освобождаются от уплаты разрешительного сбора в случае подачи ими заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств до 1 апреля 2018 года.

Статья 8

Данное постановление вступает в силу с 1 января 2018 года, за исключением:

а) частей 7,19 статьи 1, подпункта d) части 5 статьи 8, подпункта h) части 1 статьи 15, а также подпункта а) части 3 статьи 3 в части подачи для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств соискателем:

соискателем - индивидуальным предпринимателем – копии документа, подтверждающего наличие у него высшего фармацевтического образования;

соискателем – юридическим лицом частного права – копии документа, подтверждающего наличие высшего фармацевтического образования у лица, которому принадлежит не менее 50 процентов капитала такого юридического лица, и/или наличие высшего фармацевтического образования у половины его участников (учредителей);

данных Разрешительных условий, которые вступают в силу с 1 января 2021 года;

б) частей 5,6 статьи 1, подпункта е) части статьи 8, подпункта j) части 1 статьи 15, части 3 статьи 22 данных Разрешительных условий, которые вступают в силу с 1 января 2023 года.

**Разрешительные условия
осуществления деятельности по розничной
реализации лекарственных средств**

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Общие положения деятельности по розничной реализации лекарственных средств

1. Деятельность по розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничная реализация лекарственных средств через интернет, а также изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки) в Грузии должна осуществляться в соответствии с данными разрешительными условиями осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (далее – Разрешительные условия).

2. Данные Разрешительные условия разработаны в соответствии с:
Законом Грузии «О лекарственных средствах»;
Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях»;
Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах»;
другими нормативно-правовыми актами Грузии;
а также с учетом:
положений законодательства Европейского Союза;
правил надлежащего хранения лекарственных средств (GSP) Всемирной организации здравоохранения (Guide to good storage practices for pharmaceuticals. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. TRS №908, 2003) и другими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (WHO);
рекомендаций Международной конвенции по фармацевтическим инспекциям (PIC\S) в сфере регулирования обращения лекарственных средств.

3. Данные Разрешительные условия устанавливают порядок получения разрешения на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств, квалификационные, организационные требования, требования к материально-технической базе и другие требования для осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки).

4. Действие данных Разрешительных условий распространяется на всех юридических лиц независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности и индивидуальных предпринимателей, зарегистрированных в установленном законодательством Грузии порядке, которые осуществляют деятельность, связанную с розничной реализацией лекарственных средств (далее – субъекты).

5. Индивидуальный предприниматель может быть владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств только при условии наличия у него высшего фармацевтического образования.

6. Юридическое лицо частного права может быть владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств только при условии, что:

не менее 50 процентов капитала юридического лица частного права принадлежит одному лицу, имеющему высшее фармацевтическое образование; и/или половина участников (учредителей) юридического лица частного права имеет высшее фармацевтическое образование.

7. Юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, не может включать:

акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств и/или осуществление медицинской деятельности.

Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на производство и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

8. Ограничения, установленные частями 6-7 данной статьи данных Разрешительных условий, не распространяются на юридических лиц публичного права и лиц, сотрудничающих в рамках государственно-частного партнерства.

9. Розничной реализации на территории Грузии подлежат:

зарегистрированные лекарственные средства, на которые Агентством выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

лекарственные средства, изготовленные (произведенные) в условиях аптеки.

После истечения срока действия торговой лицензии и/или параллельной торговой лицензии на лекарственные средства допускается их реализация субъектами, имеющими разрешение на розничную реализацию лекарственных средств, до истечения срока годности таких лекарственных средств, при условии, что их реализация не запрещена или не приостановлена Агентством.

10. Розничная реализация лекарственных средств осуществляется по рецепту или без рецепта.

Определение категории отпуска лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями Закона Грузии «О лекарственных средствах» при их государственной регистрации (перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье на лекарственные средства).

Порядок выписывания рецептов утверждается приказом Министра.

11. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств может осуществлять свою деятельность в соответствии с требованиями, установленными данными Разрешительными условиями, через:

аптеку (в том числе госпитальную аптеку),
структурное подразделение аптеки – аптечный пункт и/или передвижной аптечный пункт,
торговый объект розничной реализации.

12. Субъект, осуществляющий деятельность по розничной реализации лекарственных средств, должен иметь разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по каждому адресу места осуществления такой деятельности.

13. Деятельность по розничной реализации лекарственных средств через структурные подразделения аптеки – через аптечный пункт или через передвижной аптечный пункт, может осуществляться субъектом только на основании внесения данных о структурном подразделении в приложение к разрешительному свидетельству, которое является его неотъемлемой частью.

14. Розничная реализация лекарственных средств через интернет осуществляется субъектами на основании разрешения на их розничную реализацию. При этом, в разрешении на розничную реализацию лекарственных средств указывается такой вид деятельности, как розничная реализация лекарственных средств через интернет.

15. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки может осуществляться только в аптеках/ госпитальных аптеках на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки. При этом в разрешении на розничную реализацию лекарственных средств указывается такой вид деятельности, как изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки.

16. Розничная реализация лекарственных средств, изготовленных (произведенных) в условиях аптеки, может осуществляться только через аптеки, в которых они изготовлены (произведены) и их структурные подразделения.

17. В случае отсутствия в населенных пунктах сельской местности (в высокогорных и труднодоступных местах) аптеки, розничная реализация лекарственных средств может осуществляться персоналом больниц и/или амбулаторий, имеющим фармацевтическое или медицинское образование, на основании договоров с владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

18. Розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, а также изготовление (производство) таких лекарственных средств в условиях аптеки осуществляется субъектами в соответствии с требованиями данного Закона Грузии «О лекарственных средствах» и Закона Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», данных Разрешительных условий и других нормативно-правовых актах Грузии.

В больницах и/или амбулаториях, расположенных в населенных пунктах сельской местности (в высокогорных и труднодоступных местах) розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, запрещена.

19. Госпитальная аптека, имеющая разрешение на розничную реализацию лекарственных средств, имеет право осуществлять деятельность по импорту лекарственных средств для собственных нужд, при наличии разрешения на производство лекарственных средств, полученного в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

Лекарственные средства, импортируемые госпитальной аптекой для собственных нужд, подлежат только:

отпуску подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека;

поставке юридическим лицам любой организационно-правовой формы и формы собственности и/или индивидуальным предпринимателям, имеющим разрешение на осуществление медицинской деятельности, на основании договоров и по их заказам.

20. Регулирование и контроль деятельности по розничной реализации лекарственных средств осуществляется Агентством путем выдачи субъектам разрешений на этот вид деятельности, государственного контроля над соблюдением владельцами разрешений данных Разрешительных условий, а также осуществления других процедур в соответствии с законодательством Грузии и данными Разрешительными условиями.

21. Запрещается розничная реализация лекарственных средств:

а) незарегистрированных лекарственных средств, на которые Агентством не выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

б) без разрешения ответственного лица (RP);

с) некачественных лекарственных средств, что подтверждено результатами контроля качества;

д) фальсифицированных лекарственных средств;

е) лекарственных средств с истекшим сроком годности;

ф) лекарственных средств, запрещенных Агентством к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством в установленном законодательством Грузии порядке.

22. Лекарственные средства, реализуемые физическим лицам, не подлежат возврату в аптеку с целью повторной реализации.

23. Субъект не может передавать разрешение на розничную реализацию лекарственных средств другому юридическому или физическому лицу для осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств.

Статья 2. Термины и сокращения

1. Термины, используемые в данных Разрешительных условиях, имеют следующее значение:

аптечный пункт – структурное подразделение аптеки, расположенное не по адресу местонахождения аптеки, и осуществляющее розничную реализацию лекарственных средств на основании имеющегося у аптеки разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, полученного согласно данным Разрешительным условиям;

внутриаптечная заготовка – концентрированные растворы и полуфабрикаты, которые изготавливаются и используются в аптеке для изготовления готовых лекарственных средств, а так же лекарственные средства, изготавливаемые по часто повторяемым прописям;

дата использования (in-use expiry date) – дата окончания периода применения, при котором лекарственное средство может приниматься или применяться после того, как упаковка была открыта, соответственно, после взятия первой дозы лекарственного средства из упаковки;

зона (area) – специальный комплекс помещений внутри здания, или часть помещения, предназначенная и используемая (эксплуатируемая) по определенному назначению;

изготовление (preparation) лекарственных средств – процесс, который включает в себя все операции, связанные с получением сырья, обработкой (производством), контролем качества, выпуском, хранением, отпуском лекарственных средств и связанных с ними элементов управления;

изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки – индивидуальное изготовление лекарственных средств по рецептам врачей, по заказу медицинских учреждений или изготовление внутриаптечной заготовки;

карантин – временный статус исходных веществ, упаковочных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств, лекарственных средств, изолированных физически или другими эффективным способом, которые находятся в ожидании решения о дальнейшем обращении с ними;

номер серии – комбинация цифр, символов и/или букв, позволяющих идентифицировать серию лекарственных средств;

передвижной аптечный пункт – структурное подразделение аптеки в виде транспортного средства, предназначенного и используемого владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств для отпуска лекарственных средств населению и транспортировки, хранения лекарственных средств, связанных с этим отпуском;

перекрестная контаминация – загрязнение сырья или продукта другим сырьем или продуктом;

растительное сырье (лекарственное растительное сырье) – целые растения или целые части растений в необработанной, обычно высушенной форме, или свежие, которые могут применяться для изготовления растительных лекарственных средств;

риск потери качества лекарственного средства при его розничной реализации – воздействия на лекарственное средство неблагоприятных факторов при хранении, транспортировке и других процедурах, связанных с обращением лекарственного средства во время его розничной реализации, которые потенциально могут привести к потере качества лекарственного средства;

товары аптечного ассортимента – товары (продукция), сопутствующие лекарственным средствам, используемые при профилактике, диагностике, лечении заболеваний, для облегчения состояния человека, ухода за телом. К таким товарам, например, относятся: медицинские изделия, косметические

средства, санитарно-гигиенические средства, оптика, стоматологические средства, соки, минеральные воды, диетическое и детское питание, специальные диетические добавки (биологически активные добавки), предметы ухода за новорожденными и детьми, другие подобные товары;

упаковочный материал – любой материал, применяемый для упаковки исходного сырья, промежуточной продукции, внутриаптечных заготовок или готового лекарственного средства, за исключением транспортной упаковки;

чистая зона – зона, в окружающей среде которой контролируются частицы и микроорганизмы, являющиеся контаминантами, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы снизить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри этой зоны;

экстемпоральные лекарственные средства – лекарственные средства, изготавливаемые по рецепту врача для конкретного пациента или по заказу медицинских учреждений, а также внутриаптечные заготовки. Такое изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки может осуществляться по магистральным прописям и официальным прописям.

2. Термины «Агентство», «Министерство», «готовое лекарственное средство», «отзыв лекарственного средства из обращения», «соискатель», «розничная реализация лекарственных средств» и другие термины, приведенные в данных Разрешительных условиях, толкуются в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

3. Для целей данных Разрешительных условий употребление в их тексте терминов:

«аптека» подразумевает под собой аптеку и госпитальную аптеку;

«субъект розничной реализации» подразумевает под собой аптеку, ее структурные подразделения (аптечный пункт, передвижной аптечный пункт), госпитальную аптеку, торговый объект розничной реализации лекарственных средств;

«сырье (исходное сырье, исходное вещество)» – подразумевает под собой любое вещество, используемое для изготовления (производства) лекарственного средства в условиях аптеки, за исключением упаковочных материалов.

4. В данных Разрешительных условиях используются следующие сокращения:
GMP – Good Manufacturing Practice (правила надлежащего производства),
PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (международная система сотрудничества фармацевтических инспекций),
RP – Responsible Person (ответственное лицо).

РАЗДЕЛ II. ПОРЯДОК ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 3. Заявка на получение разрешения на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств и ее подача соискателем

1. Для получения разрешения на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств (далее – разрешение на розничную реализацию

лекарственных средств) соискатель или его законный представитель подает в Агентство заявку по форме, приведенной в приложении 1 к данным Разрешительным условиям.

1. Заявка подается по каждому адресу места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств.

2. К заявке прилагаются следующие документы:

а) для соискателя – индивидуального предпринимателя – заверенная соискателем копия выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц и документ, подтверждающий наличие у него высшего фармацевтического образования;

для соискателя – юридического лица частного права – заверенные соискателем копии выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц, копии учредительных документов (устав юридического лица частного права) и документа, подтверждающего наличие высшего фармацевтического образования у лица, которому принадлежит не менее 50 процентов капитала такого юридического лица, и/или наличие высшего фармацевтического образования у половины его участников (учредителей);

для соискателя – юридического лица публичного права - заверенные соискателем копии учредительных документов (положение, устав юридического лица публичного права);

б) информация об ответственном лице (ответственных лицах (РР) – по форме, приведенной в приложении 2 к данным Разрешительным условиям;

с) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств – по форме, приведенной в приложении 3 к данным Разрешительным условиям.

В случае наличия у аптеки структурного подразделения, ведомость о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств должна быть составлена по каждому структурному подразделению;

д) заверенные соискателем копии документов, удостоверяющие его право пользования материально-технической базой по адресу места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств и по адресам местонахождения структурных подразделений аптеки (аптечных пунктов/передвижных аптечных пунктов) (если такие имеются);

е) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

Для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки, соискатель дополнительно подает в Агентство ведомости об обеспечении качества и контроле качества лекарственных средств при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки – по форме, приведенной в приложении 4 к данным Разрешительным условиям.

3. За выдачу разрешения на розничную реализацию лекарственных средств соискатель уплачивает сбор в размерах и порядке, установленных Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах».

4. Заявка на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и прилагаемые к ней документы принимаются Агентством по описи, форма которой

приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается соискателю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего их.

Все представленные соискателем документы формируются в отдельное разрешительное дело. Разрешительное дело ведется в порядке, который утвержден приказом председателя Агентства.

Заявка на получение разрешения на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств и прилагаемые к ней документы могут быть поданы соискателем в электронном виде.

Инструкции и руководства о порядке подачи соискателем заявки на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств и прилагаемых к ней документов утверждаются председателем Агентства. Такие инструкции и руководства в обязательном порядке должны находиться в публичном доступе для соискателей на официальном веб-сайте Агентства.

5. Заявка на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов подлежат рассмотрению Агентством с целью установления соответствия соискателя разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств.

Статья 4. Рассмотрение заявки

1. Заявка на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов рассматриваются Агентством на предмет соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах.

2. Проверка Агентством соответствия соискателя данным разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах, включает в себя:

а) проведение экспертной оценки заявки и поданного комплекта документов в порядке, установленном статьей 6 данных Разрешительных условий;

б) проведение проверки (инспекции) по адресу месту осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств (по адресу места осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств) в порядке, установленном статьей 7 данных Разрешительных условий.

3. По результатам рассмотрения заявки и прилагаемого к ней комплекта документов на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств Агентство может принять одно из следующих мотивированных решений:

а) оставить заявку на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств без рассмотрения;

б) выдать разрешение на розничную реализацию лекарственных средств;

с) отказать в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

Указанные решения Агентства могут отличаться и быть разными в отношении аптеки и ее структурного подразделения.

4. Агентство принимает решение о выдаче разрешения или о мотивированном отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в срок не позднее 20 (двадцати) рабочих дней с даты принятия заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств. Если решение о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств не будет принято Агентством в указанный срок, решение на розничную реализацию лекарственных средств считается выданным.

Срок, необходимый для предоставления соискателем дополнительной информации по запросу Агентства согласно части 3 статьи 6 и/или части 10 статьи 10 данных Разрешительных условий, не входит в срок, установленный абзацем первым данной части данной статьи.

Статья 5. Принятие решения оставить заявку без рассмотрения

1. Агентство принимает решение оставить заявку на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств без рассмотрения в таких случаях:

- a) заявка подана или подписана лицом, не имеющим на это полномочий;
- b) комплект документов на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям.

Комплект документов на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств считается таким, что не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям, если документы поданы не в полном объеме и/или оформлены с нарушением требований данных Разрешительных условий;

- c) соискатель обратился за получением разрешения на розничную реализацию лекарственных средств раньше чем через один год от даты принятия Агентством решения об аннулировании предыдущего разрешения на основании части 16 статьи 33 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

2. Решение оставить заявку на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств без рассмотрения принимается Агентством в срок не более 10 (десяти) рабочих дней со дня принятия заявки, о чем соискатель должен быть проинформирован в письменной форме с указанием причин в течение 5 (пяти) рабочих дней со дня принятия такого решения.

3. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения оставить заявку на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств без рассмотрения, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 6. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов

1. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов, подаваемых соискателем с целью получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, осуществляется Агентством в порядке и в сроки, установленные данными Разрешительными условиями.

2. Во время проведения экспертной оценки заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и прилагаемого к ней комплекта документов Агентство:

- a) оценивает соответствие данных в заявке и данных в документах, прилагаемых к ней;
- b) проверяет документальное соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий.

При необходимости Агентство может однократно потребовать от соискателя предоставления дополнительной информации о материально-технической базе и о квалификации ответственного лица/лиц (RP). В этом случае отсчет времени на рассмотрение

заявки и принятия Агентством решения по ней приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

3. Если соискатель в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему запроса не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение оставить заявку без рассмотрения на основании несоответствия поданного комплекта документов требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям.

4. По результатам проведенной экспертной оценки Агентство принимает одно из следующих решений:

а) отказать в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

б) провести проверку (инспекцию) по месту осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождению аптеки и ее структурных подразделений, торгового объекта розничной реализации, госпитальной аптеки).

5. Агентство принимает решение об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, если по результатам экспертной оценки установлено, что:

а) поданные соискателем заявка и документы, прилагаемые к ней, не соответствуют требованиям данных Разрешительных условий;

б) соискатель не соответствует требованиям данных Разрешительных условий;

в) соискатель лишен права на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств на основании вступившего в силу обвинительного приговора суда.

6. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

7. Если по результатам экспертной оценки не установлено основания для отказа в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, предусмотренные частью 5 данной статьи, Агентство принимает решение о проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождению аптеки и ее структурных подразделений, госпитальной аптеки, торгового объекта розничной реализации).

Статья 7. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям

1. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям проводится Агентством по адресу места осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождению субъекта розничной реализации) в установленном законодательством Грузии порядке.

О проведении такой проверки (инспекции) Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения, но не позже чем за 1 (один) рабочий день до начала ее проведения.

2. Во время проведения проверки (инспекции) по месту осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств

(местонахождению аптеки и ее структурных подразделений, госпитальной аптеки, торгового объекта розничной реализации):

а) осуществляется проверка оригиналов документов, копии которых подавались соискателем вместе с заявкой на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

б) устанавливается достоверность данных в заявке и документах, поданных соискателем для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, путем сравнения с фактическими данными по адресу места осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств;

с) оценивается соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий по адресу места осуществления соискателем деятельности по розничной реализации лекарственных средств (в том числе розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки).

3. Результаты проверки (инспекции) оформляются в виде акта проверки (инспекции), в порядке и по форме, установленным законодательством Грузии.

Акт проверки (инспекции) составляется в двух экземплярах, один из которых передается соискателю.

4. В случае если соискатель не допускает лиц, осуществляющих проверку (инспекцию) к ее проведению, или не дает возможности таким лицам ознакомиться с вопросами, которые являются предметом проверки (инспекции), лицами, осуществляющими проверку/инспекцию составляется акт об отказе в проведении проверки (инспекции), что является основанием для последующего отказа Агентства в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

5. По результатам проверки (инспекции) в акте проверки (инспекции) должно быть отражено:

а) наличие или отсутствие расхождений в данных, изложенных в заявке и/или в документах, подаваемых соискателем для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности (достоверность данных);

б) наличие или отсутствие критических несоответствий данным Разрешительным условиям;

с) рекомендации и выводы.

6. Результаты проверки (инспекции) должны быть отражены, в том числе, в отношении следующего:

а) возможности соискателя осуществлять розничную реализацию лекарственных средств через интернет – в случае, если соискатель намерен осуществлять такую деятельность;

б) возможности соискателя осуществлять изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки (с отражением информации о лекарственных формах) – в случае, если соискатель намерен осуществлять такую деятельность;

с) возможности соискателя осуществлять розничную реализацию лекарственных средств через структурные подразделения (аптечные пункты или передвижные аптечные пункты) – в случае, если соискатель намерен осуществлять такую деятельность.

7. Информация о проверке (ах) (инспекции (ях)) оформляется как приложение к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям, и подлежит актуализации в порядке, установленном статьей 11 данных Разрешительных условий.

Статья 8. Решение Агентства по результатам экспертной оценки и проверки (инспекции)

1. С целью обеспечения объективности и непредвзятости в принятии решения Агентством о выдаче или об отказе в выдаче

разрешения на розничную реализацию лекарственных средств результаты экспертной оценки и проверки (инспекции) подлежат рассмотрению на комиссии по вопросам выдачи разрешений (далее – Комиссии), которая создается при Агентстве. Состав и положение о Комиссии утверждаются приказом председателя Агентства.

К компетенции Комиссии относятся так же рассмотрение вопросов о приостановке действия или аннулировании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, рассмотрение результатов плановых и внеплановых проверок (инспекций) субъектов, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств.

При формировании Комиссии в ее состав должны быть включены представители (специалисты) экспертных организаций, учебных учреждений, профессиональных ассоциаций, общественных организаций, деятельность которых связана со сферой обращения лекарственных средств, а также отдельные специалисты (эксперты) в этой сфере (как резиденты, так и нерезиденты Грузии).

2. По итогам рассмотрения результатов экспертной оценки и проверки (инспекции) Комиссия может рекомендовать Агентству:

- a) выдать соискателю разрешение на розничную реализацию лекарственных средств;
- b) отказать соискателю в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

3. Допускается, что рекомендации Комиссии могут быть разными для осуществления деятельности по:

- a) розничной реализации лекарственных средств;
- b) розничной реализации лекарственных средств через интернет;
- c) изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки, в том числе в отношении разных форм лекарственных средств, которые намерен изготавливать (производить) соискатель в условиях аптеки.

Рекомендации Комиссии так же могут быть разными для аптеки и для ее структурных подразделений.

4. Рекомендации Комиссии являются основанием для принятия Агентством решения о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

5. Основанием для отказа Агентством в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, за исключением оснований, указанных в части 5 статьи 6 данных Разрешительных условий, может быть одна или несколько из следующих причин:

a) выявлены недостоверные данные в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств при экспертной оценке поданного комплекта документов;

b) при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (по местонахождению аптеки и ее структурных подразделений, госпитальной аптеки, торгового объекта розничной реализации соискателя) установлены критические несоответствия Разрешительным условиям;

c) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе соискателя в ее проведении;

d) несоблюдение соискателем ограничений, связанных с получением разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, предусмотренных частью 7 статьи 1 данных Разрешительных условий;

е) несоответствие соискателя условиям, предусмотренным частями 5,6 статьи 1 данных Разрешительных условий.

6. О принятом решении о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты его принятия.

О выдаче разрешения Агентство в течение 5 (пяти) рабочих дней публикует соответствующую информацию на своем сайте.

7. В случае принятия решения об отказе в выдаче разрешения на розничную реализацию лекарственных средств соискатель может повторно подать в Агентство новую заявку на получение такого разрешения после устранения причин, которые стали основанием для отказа в выдаче разрешения, но не ранее чем через месяц после принятия такого решения.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 9. Оформление разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств оформляется Агентством в течение 3 (трех) рабочих дней с даты принятия решения о выдаче разрешения.

2. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств оформляется в виде разрешительного свидетельства по форме, приведенной в приложении 6 к данным Разрешительным условиям, которое подписывается руководителем Агентства или уполномоченным им заместителем председателя Агентства и заверяется печатью Агентства.

Бланк разрешительного свидетельства должен соответствовать требованиям, установленным законодательством Грузии.

3. К разрешению на розничную реализацию лекарственных средств Агентством оформляются следующие приложения, которые являются его неотъемлемой частью:

а) информация об ответственном лице (ответственных лицах) (RP) – по форме, приведенной в приложении 7 к данным Разрешительным условиям;

б) информация о структурных подразделениях аптеки (аптечных пунктах и/или передвижных аптечных пунктах), в случае их наличия – по форме, приведенной в приложении 8 к данным Разрешительным условиям;

с) перечень лекарственных форм, которые могут изготавливаться (производиться) субъектом в условиях аптеки (в случае осуществления такой деятельности) – по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям;

д) информация о проверках (инспекциях) соискателя/владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств – по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

4. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств выдается на неограниченный срок.

5. Выдача разрешения на розничную реализацию лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

6. Информация о разрешении на розничную реализацию лекарственных средств и его владельце вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого

решения, который ведется Агентством в соответствии с требованиями Законов Грузии «О лицензиях и разрешениях» и «О лекарственных средствах». Порядок и форма ведения ведомственного реестра разрешений на дистрибуцию лекарственных средств утверждаются председателем Агентства.

Статья 10. Внесение изменений в разрешение на розничную реализацию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан информировать Агентство обо всех изменениях данных, содержащихся в заявке и/или в документах, которые подавались вместе с заявкой на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств (далее – изменения).

2. Изменения, указанные в части 1 данной статьи, могут быть:

а) планируемые изменения – изменения, которые планируются владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по собственной инициативе или на основании изменений требований законодательства Грузии.

К планируемым изменениям относится также открытие владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств структурных подразделений аптеки (аптечных пунктов или передвижных аптечных пунктов), а также расширение деятельности – намерение владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств начать осуществлять розничную реализацию лекарственных средств через интернет или изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки;

б) внеплановые изменения – изменения, которые возникают непредвиденно и независимо от владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

3. С целью выполнения требований, указанных в части 1 данной статьи, владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств подает в Агентство уведомление об изменениях по форме, приведенной в приложении 12 к данным Разрешительным условиям, и документы, подтверждающие обоснованность таких изменений:

а) в случае планируемых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в Агентство до реализации изменений;

б) в случае внеплановых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в Агентство в течение не более 10 рабочих дней со дня возникновения изменений.

4. Планируемые изменения могут быть реализованы владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств только после принятия Агентством решения о принятии заявленных владельцем разрешения изменений.

5. В случае планируемого закрытия субъекта розничной реализации лекарственных средств, в том числе временного закрытия для проведения ремонтных работ, технического переоборудования или иных работ (на период более чем одна неделя), владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должен в срок не менее чем за 5 (пять) дней письменно известить Агентство и информировать потребителей путем размещения рядом с информацией о режиме его работы объявления о дате и периоде его закрытия, а также информацию о месторасположении и времени работы ближайших субъектов розничной реализации лекарственных средств.

6. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения на розничную реализацию лекарственных средств или его законному представителю с отметкой о дате

принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

7. Все представленные владельцем разрешения документы вносятся в разрешительное дело.

8. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, подлежат рассмотрению Агентством в следующем порядке:

а) изменения формального характера – в течение не более 10 рабочих дней с даты принятия Агентством уведомления об изменениях от владельца разрешения;

б) изменения неформального характера – в сроки, установленные данными Разрешительными условиями для рассмотрения заявки на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

9. Если в сроки, указанные в части 8 данной статьи, Агентство не принимает решения в отношении заявленных владельцем разрешения изменений, то такие изменения считаются принятыми Агентством.

10. При необходимости Агентство может однократно потребовать от владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств предоставления дополнительной информации, подтверждающей обоснованность и допустимость принятия изменений. В этом случае отсчет времени на рассмотрение уведомления и принятия решения приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

Если владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему запроса не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение отказать в принятии изменений.

11. К изменениям формального характера относятся:

а) изменение наименования владельца разрешения – наименование юридического лица или фамилии, имени, отчества индивидуального предпринимателя;

б) изменение адреса владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, к которому относятся:

изменение юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение названия юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение названия адреса места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождения аптеки и ее структурных подразделений, госпитальной аптеки, торгового объекта розничной реализации);

изменение режима работы субъекта розничной реализации лекарственных средств;

с) другие аналогичные изменения (например, смена руководителя, изменение названий владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, изменение названия субъекта розничной реализации).

12. К изменениям неформального характера относятся:

а) смена ответственного лица (РР);

б) расширение деятельности владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, связанное с:

открытием структурного подразделения аптеки (аптечного пункта или передвижного аптечного пункта);

намерением начать осуществление розничной реализации лекарственных средств через интернет;

намерением начать осуществление изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки;

с) расширение перечня лекарственных форм, изготовление (производство) которых намерен осуществлять владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

д) изменение расположения или предназначения помещений/зон субъекта розничной реализации лекарственных средств;

е) другие изменения, которые потенциально могут нести риск потери качества лекарственных средств при их розничной реализации в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств изменений.

13. В ходе рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство:

а) проверяет соответствие данных в уведомлении и в документах, прилагаемых к нему;

б) оценивает то, что вносимые изменения не противоречат требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств и данных Разрешительных условий, а также их обоснованность и целесообразность;

с) оценивает отсутствие риска потери качества лекарственных средств при их розничной реализации (в том числе при розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также при изготовлении (производстве) лекарственных средств в условиях аптеки) в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения изменений.

14. По результатам рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство может принять одно из следующих решений:

а) принять заявленные владельцем разрешения изменения;

б) отказать владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений.

15. Агентство принимает решение принять заявленные владельцем разрешения изменения, если они не противоречат требованиям законодательства Грузии и не несут риска потери качества лекарственных средств при их розничной реализации (в том числе при розничной реализации лекарственных средств через интернет, а также при изготовлении (производстве) лекарственных средств в условиях аптеки).

16. При рассмотрении уведомления об изменениях и прилагаемых к нему документов, Агентство может провести проверку (инспекцию) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и принять соответствующее решение на основании результатов проверки (инспекции). Такая проверка (инспекция) может быть проведена:

а) по инициативе владельца разрешения;

б) по решению Агентства в случае, если изменения носят неформальный характер.

Проверка (инспекция) проводится в порядке, установленном в статье 7 данных Разрешительных условий.

Изменения, которые носят формальный характер, проверке (инспекции) не подлежат.

17. Агентство отказывает владельцу разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в принятии заявленных им изменений по следующим основаниям:

а) указанных в части 4 статьи 8 данных Разрешительных условий;

б) Агентством установлено несоответствие ответственного лица (RP) требованиям данных Разрешительных условий (в случае, если предметом заявленных изменений является смена ответственного лица(RP)).

18. О принятом решении по результатам рассмотрения изменений Агентство информирует владельца разрешения в течение не более 5 (пяти) рабочих дней после его принятия.

19. Если изменения касаются информации, содержащейся в разрешительном свидетельстве и/или приложениях к нему, то Агентство оформляет изменения к разрешительному свидетельству по форме, приведенной в приложения 13 к данным

Разрешительным условиям, которое направляется (выдается) Агентством владельцу разрешения в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения.

20. Если изменения связаны с расширением деятельности владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, предусмотренные в пункте б) части 12 данной статьи данных Разрешительных условий, Агентство оформляет соответствующие приложения к разрешительному свидетельству.

21. За выдачу каждого изменения к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств, которые предусмотрены в части 19 и части 20 данной статьи данных Разрешительных условий, уплачивается разрешительный сбор в размере, установленном Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

22. Выдача изменения к разрешительному свидетельству на розничную реализацию лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

23. Информация о внесении изменений к разрешительному свидетельству на розничную реализацию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

24. В случае отказа в принятии заявленных им изменений владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств может повторно подать в Агентство новое уведомление об изменениях после устранения причин, послуживших основанием для такого отказа.

Статья 11. Приложение к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств по результатам проверки (инспекции)

1. Информация о проверках (инспекциях) подлежит актуализации после каждой проверки (инспекции) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств путем оформления актуализированного приложения к разрешительному свидетельству.

Такое актуализированное приложение к разрешительному свидетельству, содержащее информацию о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения оформляется Агентством в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты составления акта проверки (инспекции) и в течении 5 (пяти) рабочих дней после его оформления направляется владельцу разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

2. Информация об актуализации приложения, указанного в части 1 данной статьи, регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

3. Актуализированная информация о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты оформления актуализированного приложения.

Статья 12. Оформление дубликата разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. В случае потери или повреждения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или приложений к нему владелец разрешения обязан

обратиться в Агентство с заявкой о выдаче дубликата разрешения и/или приложений к нему по форме, приведенной в приложении 14 данных к данным Разрешительным условиям.

2. За выдачу дубликата разрешения и/или приложений к нему владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств уплачивается разрешительный сбор в размере, установленном Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

Документ, удостоверяющий уплату такого разрешительного сбора, прилагается владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств к заявке о выдаче дубликата разрешения.

3. Заявка на выдачу дубликата разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и прилагаемые к ней документы принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 5 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения или его законному представителю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

Все представленные владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств документы вносятся в разрешительное дело.

4. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, подавший заявку о выдаче дубликата разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или приложений к нему имеет право осуществлять свою деятельность на основании описи до получения дубликата разрешения и/или приложений к нему.

5. Дубликат разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или приложений к нему должны быть выдан Агентством в течение 2 (двух) рабочих дней со дня принятия заявки.

6. На дубликате разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или на дубликатах приложений к нему должна быть проставлена отметка «Дубликат».

7. Выдача дубликата разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или приложений к нему регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

8. Агентство вносит информацию о выдаче дубликата разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или дубликатов приложений к разрешению в ведомственный реестр разрешений на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

Раздел III. ПРИОСТАНОВКА ДЕЙСТВИЯ И АННУЛИРОВАНИЕ РАЗРЕШЕНИЯ НА РОЗНИЧНУЮ РЕАЛИЗАЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 13. Общие положения о приостановке действия или аннулирования разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств может быть приостановлено или аннулировано Агентством по следующим основаниям:

а) по обращению владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

б) по основаниям, предусмотренным статьей 14 данных Разрешительных условий, установленным по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств;

8. Разрешение на розничную реализацию лекарственных средств подлежит аннулированию в случае исключения владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц.

9. Приостановка действия или аннулирование разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в случае обращения владельца разрешения осуществляется в порядке, установленном в статье 14 данных Разрешительных условий.

10. Вопрос о приостановке действия или аннулировании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств подлежит рассмотрению Комиссией, согласно требований, установленных в части 1 статьи 8 данных Разрешительных условий

11. Приостановка действия или аннулирование разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств осуществляется в порядке, установленном в статье 15 данных Разрешительных условий.

~~12. Решение о приостановке действия или об аннулировании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств принимается Агентством в виде индивидуального административно- правового акта в течение 10 рабочих дней с даты установления оснований для приостановки действия разрешения или его аннулирования и вступает в силу через 10 рабочих дней после его принятия.~~

Не будем ставить срок вступления в силу и меняем это в законе.

Мы считаем, что очень важно оставить срок – когда или через сколько вступает в силу решение об аннулировании разрешения, так как на момент принятия такого решения Агентством, субъект об этом решении не может быть уведомлен и с момента принятия такого решения он не сможет это решение выполнить и появляется правовая коллизия... Кроме того, такая норма важна и для исключения коррупционной составляющей при принятии подобных решений и определении срока вступления их в силу

О принятом решении Агентство должно проинформировать владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 рабочих дней со дня его принятия.

Информация о приостановке действия или аннулировании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на розничную реализацию лекарственных средств в течение 2 рабочих дней.

13. Решения Агентства о приостановке действия или об аннулировании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств могут быть обжалованы владельцем разрешения в Министерстве или в суде.

Статья 14. Приостановка действия или аннулирование разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по обращению владельца разрешения

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств имеет право приостановить или прекратить деятельности по розничной реализации лекарственных средств по собственной инициативе. В этом случае действие разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должно быть соответственно приостановлено или аннулировано Агентством.

2. Для приостановки действия или аннулирования разрешения на розничную реализацию лекарственных средств владелец разрешения подает в Агентство письменное уведомление, составленное в произвольной форме, с указанием причин приостановки или прекращения деятельности по розничной реализации лекарственных средств.

3. Письменное уведомление подается владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в Агентство в течение 10 рабочих дней со дня возникновения оснований для приостановки или прекращения деятельности по розничной реализации лекарственных средств.

4. Агентство рассматривает письменное уведомление владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и принимает решение о его приостановке или аннулировании в срок, установленный в части 5 статьи 13 данных Разрешительных условий.

Статья 15. Приостановка действия или аннулирование разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. По результатам государственного контроля Агентство имеет право приостановить действие или аннулировать разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по следующим основаниям:

а) наличие критических нарушений данных Разрешительных условий, выявленных при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления владельцем разрешения деятельности по розничной реализации лекарственных средств;

б) реализация владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств:

незарегистрированных на территории Грузии лекарственных средств, за исключением случаев, предусмотренных законодательство Грузии,

лекарственных средств, на которые Агентством не выдана параллельная торговая лицензия,

фальсифицированных лекарственных средств,

лекарственных средств с истекшим сроком годности,

лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

с) выявление расхождений в данных, изложенных в заявке на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и/или в документах, прилагаемых к ней, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств;

д) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о повторном нарушении владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств данных Разрешительных условий;

е) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о невыполнении владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств решения Агентства об устранении нарушений данных Разрешительных условий;

ф) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств в проведении проверки (инспекции);

g) нарушения правил отпуска лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

h) несоблюдение владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств ограничений, предусмотренных статьей 34 Закона Грузии «О лекарственных средствах»;

i) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), установлен факт закрытия владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по собственной инициативе на срок более чем одна неделя без уведомления об этом Агентства;

j) лицами, осуществляющим проверку (инспекцию), установлены нарушения владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств условий, предусмотренных частями 5,6 статьи 1 данных Разрешительных условий.

2. Действие разрешения на розничную реализацию лекарственных средств может быть возобновлено Агентством после устранения владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств причин, которые послужили основанием для его приостановки.

3. В случае аннулирования Агентством разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, владелец разрешения имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения после устранения причин, которые стали основанием для аннулирования разрешения.

В случае аннулирования разрешения на основании пунктов б), е), f), g), h) и j) части 1 данной статьи данных Разрешительных условий, владелец разрешения имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения на розничную реализацию лекарственных средств не ранее чем через один год от даты принятия решения об аннулировании предыдущего разрешения.

РАЗДЕЛ III. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К СУБЪЕКТУ РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 16. Общие положения в отношении деятельности по розничной реализации лекарственных средств

1. Розничная реализация лекарственных средств может осуществляться в аптеках и торговых объектах розничной реализации.

2. Аптеки могут осуществлять:

розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых по рецепту (не подлежащих специальному контролю);

розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых без рецепта;

розничную реализацию лекарственных средств через интернет;

изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки,

реализацию товаров аптечного ассортимента.

Аптека так же может осуществлять розничную реализацию лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, при наличии у аптеки права на обращение с лекарственными средствами, подлежащими специальному контролю.

3. Торговые объекты розничной реализации лекарственных средств могут осуществлять только розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых без рецепта, перечень которых утверждается приказом Министра, а также реализацию товаров аптечного ассортимента.

4. Аптеки могут иметь структурные подразделения, к которым относятся аптечные пункты и передвижные аптечные пункт, требования к которым устанавливаются данными Разрешительными условиями.

5. Структурные подразделения аптеки – аптечные пункты и передвижные аптечные пункты – могут осуществлять:

розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых по рецепту (не подлежащих специальному контролю);

розничную реализацию лекарственных средств, отпускаемых без рецепта;

реализацию товаров аптечного ассортимента.

6. В случае полного прекращения работы аптеки или ее ликвидации запрещается осуществление деятельности по реализации лекарственных средств через ее структурные подразделения (аптечные пункты и передвижные аптечные пункты).

7. Отпуск лекарственных средств медицинским учреждениям или их подразделениям может осуществляться аптеками на основании договоров и по их заказам.

8. Госпитальная аптека является структурным подразделением медицинского учреждения и может осуществлять:

а) отпуск лекарственных средств и/или товаров аптечного ассортимента по заказам подразделений медицинского учреждения, структурным подразделением которого она является;

б) отпуск лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека, по их заказам, при условиях:

- наличия у госпитальной аптеки права на обращение с лекарственными средствами, подлежащими специальному контролю; и
- наличия у медицинского учреждения разрешения на осуществление медицинской деятельности, связанной с применением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

с) изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки по заказам подразделений медицинского учреждения, структурным подразделением которого она является;

д) поставку лекарственных средств и/или товаров аптечного ассортимента владельцам разрешения на осуществление медицинской деятельности, на основании договоров и по их заказам;

е) изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки и поставку изготовленных лекарственных средств другим владельцам разрешения на осуществление медицинской деятельности, на основании договоров и по их заказам;

ф) поставку лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, владельцам разрешения на осуществление медицинской деятельности, на основании договоров и по их заказам, при условии наличия у этих владельцев разрешений на осуществление медицинской деятельности, связанной с применением лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

9. В сельских больницах или амбулаториях в населенных пунктах сельской местности в высокогорных и труднодоступных местах, где отсутствуют аптеки или их структурные подразделения, может осуществляться:

- розничная реализация лекарственных средств, отпускаемых по рецепту;
- розничная реализация лекарственных средств, отпускаемых без рецепта,
- реализация товаров аптечного ассортимента.

В больницах и/или амбулаториях, расположенных в населенных пунктах сельской местности в высокогорных и труднодоступных местах розничная реализация лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, запрещена.

Статья 17. Общие требования к субъекту розничной реализации лекарственных средств

1. Субъекты розничной реализации лекарственных средств должны быть спроектированы и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечивались надлежащие условия хранения и реализации лекарственных средств.

2. Помещения/зоны субъекта розничной реализации лекарственных средств, непосредственно задействованные в обращении лекарственных средств, должны обеспечивать сохранность лекарственных средств, быть достаточными для упорядоченного размещения, хранения и отпуска лекарственных средств и использоваться по своему назначению.

Не допускается использование помещений хранения лекарственных средств как проходных.

3. Субъекты розничной реализации лекарственных средств размещаются в помещениях, которые не относятся к жилому фонду.

4. Аптеки и аптечные пункты должны располагаться в изолированных помещениях с отдельным самостоятельным входом.

5. Если аптека или аптечный пункт занимает несколько этажей и имеет несколько торговых залов, один из них должен быть расположен на первом этаже с обязательной организацией как минимум одного рабочего места для отпуска лекарственных средств.

Должна быть обеспечена возможность доступа в торговый зал для посетителей – инвалидов с ограниченными двигательными возможностями (например, с помощью лифта, с помощью пандуса со специальной конструкцией).

6. Аптеки должны иметь следующие помещения/зоны:

а) производственные – помещения/зоны, в которых осуществляется прием, хранение, изготовление (производство), отпуск лекарственных средств, а также контроль качества лекарственных средств.

б) торговый зал – отдельное помещение/зона, предназначенное для розничной реализации лекарственных средств населению и обслуживания посетителей;

Наличие торгового зала не требуется для госпитальных аптек. Функцию торгового зала госпитальной аптеки может выполнять помещение/зона отпуска, отделенная от других помещений/зон, в том числе от помещений/зон размещения (хранения) лекарственных средств, подготовленных для отпуска (выдачи) подразделениями этих учреждений.

Допускается отсутствие торгового зала в аптечных пунктах, если для его организации недостаточно места в здании;

с) вспомогательные – помещения/зоны, обеспечивающие возможность надлежащей эксплуатации производственных помещений/зон, например, помещения/зоны мойки аптечной посуды (при необходимости), приготовления и хранения моющих и дезинфицирующих средств;

д) бытовые – помещения/зоны для персонала, к которым относятся гардеробные, туалеты, душевые, помещения (комнаты) приема пищи и другие;

е) прочие – служебные (офисные) помещения /зоны, помещения/зоны хранения документации, а также помещения/зоны, которые не относятся к производственным, вспомогательным или бытовым.

7. Изготовление (производство) лекарственных средств должно осуществляться в специально предназначенных для этих целей помещениях, которые относятся к производственным помещениям/зонам.

8. Аптеки, осуществляющие обращение с лекарственными средствами, подлежащими специальному контролю, в дополнение к требованиям части 6 данной статьи, в составе производственных помещений/зон должны иметь отдельные помещения/зоны для хранения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю. Эти помещения/зоны и сама такая аптека должны быть спроектированы, построены, оборудованы и эксплуатироваться в соответствии с требованиями законодательства Грузии и обеспечивать сохранность лекарственных средств, подлежащих специальному контролю.

9. Госпитальные аптеки располагаются в зданиях медицинских учреждений в изолированных помещениях/зонах на любом этаже.

10. Торговые объекты розничной реализации, осуществляющие розничную реализацию лекарственных средств, могут располагаться в специально выделенных помещениях/зонах автозаправок, а также в продовольственных магазинах.

У торгового объекта розничной реализации должна быть организована отдельная зона в торговом зале для размещения реализуемых лекарственных средств, а также отдельные изолированные помещения/зоны, предназначенные для хранения только лекарственных средств.

Через помещения хранения лекарственных средств торгового объекта розничной реализации не допускается несанкционированное движение.

Запрещается совместное размещение и хранение лекарственных средств с другими товарами, реализуемыми торговым объектом розничной реализации.

11. Аптечные пункты могут располагаться в специально выделенных изолированных помещениях торговых центров, аэропортов, вокзалов, портов, автостанций, на территории медицинских учреждений, а также в населенных пунктах сельской местности в высокогорных и труднодоступных местах.

12. Передвижной аптечный пункт аптеки должен быть оборудован и функционировать таким образом, чтобы предотвратить влияние на лекарственные средства условий, которые могут привести к риску потери качества лекарственного средства при его розничной реализации (например, вследствие нарушения температурного режима хранения, влажности, воздействия света, влияния других факторов) или к повреждению целостности упаковки.

13. Передвижные аптечные пункты могут осуществлять реализацию лекарственных средств в населенных пунктах сельской местности (в высокогорных и труднодоступных местах), а также на территории медицинских учреждений, с выделением им отдельного места на территории медицинского учреждения для их стоянки.

Передвижные аптечные пункты имеют право осуществлять розничную реализацию лекарственных средств на территории только тех населенных пунктов и медицинских учреждений, информация о которых приведена в приложении № 2 к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств.

14. Набор необходимых помещений/зон у субъекта розничной реализации и их площади определяются соискателем/владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств самостоятельно, и отображаются в ведомостях о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств и должны обеспечить надлежащие условия хранения и реализации лекарственных средств.

15. Размещение производственных помещений/зон и торгового зала субъекта розничной реализации в подвальных и цокольных этажах зданий не допускается. Бытовые и вспомогательные помещения/зоны аптеки могут быть расположены в цокольном этаже зданий.

16. В сельских больницах и/или амбулаториях, в которых, в соответствии с данными Разрешительными условиями допускается розничная реализация лекарственных средств, должны быть, как минимум, изолированные помещения/зоны для хранения лекарственных средств.

Статья 18. Права и обязанности владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан:

а) закупать (приобретать) только зарегистрированные лекарственные средства и/или лекарственные средства, на которые Агентством выдана параллельная торговая лицензия, у субъектов, имеющих разрешение на оптовую реализацию (дистрибуцию) или на производство лекарственных средств;

б) удостовериться, что полученные (приобретенные, поставленные)

лекарственные средства не запрещены Агентством к реализации, или их реализация не приостановлена Агентством;

с) иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (RP) по каждому адресу места осуществления деятельности (за исключением структурных подразделений аптеки) и предоставлять ему (им) возможность выполнять свои обязанности в соответствии требованиями Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительных условий;

d) немедленно сообщать Агентству, а также, при возможности, владельцам торговой лицензии и параллельной торговой лицензии на лекарственные средства, владельцам разрешения на производство и оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, о подозрениях, что лекарственные средства, которые они получают, являются фальсифицированными;

e) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый производителем, владельцами торговой лицензии или параллельной торговой лицензии на данное лекарственное средство;

f) обеспечить немедленное выполнение решений Агентства о запрете реализации или о приостановке реализации отдельных серий или названий лекарственных средств;

g) хранить финансовые и товарно-транспортные документы на бумажном или электронном носителях на каждое получение (поставку) лекарственных средств, в которых приведена, как минимум, следующая информация:

дата;

название лекарственного средства;

полученное (поставленное) количество лекарственного средства;

наименование и адрес поставщика лекарственного средства;

номер серии каждого названия лекарственного средства;

h) организовать хранение и доступность документов, указанных в пункте (g) данной статьи, в течении менее 5 лет, если иное не установлено законодательством Грузии;

i) соблюдать условия хранения лекарственных средств в соответствии с информацией, которая содержится на их маркировке;

j) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в розничной реализации лекарственных средств;

k) обеспечивать правильный отпуск лекарственных средств в соответствии с требованиями законодательства Грузии, в том числе в отношении:

лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

лекарственных средств, изготовленных (произведенных) в условиях аптеки;

реализации лекарственных средств через интернет;

реализации лекарственных средств, отпускаемых по рецепту.

2. Для надлежащего выполнения обязанностей при закупке и реализации (отпуске) лекарственных средств, указанных в части 1 данной статьи, владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан:

а) убедиться, что все лекарственные средства, реализацию которых он осуществляет, находятся в легальном обращении на территории Грузии – на каждое из наименований Агентством выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии;

б) убедиться, что все субъекты, у которых он приобретает лекарственные средства, осуществляют свою деятельность на основании соответствующих разрешительных документов, полученных в соответствии с законодательством Грузии.

3. Лекарственные средства, поступившие в аптеку или торговый объект розничной реализации, должны быть оприходованы в течение не более одного рабочего дня после проверки их фактического количества.

4. В помещениях/зонах субъекта розничной реализации лекарственных средств, где осуществляется хранение и отпуск лекарственных средств, запрещается хранение и отпуск других товаров, кроме товаров аптечного ассортимента.

5. В производственных помещениях/зонах субъекта розничной реализации лекарственных средств запрещается хранение и употребление лекарственных средств для личного употребления, продуктов питания (в том числе жвачек), напитков, табачных изделий, а также курение. Запрещается хранение продуктов питания в холодильном и морозильном оборудовании вместе с лекарственными средствами.

РАЗДЕЛ IV. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 19. Требования к материально-технической базе владельцев разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств (в том числе розничную реализацию лекарственных средств через интернет, а также изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки) должен иметь необходимую материально-техническую базу:

а) помещения/зоны, оборудование и оснащение для упорядоченного размещения, надлежащего хранения, обеспечения сохранности и реализации лекарственных средств;

б) оборудование и оснащение для постоянного обеспечения соответствующего температурного режима и, при необходимости, относительной влажности воздуха в помещениях/зонах, где находятся (размещаются, хранятся) лекарственные средства;

в) необходимое количество исправных и поверенных средств измерительной техники для регистрации и контроля температуры и относительной влажности воздуха для каждого производственного помещения, которые регулярно подвергаются метрологической поверке;

г) оборудование для обеспечения надлежащих условий хранения лекарственных средств, требующих особых температурных условий хранения (холодильное, морозильное оборудование или другое специальное оборудование), а также средства для осуществления непрерывного контроля температуры;

д) надлежащие помещения/зоны, оборудование и оснащение, необходимые для изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки и проведения контроля их качества (в случае, если аптека осуществляет такую деятельность).

2. Помещения, в которых размещена аптека или аптечные пункты, должны быть изолированы и отделены от окружающих помещений стеновыми перегородками.

3. Использование помещений/зон и коридоров аптеки или аптечного пункта для движения может быть разрешено только персоналу аптеки или аптечного пункта. Наличие

посторонних лиц в производственных помещениях/зонах аптеки или аптечного пункта не допускается.

4. Помещения/зоны субъекта розничной реализации и их площади должны быть спроектированы, сконструированы и эксплуатироваться в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы обеспечить оптимальную последовательность действия персонала при обращении с лекарственными средствами, а также правильную организацию потоков персонала, материалов и продукции.

5. Торговый зал, помещения/зоны изготовления и помещения/зоны хранения лекарственных средств должны образовать единый блок помещений/зон аптеки.

Вспомогательные помещения/зоны, помещения/зоны для персонала, а также помещения/зоны для хранения архива документов, инструментария, материалов упаковки и других элементов, которые не используются в повседневной работе, могут быть расположены отдельно.

6. Торговый зал должен быть оснащен мебелью, необходимой для обслуживания посетителей, а также для размещения и хранения лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента. Мебель должна быть установлена таким образом, чтобы персонал аптеки не проходил через торговый зал в другие помещения/зоны аптеки.

7. В торговом зале должны быть установлены шкафы, витрины и/или другая мебель, позволяющая упорядочено разместить и хранить лекарственные средства. Товары аптечного ассортимента, разрешенные к реализации в аптеке, допускаются размещать отдельно от лекарственных средств.

8. Лекарственные средства, которые подлежат отпуску без рецепта, а также товары аптечного ассортимента, могут быть размещены в торговом зале на полках и витринах со свободным доступом посетителям.

9. Для размещения и хранения лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента в торговом зале должна быть установлена мебель и оснащение для их упорядоченного размещения (например, шкафы, полки, стеллажи, витрины).

Лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, разрешается размещать в торговом зале в отдельных закрытых шкафах с маркировкой «отпуск по рецепту врача», исключающих доступ посетителей к ним.

Лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, размещать и хранить в торговом зале запрещается.

10. Размещение упаковок с лекарственными средствами на полу помещений/зон субъекта розничной реализации лекарственных средств запрещается.

11. Рабочие места сотрудников, осуществляющих отпуск лекарственных средств и имеющих непосредственный контакт с посетителями, должны быть оборудованы устройствами для защиты от риска прямого попадания инфекции, распространяемой воздушно-капельным путем.

12. Для поддержания надлежащих показателей микроклимата и характеристик воздуха помещения/зоны, где размещаются (хранятся) лекарственные средства, должны быть оборудованы вентиляцией и кондиционированием для обеспечения необходимых показателей температуры и относительной влажности воздуха в помещениях/зонах, где размещены (хранятся) лекарственные средства.

13. Для лекарственных средств, требующих особых условий хранения, например: лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, ядовитые, иммунологические, термолабильные, растительные лекарственные средства, легковоспламеняющиеся и другие лекарственные средства, которые могут представлять опасность, должны быть специально оборудованные отдельные помещения/зоны для их хранения в соответствии с законодательством Грузии.

14. Бытовые помещения/зоны, предназначенные для хранения верхней и производственной (технологической) одежды персонала, для проведения необходимой санитарной подготовки персонала и обработки рук, а также для приема пищи и отдыха

персонала, должны быть отделены от производственных помещений/зон и торгового зала. В блоке бытовых помещений/зон должны размещаться туалеты с умывальниками и душевые (при необходимости). Проход к бытовым помещениям/зонам не может осуществляться через производственные помещения/зоны, в том числе через помещения/зоны хранения.

15. Оснащение помещений/зон для персонала должно обеспечивать раздельное размещение личной и производственной (технологической) одежды, а также возможность хранения и приема пищи, отдыха для персонала.

16. Для аптек, расположенных в населенных пунктах, где отсутствуют коммуникации (водопровод, канализация), а также для торговых объектов розничной реализации лекарственных средств и для аптечных пунктов аптеки допускается расположение туалета вне аптеки, аптечного пункта или торгового объекта розничной реализации. При этом обязательно должна быть оборудована зона/место для санитарной обработки рук с умывальником, а также зоны или шкафы для хранения инвентаря для осуществления уборки и для хранения производственной (технологической) одежды.

17. Помещение/зоны и оборудование субъектов розничной реализации лекарственных средств должны иметь надлежащее санитарное состояние и подвергаться регулярной уборке, а также периодической дезинфекции, дезинсекции и дератизации (при необходимости) согласно письменным инструкциям, утвержденным владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

Внутренние поверхности производственных помещений/зон должны допускать влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

18. Для санитарной подготовки помещений/зон субъектов розничной реализации лекарственных средств должен быть выделен отдельный инвентарь, который соответственно маркируется.

Хранение инвентаря для осуществления уборки осуществляется во вспомогательных помещениях или специально оборудованных зонах или шкафах. Инвентарь для осуществления уборки туалета хранится отдельно. Запрещается осуществлять уборку других помещений субъектов розничной реализации лекарственных средств с использованием инвентаря для осуществления уборки туалетов.

19. У субъекта розничной реализации лекарственных средств должна быть в наличии аптечка для оказания доврачебной медицинской помощи.

20. Помещения/зоны субъекта розничной реализации лекарственных средств должны иметь соответствующее освещение, обеспечивающее правильное и безопасное выполнение всех процедур.

21. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должны быть приняты адекватные меры, предотвращающие попадание насекомых и животных в помещения/зоны субъектов розничной реализации лекарственных средств.

Статья 20. Специальные требования к транспортировке лекарственных средств

1. Если владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств осуществляет транспортировку лекарственных средств самостоятельно собственным транспортом или привлеченным транспортным средством, он должен обеспечить условия хранения лекарственных средств при транспортировке в соответствии с требованиями, установленными производителем.

2. Привлечение транспортного средства в обязательном порядке оформляется договором, который должен содержать требования, предъявляемые к транспортировке и хранению лекарственных средств при их транспортировке.

3. Транспортировка лекарственных средств, требующих особых условий транспортировки, например, лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, радиофармацевтических лекарственных средств, должна осуществляться в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

4. Транспортировка лекарственных средств, требующих особых температурных условий хранения, должна выполняться в специально предназначенных транспортных средствах, оборудованных соответствующим холодильным или морозильным оборудованием с обеспечением мониторинга условий хранения во время всего пути транспортировки.

5. Внутренние поверхности грузового отсека транспортного средства должны позволять проводить систематическую влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

Перед транспортировкой лекарственных средств транспортное средство должно пройти санитарную подготовку в соответствии с инструкцией (методикой или иным видом надлежащей документации), утвержденным руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств.

6. Запрещается транспортировка лекарственных средств одним транспортным средством вместе с другими товарами, за исключением товаров аптечного ассортимента.

7. Запрещается транспортировка лекарственных средств в почтовых отправлениях.

Статья 21. Специальные требования к передвижным аптечным пунктам

1. Передвижные аптечные пункты должны соответствовать требованиям данных Разрешительных условий.

2. Передвижные аптечные пункты должны иметь маршрут передвижения и места стоянок (дислокации) в местах, где планируется осуществлять розничную реализацию лекарственных средств.

Карта (схема) с маршрутом передвижения и с указанием мест стоянок (дислокации) передвижного аптечного пункта (в местах, где планируется осуществлять розничную реализацию лекарственных средств) приводится в ведомостях о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего хранения и реализации лекарственных средств при их розничной реализации, которая подается вместе с заявкой на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

3. Передвижной аптечный пункт должен быть обеспечен средствами измерительной техники для контроля температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха, которые калиброваны и метрологически поверены.

4. Для хранения лекарственных средств, требующих особых температурных условий хранения, должно быть установлено соответствующее холодильное оборудование, оснащенное калиброванными и метрологически поверенными средствами для контроля температуры.

5. Контроль условий хранения лекарственных средств в передвижном аптечном пункте должен выполняться в соответствии с письменной инструкцией (методикой или иным видом надлежащей документации), утвержденной руководителем аптеки.

Результаты контроля условий хранения лекарственных средств в передвижных аптечных пунктах должны документироваться и проверяться ответственным персоналом аптеки и должны быть доступны в аптеке.

6. В передвижном аптечном пункте должно быть организовано место (шкаф) для хранения инвентаря для осуществления уборки.

Уборка и санитарная подготовка внутри передвижного аптечного пункта должны проводиться в соответствии с инструкциями (методиками или иным видом надлежащей документации), утвержденными руководителем аптеки, и документироваться.

7. В передвижном аптечном пункте должна быть обеспечена возможность обработки рук персонала перед работой.

8. Доступ посторонних лиц в зоны хранения лекарственных средств в передвижных аптечных пунктах не допускается.

9. Передвижной аптечный пункт должен быть оснащен охранными устройствами для обеспечения сохранности лекарственных средств

10. На видном месте передвижного аптечного пункта должна быть вывески (надписи), позволяющая на расстоянии его идентифицировать как передвижной аптечный пункт.

11. График работы передвижного аптечного пункта, время и место, когда и где будет обеспечено обслуживание потребителей, должны быть четко обозначены и эта информация также должна быть видна снаружи передвижного аптечного пункта.

12. Информация о передвижных аптечных пунктах, маршрут их передвижения, времени и месте их стоянки (дислокации), где они осуществляют розничную реализацию лекарственных средств, публикуются Агентством на его веб-сайте.

Статья 22. Специальные требования к персоналу субъектов розничной реализации

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должен иметь персонал, имеющий соответствующее образование и опыт работы.

2. Для каждого сотрудника должна быть составлена и утверждена руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации должностная инструкция, содержащая права, обязанности (основные функции и полномочия), а также требования к квалификации и компетенции работников.

3. Руководителем аптеки может быть лицо, имеющее высшее фармацевтическое образование и работающее в ней. Руководитель аптеки не может одновременно работать у других владельцев разрешений на производство, оптовую реализацию (дистрибуцию) или розничную реализацию лекарственных средств.

Руководителем аптеки, расположенной в сельской местности (в высокогорных и труднодоступных местах), а также руководителем аптечного пункта может быть лицо, имеющее среднее специальное образование по специальности «ассистент фармацевта».

4. Заместитель руководителя аптеки должен иметь высшее фармацевтическое образование или среднее специальное образование по специальности «ассистент фармацевта».

Выяснить должна грузинская сторона с грузинскими юристами. Также остается вопрос по поводу формулировки сельской местности (высокогорные и труднодоступные места).

5. Субъект розничной реализации лекарственных средств должен иметь достаточное количество персонала с фармацевтическим образованием для обеспечения работы подразделения, осуществляющего реализацию лекарственных средств.

6. Персонал аптеки, который непосредственно занимается изготовлением (производством) лекарственных средств в условиях аптеки должен иметь высшее фармацевтическое образование или среднее специальное образование по специальности «ассистент фармацевта». Персонал аптеки, который занимается контролем качества изготовленных в условиях аптеки лекарственных средств должен иметь высшее фармацевтическое образование.

7. Персонал аптеки, который занимается отпуском лекарственных средств, должен иметь высшее фармацевтическое образование.

8. Специалисты, прошедшие специальную подготовку в учебных заведениях зарубежных стран, допускаются к профессиональной деятельности по

розничной реализации лекарственных средств на территории Грузии в порядке, утвержденном приказом Министра.

процедура признания дипломов, а также признание дипломов, полученных в СССР. Этот вопрос остается на попечении грузинских юристов. Оставляем

9. Специалисты, которые не работают более пяти лет по специальности, могут быть допущены к деятельности по розничной реализации лекарственных средств только после прохождения переподготовки в порядке, утвержденном приказом Министра.

так и остался невыясненным вопрос. Оставляем

10. Все сотрудники аптеки и ее структурных подразделений (аптечных пунктов, передвижных аптечных пунктов), находящиеся на рабочих местах, должны иметь бейдж с указанием имени и должности.

11. Все сотрудники субъекта розничной реализации лекарственных средств, непосредственно задействованные в розничной реализации лекарственных средств, при приеме на работу должны проходить медицинское обследование и дальнейший периодический медицинский осмотр в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

12. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан обеспечить обучение персонала. Результаты обучения должны быть задокументированы.

Статья 23. Требования к ответственному лицу (RP) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств

1. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного ответственного лица (RP) для каждой аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств.

2. Ответственное лицо (RP) владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должно быть аттестовано и данные об этом должны быть внесены в реестр ответственных лиц (RP).

Аттестацию ответственных лиц (RP) и внесение данных о них в реестр ответственных лиц (RP) осуществляет Агентство в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

3. Ответственное лицо (RP) аптеки должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

a) иметь высшее фармацевтическое образование не ниже бакалавра;

b) обладать практическим опытом работы (не менее 2 лет) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству, импорту лекарственных средств, или по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или по розничной реализации лекарственных средств.

4. Ответственное лицо (RP) аптеки, расположенной в населенном пункте сельской местности, должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

c) иметь высшее фармацевтическое образование или среднее специальное образование по специальности «ассистент фармацевта»;

d) обладать практическим опытом работы (не менее 1 года) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству, импорту лекарственных средств, или по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или по розничной реализации лекарственных средств.

5. Ответственное лицо (RP) аптеки с правом изготовления (производства) лекарственных средств должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

- а) иметь высшее фармацевтическое образование не ниже магистра;
- б) обладать практическим опытом работы (не менее 2 лет) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству, импорту лекарственных средств, или по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или по розничной реализации лекарственных средств.

6. Ответственное лицо (RP) торгового объекта розничной реализации лекарственных средств должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

- а) иметь высшее фармацевтическое образование или среднее специальное образование по специальности «ассистент фармацевта»;
- б) обладать практическим опытом работы (не менее 1 года) у одного или нескольких субъектов, осуществляющих деятельность по производству (в том числе импорту) лекарственных средств, или по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, или по розничной реализации лекарственных средств.

7. Ответственное лицо (RP) обязано:

- а) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их розничной реализации;
- б) организовывать входной контроль качества каждой получаемой серии лекарственного средства и оформлять заключение входного контроля качества каждой серии получаемого и реализуемого лекарственного средства;
- с) в случае изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки – организовывать контроль качества изготавливаемых лекарственных средств и оформлять заключения о качестве каждого изготовленного лекарственного средства.

8. В структурном подразделении аптеки (аптечном пункте или передвижном аптечном пункте) наличие ответственного лица (RP) не обязательно.

Обязанности, указанные в пунктах а), б) части 5 данной статьи, в таких структурных подразделениях обеспечивает ответственное лицо (RP) аптеки, имеющей такие структурные подразделения.

9. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств может заменить ответственное лицо (RP) только по согласованию с Агентством.

Замена ответственного лица (RP) требует внесения изменения в приложение к разрешению на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств в порядке, установленном в статье 10 данных Разрешительных условий.

Статья 24. Требования к организации работы субъекта розничной реализации лекарственных средств

1. У входа в аптеку или в аптечный пункт на видном месте должна быть размещена вывеска с обозначением «аптека» («аптечный пункт»), наименованием владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и информацией о режиме работы.

В случае, если аптека или аптечный пункт работают не круглосуточно, на вывеске (или ином видном месте у входа) должна быть размещена информация о месте расположения (адрес) ближайшей аптеки/аптек, которая(ые) работает(ют).

Нанесение другой информации на вывеске запрещается.

2. Изменение режима работы субъекта розничной реализации лекарственных средств не допускается без внесения изменений в документы, которые подавались владельцем разрешения на розничную реализацию

3. В торговом зале субъекта розничной реализации лекарственных средств должна быть размещена следующая информация:

наличие разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

местонахождение и номер телефона владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств субъекта розничной реализации лекарственных средств;

для аптечного пункта – информация о местонахождении аптеки, структурным подразделением которой этот аптечный пункт является;

местонахождение и номер телефона государственного органа по делам защиты прав потребителей;

местонахождение и номер телефона Агентства;

книга отзывов и предложений.

Допускается также наличие иной информации на усмотрение владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

4. Если аптека или аптечный пункт работает 24 часа в сутки, информация с указанием наименования и местонахождения этой аптеки или аптечного пункта должна быть вынесена за пределы аптеки, аптечного пункта и размещена в ближайших аптеках или аптечных пунктах.

5. Не допускается проведение в помещениях субъекта розничной реализации, где размещены (хранятся) лекарственные средства, ремонтных или других работ, которые могут привести к изменению условий хранения лекарственных средств, предусмотренных производителем, и к риску потери качества лекарственных средств.

6. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств незамедлительно должен информировать Агентство о случаях несанкционированного проникновения в аптеку, кражах, потерях лекарственных средств или документов, в том числе рецептов, обнаружения или возникновения подозрения на фальсификацию лекарственных средств.

7. Аптека и ее структурные подразделения должны быть обеспечены нормативно-правовыми актами в сфере обращения лекарственных средств в Грузии.

Статья 25. Требования к предоставлению услуг по розничной реализации

1. Сотрудники субъекта розничной реализации лекарственных средств, осуществляющие непосредственно отпуск лекарственных средств, должны предоставить пациенту необходимую информацию (консультацию) о правильном и безопасном применении и хранении лекарственного средства, а также его утилизации.

2. Реализация лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, осуществляется при наличии у пациента рецепта, оформленного и заполненного надлежащим образом в соответствии с требованиями, установленными законодательством Грузии к оформлению рецептов.

3. Реализация лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, госпитальной аптекой подразделениям медицинского учреждения осуществляется при наличии надлежащим образом составленной заявки в соответствии с требованиями, установленными законодательством Грузии.

4. Сотрудники аптеки или ее структурных подразделений, осуществляющие прием рецептов, в том числе на изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки, и отпуск лекарственных средств, должны проверить правильность оформления рецепта врачом, а в случае отпуска изготовленного (произведенного) лекарственного средства – соответствие его тому, что прописано в рецепте.

5. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств обязан вести учет всей информации, касающейся рецептов, по форме и в порядке, установленных законодательством Грузии.

6. Если для применения лекарственного средства необходимы дополнительные действия (например, растворение), сотрудник субъекта розничной реализации, осуществляющий отпуск лекарственного средства, должен объяснить это потребителю.

7. Если допускается свободный доступ посетителей к лекарственным средствам, которые отпускаются без рецептов, в торговом зале необходимо наличие специалиста-консультанта (лица, имеющего фармацевтическое образование).

8. Реклама рецептурных лекарственных средств у субъекта розничной реализации, например, в торговом зале, предназначенная для потребителя, запрещена.

Любые жалобы, поданные в отношении лекарственных средств или оказания услуг субъектом розничной реализации лекарственных средств должны документироваться в соответствии с письменно прописанными инструкциями, утвержденными руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации.

Записи в отношении жалоб должны, как минимум, содержать данные лица, подающего жалобу, информацию о лекарственном средстве или услуге (в отношении которых подана жалоба), характер жалобы и/или обстоятельства, связанные с жалобой. Действия, предпринятые для разрешения предмета жалобы, должны выполняться в соответствии с письменно прописанной инструкцией и быть документально подтверждены.

Статья 26. Требования к документации и процедурам по обеспечению качества лекарственных средств при их розничной реализации

1. У субъекта розничной реализации лекарственных средств должно осуществляться документирование, связанное с обращением лекарственных средств, в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

Все субъекты розничной реализации лекарственных средств должны иметь надлежащую документацию, связанную с обращением лекарственных средств при их розничной реализации.

2. Надлежащая документация представляет собой инструкции, методики, стандартные рабочие методики/процедуры (SOPs), контракты (договора), отчеты, другие виды документов, а также данные, изложенные на бумаге или в электронной форме. Надлежащая документация должна соответствовать следующим требованиям:

a) регламентировать рабочие процедуры, выполняемые персоналом субъекта розничной реализации лекарственных средств;

b) регламентирующая документация и отчеты должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими уполномоченными сотрудниками аптеки или торгового объекта розничной реализации. Регламентирующая документация не должна быть рукописной. При необходимости документация должна содержать свободное место для внесения записей (в том числе вручную);

c) любое изменение или исправление, внесенное в документацию, должно быть подписано и датировано. Исправление должно позволять прочитать исправленную информацию. При необходимости, должна быть указана причина внесения исправления;

d) документация должна храниться в течение периода, предусмотренного законодательством Грузии, но не менее 5 лет;

e) документация должна быть легко доступной пользователям для надлежащего выполнения ими своих функциональных обязанностей;

f) все операции, связанные с процедурами по обращению с лекарственными средствами, должны быть запротоколированы. Протоколы (записи) могут вестись в любой форме и должны составляться на момент осуществления каждой операции и позволять

проследить этапы обращения лекарственных средств или события/действия с лекарственными средствами во время их розничной реализации;

g) документация, которая ведется при получении и отпуске лекарственных средств, должна соответствовать требованиям, установленным данными Разрешительными условиями.

3. У субъекта розничной реализации лекарственных средств должны быть в наличии инструкции, методики, стандартные рабочие методики/ процедуры (SOPs), как минимум, для регламентации и документирования следующих процедур:

a) процедуры заказа лекарственных средств и их поставки;
b) процедуры приемки лекарственных средств;
c) процедуры осуществление входного контроля и выдачи ответственным лицом (RP) разрешения на реализацию лекарственных средств;

d) хранение лекарственных средств, а также процедуры обеспечения надлежащих условий их хранения;

e) ограничение доступа к лекарственным средствам;

f) процедуры обращения лекарственных средств, подлежащих специальному контролю (при их наличии в аптеке);

g) процедуры обращения лекарственных средств, требующие особых условий хранения (при их наличии в аптеке);

h) процедуры изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки, а также контроль качества изготовленных лекарственных средств;

i) подготовка и тестирование воды фармацевтического качества, используемой в аптеке для приготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки;

j) процедуры подготовки (мытья и стерилизации) аптечной посуды и материалов для первичной упаковки и укупорки лекарственных средств, изготавливаемых (произведенных) в условиях аптеки;

k) отпуск лекарственных средств потребителям, в том числе по рецептам, а также медицинским учреждениям в соответствии с их заказами;

l) процедуры поставок лекарственных средств в медицинские учреждения (в случае оказания таких услуг);

m) процедуры организации реализации лекарственных средств через интернет (при наличии такой деятельности);

n) процедуры отпуска лекарственных средств для структурных подразделений аптеки, и получения лекарственных средств структурными подразделениями аптеки;

o) процедуры обращения с возвращенными лекарственными средствами;

p) приостановка (прекращение) отпуска лекарственных средств и отзыв лекарственных средств. Процедуры обращения с бракованными, фальсифицированными и отозванными лекарственными средствами;

q) ведение учета лекарственных средств и подготовка соответствующих отчетов;

r) мероприятия по санитарной подготовке помещений/зон субъекта розничной реализации лекарственных средств, в том числе уборка и обслуживание помещений и оборудования;

s) процедуры санитарной подготовки персонала субъекта розничной реализации лекарственных средств;

t) мероприятия по дезинфекции, дезинсекции и дератизации у субъекта розничной реализации лекарственных средств;

u) выполнение требований к состоянию здоровья персонала;

v) выполнение у субъекта розничной реализации лекарственных средств требований по охране труда;

w) рассмотрение жалоб;

x) процедуры проведения внутреннего аудита (самоинспекции) и соответствующие отчеты;

y) распространение рекламы лекарственных средств в помещениях аптеки;

з) другие процедуры, необходимость в которых обуславливается направлениями деятельности субъекта розничной реализации лекарственных средств, которые устанавливаются по усмотрению субъекта розничной реализации лекарственных средств и, в частности, ответственного лица (РР).

4. Документирование операций приобретения, обращения в аптеке и отпуска лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, должно осуществляться с учетом требований законодательства Грузии.

5. Один раз в год, в аптеке должны быть выполнены мероприятия по инвентаризации в соответствии с процедурой, утвержденной руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств. По результатам инвентаризации должен быть оформлен отчет.

Статья 27. Порядок приемки лекарственных средств

1. В аптеке, аптечном пункте и у торгового объекта розничной реализации лекарственных средств должно быть отдельное помещение/зона для осуществления операций приемки лекарственных средств.

2. Поступающие упаковки с лекарственными средствами, при необходимости, должны быть очищены от внешних загрязнений перед размещением в помещениях/зонах хранения и/или отпуска.

3. При приемке лекарственных средств должно быть проверено и задокументировано, как минимум, следующее:

- а) наличие сопроводительных документов на поставку лекарственных средств;
- б) соответствие наименования лекарственных средств (маркировки), дозировок, производителя, количества и другой информации сопроводительным документам;
- в) срок годности лекарственных средств;
- г) условия хранения лекарственных средств;
- д) целостность и не поврежденность упаковок с лекарственными средствами;
- е) проверка других аспектов в зависимости от требования законодательства Грузии и условий контрактов (договоров) на поставки.

4. Принятые лекарственные средства подлежат входному контролю.

Входной контроль качества поставленных лекарственных средств осуществляет ответственное лицо (РР).

5. Лекарственные средства могут быть разрешены к реализации только после принятия решения ответственным лицом (РР) о возможности их реализации. Такое решение принимается и оформляется в соответствии с процедурой осуществления входного контроля и выдачи ответственным лицом (РР) разрешения на реализацию лекарственных средств, утвержденной руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств.

6. Принятые лекарственные средства подлежат размещению в помещениях/зонах, предназначенных для хранения лекарственных средств.

7. Поставки лекарственных средств в аптечные пункты осуществляются через аптеки. Такие поставки должны выполняться согласно письменно прописанной процедурой, утвержденной руководителем аптеки.

8. Поставки лекарственных средств для розничной реализации в медицинские учреждения или амбулатории, персонал которых имеет право осуществлять такую реализацию лекарственных средств, осуществляются аптеками на основании письменных договоров (контрактов). Процедура такой поставки лекарственных средств осуществляется в соответствии с письменно прописанной инструкцией (или иным видом документации), утвержденной руководителем субъекта розничной реализации лекарственных средств.

Процедура приемки лекарственных средств в медицинском учреждении или амбулатории должна осуществляться в соответствии с письменно прописанной инструкцией

(или иным видом документации), утвержденной руководителем медицинского учреждения или амбулатории.

Статья 28. Организация хранения лекарственных средств

1. Принятые лекарственные средства подлежат размещению в производственных помещениях/зонах, предназначенных для хранения.

2. Помещения/зоны хранения лекарственных средств должны быть оборудованы шкафами, стеллажами, иным оснащением для обеспечения упорядоченного хранения лекарственных средств.

Не допускается хранение лекарственных средств на полу.

3. Лекарственные средства и товары аптечного ассортимента должны храниться раздельно.

4. Хранение лекарственных средств должно осуществляться в условиях, определенных производителями этих лекарственных средств.

5. Температуру и относительную влажность во всех помещениях, где хранятся лекарственные средства, следует регулярно контролировать и регистрировать в соответствии с инструкцией (методикой или иным документом), утвержденным руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств.

6. Записи о температуре и относительной влажности подлежат регулярной проверке лицом, на которого руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств возложены такие функции.

Статья 29. Обращение с некачественными лекарственными средствами, лекарственными средствами с признаками брака и лекарственными средствами, в отношении которых есть подозрение в их фальсификации

1. В случае обнаружения в аптеке некачественного лекарственного средства, лекарственного средства с признаками брака или лекарственного средства, в отношении которого есть подозрение в его фальсификации, такой факт должен быть задокументирован в соответствии с инструкцией (методикой или иным документом), утвержденным руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств. При этом должна быть зафиксирована информация об этом лекарственном средстве, владельце торговой лицензии, поставщике этого лекарственного средства, а также описание характера брака, обстоятельств, связанных с браком или причина брака и дальнейшее обращение (хранение, уничтожение, возврат поставщику и т.д.) с некачественным лекарственным средством или с лекарственным средством, в отношении которого есть подозрение в его фальсификации.

Мероприятия по обращению с некачественными лекарственными средствами, с лекарственными средствами с признаками брака или лекарственными средствами, в отношении которых есть подозрение в их фальсификации, должны проводиться в соответствии с инструкцией (методикой или иным документом), утвержденной руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации.

2. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должен уведомить Агентство о случаях выявления некачественных лекарственных средств, лекарственных средств с признаками брака или лекарственных средств, в отношении которых есть подозрение в их фальсификации. Уведомление не требуется, если очевидно, что брак вызван неправильным обращением с лекарственным средством у субъекта розничной реализации лекарственных средств, в том числе во время поставок лекарственного средства.

Статья 30. Приостановка или прекращение отпуска лекарственных средств и отзывы лекарственных средств

1. У субъекта розничной реализации лекарственных средств должны быть инструкции (методики или иные документы), утвержденные руководителем аптеки или торгового объекта розничной реализации и регламентирующие процедуры ограничения реализации лекарственных средств.

2. Ограничение реализации лекарственных средств включает:

- a) приостановку или прекращение реализации (отпуска) лекарственных средств;
- b) отзыв лекарственных средств (при необходимости).

Ограничение реализации лекарственных средств может касаться отдельных наименований или отдельных серий лекарственных средств.

3. Ограничения реализации лекарственных средств вводится в случаях, когда:

a) лекарственное средство является некачественным, или имеет признаки брака лекарственного средства;

b) имеются подозрения, что лекарственное средство является фальсифицированным;

c) установлено, что срок годности лекарственного средства истек или указан неверно;

d) Агентством или производителем, или владельцем торговой лицензии на лекарственное средство принято решение об отзыве лекарственного средства из обращения (отдельных наименований или отдельных серий);

e) Агентством принято решение о приостановке реализации или запрете реализации лекарственных средств (отдельных наименований или отдельных серий).

4. Лекарственные средства, для которых было введено ограничение реализации, должны быть идентифицированы и храниться отдельно до тех пор, пока ответственным лицом (RP) не будет принято решение относительно дальнейших действий с такими лекарственными средствами.

5. Каждый случай ограничения реализации лекарственных средств должен быть задокументирован в соответствии с утвержденной инструкцией, включая описание причин для таких ограничений и последующих действий, а также информация о лицах, которые были уведомлены об ограничении реализации.

6. У субъекта розничной реализации лекарственных средств на момент установления ограничения на реализации лекарственного средства должна быть проведена инвентаризация количества этого лекарственного средства. Результаты проведенной инвентаризации должны быть задокументированы, а данные, содержащиеся в документации, должны позволить идентифицировать лекарственное средство.

7. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должен немедленно уведомить Агентство, а также производителя и/или владельца торговой лицензии/параллельной торговой лицензии и/или дистрибутора о любых ограничениях реализации лекарственных средств, которые были введены по его инициативе.

8. Действия по отзыву лекарственных средств должны протоколироваться. По результатам выполнения отзыва лекарственного средства составляется отчет, который должен содержать баланс между поставленным и возвращенным количеством отзываемых лекарственных средств.

Отчет должен быть представлен Агентству, а также, при необходимости, производителю и/или владельцу торговой лицензии/параллельной торговой лицензии.

Статья 31. Требования к торговым объектам розничной реализации

Торговые объекты розничной реализации лекарственных средств должны соответствовать требованиям данных Разрешительных условий.

Статья 32. Требования к розничной реализации лекарственных средств через интернет

1. Реализации через интернет подлежат только лекарственные средства, отпускаемые без рецепта.

2. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом розничной реализации лекарственных средств через интернет должен иметь веб-сайт, через который осуществляется розничная реализация лекарственных средств, содержащий, как минимум, следующую информацию:

а) наименование владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств и адрес места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств;

б) логотип Агентства, который должен отображаться на каждой странице сайта, где предлагается приобрести лекарственные средства, содержащий гиперссылку на веб-сайт Агентства;

в) действующее разрешение на осуществление розничной реализации лекарственных средств через интернет с гиперссылкой на ведомственный реестр разрешений, который ведет Агентство;

г) нормативно-правовые акты, которые регулируют деятельность по розничной реализации лекарственных средств через интернет или гиперссылка на соответствующий интернет-ресурс.

3. Реализация лекарственных средств через интернет может осуществляться через аптеку.

Аптека, которая осуществляет исключительно розничную реализацию лекарственных средств через интернет, производит отпуск (отгрузку) лекарственных средств через помещение/зона отпуска.

4. Веб-сайт владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств, осуществляющего реализацию лекарственных средств через интернет, должен содержать перечень лекарственных средств, подлежащих отпуску без рецептов и перечень товаров аптечного ассортимента, реализацию которых через интернет осуществляет владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств. Перечни должны быть четко разделены, а выбор лекарственных средств должен осуществляться в том числе по международному непатентованному названию (а в случае его отсутствия – по общепринятому названию).

5. На веб-сайте должна быть доступна информация о сроках и условиях выполнения заказа и доставки лекарственных средств, включая время, необходимое для подтверждения заказов, способы и условия доставки лекарственных средств.

6. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом розничной реализации лекарственных средств через интернет должен гарантировать, что потребителю осуществляющему заказ через интернет, предоставляется возможность индивидуальной и бесплатной консультации в отношении рекомендаций по правильному и безопасному применению и хранению лекарственного средства. Такие консультации:

а) должны проводиться до подтверждения заказа;

б) могут осуществляться в виде электронной переписке или в виде консультации по телефону, которая принимается путем аудиофиксации, о чем потребитель должен быть заранее предупрежден;

в) должны быть предоставлены рекомендации о необходимости перед использованием лекарственного средства внимательно прочитать (изучить) аннотацию-вкладыш о лекарственном средстве;

d) должны содержать рекомендации о получении пациентом консультации врача, если симптомы сохраняются или если лекарственное средство вызывает побочные реакции.

Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом розничной реализации лекарственных средств через интернет может не предоставлять консультацию, если есть уверенность в том, что потребитель отказывается от консультации и знает, как правильно и безопасно применять и хранить лекарственное средство.

7. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств при реализации лекарственных средств через интернет должен:

a) обеспечить запись с содержанием текста заказа и консультации потребителя в формате, который может быть воспроизведен, при необходимости;

b) идентифицировать каждый отпуск лекарственных средств через интернет путем присвоения индивидуального номера, позволяющего проследить, в частности, номер заказа, консультацию по лекарственному средству, отправку и доставку лекарственного средства;

c) обеспечить хранение всех задокументированных данных в течение срока, установленного законодательством Грузии, но не менее 5 лет;

d) обеспечить сохранение конфиденциальности данных о потребителях в соответствии с законодательством Грузии;

e) обеспечить документирование и сохранение данных по операциям, осуществляемым группой технической поддержки веб-сайта аптеки, в течение не менее одного года.

8. Доставка лекарственных средств через интернет должна осуществляться в соответствии с письменно прописанной инструкцией (методикой или иным документом), утвержденной руководителем субъекта розничной реализации лекарственных средств.

В случае использования для доставки лекарственных средств услуг третьих лиц, с такими лицами должен быть заключен письменный договор (контракт). В договоре (контракте) должны быть предусмотрены обязательства сторон по обеспечению сохранности лекарственного средства и его качества, а также доставки нужному адресату в оговоренное время.

9. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом розничной реализации лекарственных средств через интернет должен анализировать заказы лекарственных средств в соответствии с письменно прописанной инструкцией (методикой или иным документом) и, в случае подозрения неправильного использования или злоупотребления лекарственными средствами, устанавливать ограничения на отпуск лекарственных средств, о чем незамедлительно должно быть проинформировано Агентство.

10. Потребителю должна быть предоставлена информация о невозможности возврата лекарственных средств, реализованных через интернет.

11. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом розничной реализации лекарственных средств через интернет не должен давать справки или предоставлять консультации, направленные на предпочтение выбора потребителем конкретных торговых марок лекарственных средств или использование для их заказа других условий и сроков, чем условия и сроки для других лекарственных средств.

Статья 33. Требования к изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки

1. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки может осуществляться только в аптеках и госпитальных аптеках на основании разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки, которое выдается Агентством согласно Закону Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительных условий.

2. Лекарственные средства, изготовленные (произведенные) в аптеке, не подлежат государственной регистрации и не требуют получения торговой лицензии.

3. В разрешении на розничную реализацию лекарственных средств должен быть указан такой вид деятельности, как изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки, с указанием лекарственных форм, изготовление которых осуществляется.

4. Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки может осуществляться по рецепту врача (магистральная пропись) или в соответствии с предписаниями Фармакопеи (официальная пропись).

5. Изготовление лекарственных средств в условиях аптеки разрешается только из действующих и вспомогательных веществ, растительного сырья, перечень которых утверждается приказом Министра.

Для изготовления лекарственных средств могут использоваться также внутриаптечные заготовки.

Правила изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки утверждаются постановлением Правительства Грузии.

6. Лекарственные средства, изготовленные (произведенные) в условиях аптеки, могут реализовываться (отпускаться) только через эту аптеку или ее структурные подразделения:

отдельным пациентам – изготовленные по официальным прописям или по магистральная пропись;

медицинским учреждениям – изготовленные по их заказам.

7. Лекарственные средства, изготовленные (произведенные) в госпитальной аптеке могут отпускаться:

подразделениям медицинского учреждения, структурным подразделением которого является госпитальная аптека, по заказам этого медицинского учреждения или его структурных подразделений;

владельцам разрешения на осуществление медицинской деятельности, на основании договоров и по их заказам.

8. Реализация изготовленных (произведенных) в условиях аптеки лекарственных средств другим субъектам розничной реализации лекарственных средств запрещена.

9. В дополнение к требованиям статьи 19 данных Разрешительных условий владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки должен иметь соответствующую материально-техническую базу – помещения, оснащение, оборудование для обеспечения изготовления (производства), контроля качества, хранения и отпуска лекарственных средств, изготавливаемых в условиях аптеки, в том числе:

а) основное(ные) производственное(ные) помещение(я)/зона(ы) для непосредственного изготовления лекарственных средств и контроля их качества (ассистентская);

б) вспомогательные производственные помещения/зоны (например, помещения или зоны в отдельном помещении для мойки, для стерилизации материалов первичной упаковки и других материалов, для получения воды фармацевтического качества и другие);

с) дополнительные помещения/зоны хранения (например, в случаях хранения действующих и вспомогательных веществ, внутриаптечных заготовок, упаковочных материалов, растительного сырья).

10. Аптеки, осуществляющие изготовление (производство) стерильных лекарственных средств, должны иметь, как минимум, следующий набор помещений/зон:

- а) помещение для приготовления, фасовки и укупорки лекарственных средств;
- б) помещение для мойки и подготовки/стерилизации материалов первичной упаковки и укупорочных средств;
- с) санитарный пропускник/шлюз для входа/выхода персонала;
- д) помещение/зона стерилизации лекарственных средств;
- е) помещение/зона для осуществления контроля отсутствия механических включений в жидких стерильных лекарственных средствах;
- ф) помещение/зона для выполнения операций по маркировке и вторичной упаковке (при необходимости) стерильных лекарственных средств.

11. В аптеке, осуществляющей изготовление (производство) лекарственных средств, должны быть помещения/зоны для упорядоченного хранения сырья, материалов, внутриаптечной заготовки, изготовленных лекарственных средств. Также должны быть выделены помещения/зоны для хранения продукции в карантине, несоответствующей продукции, возвращенных и отозванных лекарственных средств.

12. В помещениях/зонах хранения должен быть организован контроль условий хранения – температуры и относительной влажности воздуха – с соответствующим документированием и оценкой результатов контроля.

13. Помещения/зоны изготовления (производства) лекарственных средств должны быть отделены от помещений/зон, предназначенных для выполнения других видов работ.

Помещения изготовления (производства) лекарственных средств должны быть полностью отделены от других помещений/зон аптеки стеновыми перегородками и дверями.

14. Помещение/зоны мойки и стерилизации упаковочных материалов может использоваться только для мытья и стерилизации материалов первичной упаковки и укупорки лекарственных средств, а также аптечной посуды.

Помещение/зона мойки может быть использовано для получения (дистиляции), контроля качества и хранения воды фармацевтического качества.

15. Окна и двери в помещениях для изготовления (производства) лекарственных средств должны быть закрыты.

16. Помещения/зоны для выполнения операций взвешивания и отбора проб сырья должны быть отделены от других помещений/зон изготовления во избежание перекрестного загрязнения.

17. Приготовление, фасовка и укупорка стерильных лекарственных средств, а также подготовка материалов первичной упаковки и укупорочных средств и санитарная подготовка персонала должны осуществляться в условиях чистых помещений/зон, классифицированных в соответствии с требованиями правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP).

18. Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки должны быть организованы помещения/зоны для выполнения контроля качества изготовленных (произведенных) лекарственных средств.

19. Помещения/зоны изготовления (производства) радиофармацевтических лекарственных средств для использования в медицинских учреждениях должны быть изолированы, а мероприятия (процедуры) по изготовлению (производству) таких лекарственных средств должны выполняться с соблюдением требований законодательства Грузии в отношении работы с радиоактивными веществами.

20. Помещения/зоны изготовления, фасовки, мойки, используемые для изготовления (производства) стерильных лекарственных средств, не могут использоваться как проходные.

21. Для изготовления (производства) лекарственных средств с использованием опасных действующих веществ (например, цитостатики, β -лактамы антибиотиков, гормоны), биологических, радиофармацевтических лекарственных средств, должны быть выделены изолированные помещения.

22. Операции по изготовлению (производству) лекарственных средств должны выполняться таким образом, чтобы минимизировать риск перепутывания, невыполнения или ошибочного выполнения операций, а также исключить риск перекрестного или иного загрязнения.

23. Все операции по изготовлению (производству) лекарственных средств (в том числе внутриаптечных заготовок) в условиях аптеки и контролю их качества должны осуществляться в соответствии с письменно прописанной инструкцией (методикой или иным документом), утвержденной руководителем аптеки и документироваться.

24. Оборудование для изготовления (производства) лекарственных средств должно быть сконструировано, смонтировано и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать своему назначению.

25. Оборудование, используемое для измерения и взвешивания, должно быть требуемой точности, оно должно быть поверенным и калиброваться (при необходимости).

26. Неисправное оборудование должно быть удалено из помещений/зон изготовления (производства) лекарственных средств и контроля качества, или, по крайней мере, должно быть четко маркировано как вышедшее из строя.

27. Поставки действующих и вспомогательных веществ, материалов упаковки должны сопровождаться копиями сертификатов качества производителя. В случае возникновения сомнений в качестве исходного сырья или материалов, владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств должен проинформировать об этом Агентство. В таких случаях исходные сырье и материалы могут быть использованы только после того, как Агентство даст соответствующее разрешение.

28. Лекарственное растительное сырье может быть приобретено аптекой у физических лиц.

Ответственность за качество приобретенного лекарственного растительного сырья возлагается на аптеку.

29. Изготовление (производство) лекарственных средств, должно осуществляться с учетом следующих положений:

а) экстемпоральные лекарственные средства изготавливаются по рецепту, который представляет собой инструкцию по изготовлению и упаковке таких лекарственных средств;

б) в случае отсутствия в рецепте инструкции для изготовления конкретной лекарственной формы (например, капсулы, мази), для каждого такого лекарственного средства или, по крайней мере, для каждой лекарственной формы должны быть составлены письменные инструкции (методики или иной вид документации), утвержденные руководителем субъекта розничной реализации лекарственных средств;

с) по результатам изготовления (производства) и контроля качества экстемпоральных лекарственных средств должны формироваться и сохраняться протоколы (записи) процесса изготовления (производства), упаковки и контроля их качества с указанием фамилий исполнителей, ответственных за каждый этап изготовления (производства);

d) если лекарственное средство в условиях аптеки изготавливается (производится) многократно, для каждого такого лекарственного средства должен формироваться обзор качества, который содержит, например, данные испытаний контроля качества изготовленных (произведенных) в условиях аптеки лекарственных средств за определенный промежуток времени.

30. Маркировка изготовленного (произведенного) в условиях аптеки лекарственного средства, должна содержать, как минимум, следующую информацию:

- a) название лекарственного средства (при наличии);
- b) состав лекарственного средства;
- c) инструкция (указания) по применению лекарственного средства;
- d) название и адрес аптеки, которая изготовила (произвела) лекарственное средство;
- e) номер рецепта;
- f) дата изготовления лекарственного средства;
- g) дата истечения срока годности и дата использования лекарственного средства (при необходимости);
- h) подпись лица, разрешившего отпуск лекарственное средство.

31. Лекарственные средства, изготовленные (произведенные) в условиях аптеки, отпускаются только после проверки их качества ответственным лицом аптеки (РР) и выдачи разрешения на их реализацию.

Статья 34. Требования к переупаковке лекарственных средств в условиях аптеки

1. Переупаковка готовых лекарственных средств для их розничной реализации допускается только в исключительных случаях, когда существует необходимость отпуска лекарственного средства в количестве/дозе, соответствующей индивидуальной потребности отдельного пациента, и только в отношении дозированных лекарственных форм.

2. Переупаковка готовых лекарственных средств для их розничной реализации без нарушения первичной упаковки, а также их перемаркировка (нанесение маркировки на новую упаковку, в том числе с помощью стикера, вкладывание в упаковку аннотации-вкладыша) может осуществляться в аптеках, в госпитальных аптеках, в аптечных пунктах, имеющих разрешение на розничную реализацию лекарственных средств.

3. Переупаковка готовых лекарственных средств для их розничной реализации с нарушением первичной упаковки, а также перемаркировка готовых лекарственных средств (нанесение маркировки на новую упаковку, в том числе с помощью стикера, вкладывание в упаковку листка-вкладыша), может осуществляться аптеками и госпитальными аптеками только при наличии разрешения на розничную реализацию лекарственных средств с правом изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки.

4. Переупаковка готовых лекарственных средств для их розничной реализации с нарушением первичной упаковки допустима только в отношении твердых дозированных лекарственных форм нестерильных лекарственных средств (таблетки, таблетки покрытые оболочкой, капсулы).

Не допускается переупаковка с нарушением первичной упаковки шипучих таблеток, таблеток, которые содержат летучие вещества (например, таблетки нитроглицерина, таблетки валидола и другие), а также других твердых

дозированных лекарственных форм (порошки, гранулы) и других лекарственных средств.

5. Переупаковка готовых лекарственных средств для их розничной реализации с нарушением первичной упаковки может осуществляться в отдельной зоне в производственном помещении, в котором осуществляется изготовление лекарственных средств в условиях аптеки, или в отдельном помещении/зоне производственного помещения/зоны, предназначенном для переупаковки лекарственных средств.

Операции по переупаковке готового лекарственных средств для его розничной реализации с нарушением первичной упаковки должны выполняться таким образом, чтобы минимизировать риск перепутывания, а также риск перекрестного или иного загрязнения.

6. На упаковку, в которую переупаковано лекарственное средство, для его розничной реализации, должна быть нанесена, как минимум, следующая информация:

а) название лекарственного средства, его сила действия и лекарственная форма, а также при необходимости указание, что лекарственное средство предназначено для детей в возрасте до 1 года, старше 1 года или других возрастных групп; международное непатентованное название лекарственного средства, а в случае его отсутствия – общепринятое название;

б) качественный и количественный состав действующих веществ с указанием их количества на единицу дозы или, в зависимости от способа введения, на единицу объема или массы с использованием их международных непатентованных или общепринятых названий;

с) лекарственную форму с указанием содержимого в единицах массы, объема или по количеству доз лекарственного средства;

д) перечень вспомогательных веществ, которые указаны на упаковке готового лекарственного средства, которое переупаковывается;

е) метод введения и при необходимости – путь введения лекарственного средства;

ф) предостережение относительно того, что лекарственное средство следует хранить в недоступном для детей месте, а также вне поля зрения детей, либо иные особые предостережения относительно лекарственного средства;

г) дату истечения срока годности (месяц/год) или ссылка на информацию о дате истечения срока годности на первичной упаковке;

h) особые условия хранения (при наличии);

i) при необходимости – особые указания, что делать с неиспользованным лекарственным средством или отходами, которые остаются после применения такого лекарственного средства, а также указание на соответствующие системы сбора отходов на месте;

j) номер торговой лицензии или ссылка на информацию о номере торговой лицензии на первичной упаковке;

k) номер производственной серии лекарственного средства, присвоенный производителем, или ссылка на информацию о номере производственной серии на первичной упаковке.

Информация, которая наносится на новую упаковку, не должна отличаться от информации, содержащейся на упаковке готового лекарственного средства, которое переупаковывается.

7. Срок годности лекарственного средства, которое переупаковывается с нарушением первичной упаковки, составляет 6 месяцев, но не более срока, оставшегося до истечения срока годности лекарственного средства, которое переупаковывается (в зависимости от того, какой срок является меньшим).

8. Первичная упаковка, в которую переупаковывается готовое лекарственное средство с нарушением первичной упаковки, должна соответствовать той, в которой находилось переупаковываемое лекарственное средство, или соответствовать требованиям, установленным к контейнерам для лекарственных средств и укупорочным средствам (например, стеклянные контейнеры, пластиковые контейнеры, укупорочные средства для контейнеров и другие).

9. Переупаковка лекарственных средств для их розничной реализации, а также подготовка материалов первичной упаковки и укупорки должны осуществляться в соответствии с письменно прописанными инструкциями (методиками или иным документом), утвержденными руководителем субъекта розничной реализации лекарственных средств и документироваться.

10. Переупакованное лекарственное средство подлежит розничной реализации (отпуску) пациенту только вместе с аннотацией-вкладышем, наличие которой является обязательным для всех лекарственных средств в соответствии с требованиями Закона Грузии «О лекарственных средствах».

Аннотация-вкладыш, вместе с которой осуществляется отпуск переупакованного лекарственного средства, может быть распечатана с web-сайта Агентства или скопирована с аннотации-вкладыша, сопровождающей то готовое лекарственное средство, которое переупаковывается.

Отпуск переупакованного лекарственного средства госпитальной аптекой в подразделения медицинского учреждения по их заявкам допустим без аннотации-вкладыша.

11. Лекарственное средство, остающееся в оригинальной вторичной упаковке, не подлежит дополнительной маркировке и должно реализовываться (отпускаться) пациенту вместе с аннотацией-вкладышем.

Приложение 1
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу разрешения

Соискатель:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель соискателя:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица)

(документ, удостоверяющий личность и данные этого документа)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес фактической деятельности – адрес места осуществления деятельности,
места нахождения аптеки или торгового объекта розничной реализации)

Руководитель субъекта розничной реализации
(если это не одно лицо с руководителем соискателя):

(фамилия, имя, отчество руководителя аптеки или торгового объекта розничной)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического
лица/индивидуального предпринимателя _____

Сайт соискателя: _____

Прошу выдать разрешение на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств, которую намерен осуществлять через:

Аптеку	<input type="checkbox"/>
– в т.ч. аптечный пункт	<input type="checkbox"/>
– в т. ч. передвижной аптечной пункт	<input type="checkbox"/>
Госпитальную аптеку	<input type="checkbox"/>
Торговый объект розничной реализации	<input type="checkbox"/>

При осуществлении деятельности по розничной реализации лекарственных средств намерен:

заниматься изготовлением (производством) лекарственных средств в условиях аптеки	<input type="checkbox"/>
осуществлять розничную реализацию лекарственных средств через интернет	<input type="checkbox"/>

Место осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств:

Данные по аптеке
или по торговому
объекту розничной
реализации
лекарственных
средств:

(наименование аптеки или торгового объекта розничной реализации – при наличии)

(адрес фактического места нахождения аптеки)

Площадь аптеки
или торгового
объекта розничной
реализации:

общая площадь аптеки или торгового
объекта розничной реализации
– в т.ч. производственные
помещения/зоны аптеки

КВ.М.

КВ.М.

Данные об
аптечном пункте
(при наличии нескольких
аптечных пунктов,
приводятся дополнительно
данные по каждому
аптечному пункту)

(наименование аптечного пункта и/или его номер – при наличии)

(адрес фактического места нахождения аптечного пункта)

Площадь аптечного пункта:

КВ.М.

Данные о передвижном
аптечном пункте

(при наличии нескольких
передвижных аптечных пунктов,
приводятся дополнительно данные
по каждому передвижному
аптечному пункту)

(наименование транспортного средства)

(государственный номер транспортного средства)

На момент подачи Заявки:

являюсь владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по другому адресу (другим адресам)	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на производство лекарственных средств	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на производство лекарственных средств в части импорта	<input type="checkbox"/>
являюсь владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств	<input type="checkbox"/>

К данной заявке прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

С порядком получения разрешения на розничную реализацию лекарственных средств ознакомлен.

Разрешительным условиям осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств соответствую и обязуюсь их выполнять.

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

*М.П.
(для юридического лица)*

Отметка о принятии заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку
« ____ » _____ 20 ____ г.		

(фамилия, инициалы)

(подпись)

Приложение 2
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

Приложение № 1 к заявке на получение
разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

ИНФОРМАЦИЯ
об ответственном лице / ответственных лицах (RP)

При осуществлении деятельности по розничной реализации лекарственных средств буду пользоваться услугами следующих ответственных лиц (RP):

Ответственное лицо (RP) № _____

Общая информация об ответственном лице (RP)	
Фамилия, имя, отчество	
Документ, удостоверяющий личность и данные этого документа	
Личный номер / идентификационный номер	
Должность	
Контактный телефон, e-mail	

Информация об образовании ответственного лица (RP)	
Образование	
Учебное заведение, которое окончил	
№ диплома и дата его выдачи	
2-е образование (при наличии)	
2-е учебное заведение (при наличии)	

№ 2-го диплома и дата его выдачи	
----------------------------------	--

Дополнительное обучение ответственного лица (RP)	
Повышение квалификации и дополнительное обучение: - когда, где, по какой тематике, наличие сертификатов (по каждому обучению)	

Научная квалификация ответственного лица (RP) (при наличии)	
Научная степень	
№ диплома, кем и когда выдан	
2-я научная степень (при наличии)	
№ 2-го диплома, кем и когда выдан	

Опыт работы ответственного лица (RP)	
Стаж работы ответственного лица (RP) у соискателя	
Общий стаж работы по специальности	
Опыт предыдущей работы: - период, место работы, должности	

Другая дополнительная информация о квалификации ответственного лица (RP)	
Дополнительные данные о квалификации и опыте работы ответственного лица (RP)	

Информация об аттестации ответственного лица (RP)	
Информация о прохождении аттестации уполномоченным лицом (RP) в Агентстве	

Примечание: в случае наличия нескольких ответственных лиц (RP) информация о каждом из них подается по форме, приведенной в данном приложении

*Должность
Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

*М.П.
(для юридических лиц)*

Приложение 3
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

Приложение № 2 к заявке на получение
разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

**Ведомости
о наличии материально-технической базы для обеспечения надлежащего
хранения и реализации лекарственных средств при их розничной
реализации**

1. Общая информация

Соискатель:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Данные ведомости составлены на субъект розничной реализации:

Аптека	<input type="checkbox"/>	
Госпитальная аптека	<input type="checkbox"/>	
Аптечный пункт аптеки	<input type="checkbox"/>	
Передвижной аптечный пункт аптеки	<input type="checkbox"/>	
Торговый объект розничной реализации лекарственных средств	<input type="checkbox"/>	

указать
количество
(где это
уместно)

Фактический адрес аптеки или торгового объекта розничной реализации
лекарственных средств:

(адрес местонахождения аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств)

Фактический адрес аптечного пункта:

(адрес местонахождения аптечного пункта – указывается, если ведомости составлены на аптечный пункт)

Режим работы: с _____ по _____ выходные _____

Помещения аптеки, аптечного пункта или
торгового объекта розничной реализации
лекарственных средств используются на праве: собственности ☐
аренды ☐
другое ☐

Документ, удостоверяющий право пользования
соискателя материально-технической базой

(привести информацию о документе,
удостоверяющем право пользования
материально-технической базой)

Позтажный план здания (или его части (частей), используемого для функционирования субъекта розничной реализации лекарственных средств), с нанесенными на нем помещениями/зонами, заверенный соискателем, прилагается.

2. Основные характеристики материально-технической базы

2.1. Характеристика здания

Изолированность здания (указать: аптека, аптечный пункт или торговый объект розничной реализации занимает отдельное здание или часть здания)	
Количество этажей в здании	
На каком этаже размещена аптека или аптечный пункт, или торговый объект розничной реализации	
На каком этаже расположен торговый зал	
Изолированность помещений/зон аптеки или аптечного пункта, или торговый объект розничной реализации	
Вход в аптеку для посетителей (указать – с улицы или изнутри здания)	

Размещение торгового зала	
Наличие помещений/зон хранения	
Обеспечение исключения доступа посторонних лиц в помещения/зоны хранения	
Наличие помещений для изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки	
Изолированность помещений изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки	
Общая площадь аптеки	

2.2. Характеристика производственных, бытовых и вспомогательных помещений / зон

Наименование помещения и/или зоны в помещении	Есть или нет	Место расположения (отдельное помещение или зона в каком помещении)	Площадь
Основные производственные помещения /зоны (приемка, хранение, отпуск)			
Приемка лекарственных средств			
Карантин лекарственных средств			
Хранение запаса лекарственных средств, разрешенных к реализации			
Хранение лекарственных средств, подлежащих специальному контролю			
Хранение лекарственных средств, требующих специальных условий хранения			
Хранение товаров аптечного ассортимента			
Хранение брака			

Хранение возвратов			
Хранение отзываемых лекарственных средств			
Хранение лекарственных средств, в отношении которых возникло подозрение в фальсификации			
Торговый зал			
Формирование заказов для реализации лекарственных средств через интернет			
Формирование заказов для отпуска лекарственных средств медицинским учреждениям или их подразделениям			
Другие производственные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Вспомогательные помещения / зоны			
Хранение инвентаря для осуществления уборки			
Хранение и приготовления моющих и дезинфицирующих средств			
Архив документации			
Другие вспомогательные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Бытовые помещения / зоны			
Гардеробные			
Душевые			
Туалеты			
Помещение приема пищи			
Другие бытовые помещения/зоны – привести их перечень бытовых и информацию о них			

2.3. Характеристики размещения помещений/зон, обеспечивающие соблюдение правил движения потоков персонала

Характеристика потоков	ДА или НЕТ
Размещение помещений исключает необходимость прохода сотрудников для переодевания в производственную (технологическую) одежду через производственные помещения	
Проход к бытовым и вспомогательным помещениям/зонам исключает необходимость движения персонала через производственные помещения/зоны	

2.4. Наличие инженерных (технических) систем, обеспечивающих функционирование субъекта розничной реализации

Система	Характеристика	ДА или НЕТ
Отопление / теплоснабжение	централизованное	
	автономное	
	отсутствует	
Вентиляция в производственных помещениях/зонах	приточно-вытяжная с механическим приводом	
	смешанная: естественная вытяжная с механическим притоком	
	смешанная: естественный приток с механической вытяжкой	
	естественная	
Кондиционирование в производственных помещениях/зонах	кондиционеры бытовые	
	кондиционеры промышленные	
	автоматическая регулировка температуры	
	возможность регулирования влажности	
	отсутствуют	
Освещение в производственных помещениях/зонах	электрическое	
	электрическое + естественное	
Водоснабжение	централизованное	
	отсутствует	
Канализация	централизованная	
	автономная	
	отсутствует	

2.5. Характеристики основного оборудования и оснащения

Группа оборудования / оснащения	Вид оборудования / оснащения	ЕСТЬ или НЕТ	Марка	Количество
Оборудование / оснащение для торгового зала	шкафы			
	полки			
	холодильники			
	место/места отпуска			
	место консультанта			
Оборудование / оснащение для хранения	стеллажи			
	шкафы			
	сейфы			
	холодильники			
	морозильные камеры			
Средства для контроля температуры и относительной влажности воздуха в помещениях/зонах	психрометры			
	электронные приборы			
	электронные приборы с встроенной памятью			
	другие приборы			
Оборудование / бытовых помещений/зон	шкафы для одежды персонала			
	оснащение туалетной комнаты			
	Умывальники			
	столы в комнате приема пищи			
	холодильники			
	бытовая техника			
	другое оборудование			

2.6. Возможность поддержания санитарного состояния

Вопросы надлежащей санитарии	ДА или НЕТ
Наличие отдельного инвентаря для каждого помещения/зоны аптеки	
– в т.ч. наличие отдельного инвентаря по назначению уборок (отдельно для пола, для стен, для окон и т.д.)	
– в т.ч. наличие отдельного инвентаря только для производственного помещения/зоны	
– в т.ч. наличие отдельного инвентаря только для уборки туалетов	

Периодическое использование дезинфицирующих средств для уборки помещений/зон аптеки	
Поверхности помещений/зон аптеки позволяют проводить влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств	-----
– стены	
– полы	
– двери	
– окна	
– поверхности аптечной мебели, оборудования и оснащения	

2.7. Возможность обеспечения надлежащих условий хранения

Группы лекарственных средств по условиям хранения	ДА или НЕТ
Лекарственные средства по температурным условиям хранения	
Лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +25 ⁰ С	
Лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре не выше +30 ⁰ С	
Лекарственные средства, которые требуют хранения при температуре от +2 до + 8 ⁰ С («холодовая цепь»)	
Лекарственные средства, которые требуют других особых условий хранения – указать эти особые условия хранения	
Группы лекарственных средств, требующие особых условий хранения	
Лекарственные средства, которые требуют особых условий хранения – указать эти лекарственные средства	

3. Основные характеристики передвижных аптечных пунктов

(Данный раздел заполняется только при наличии у соискателя/владельца разрешения передвижных аптечных пунктов и только в ведомостях, которые оформляются на аптеку. Для каждого передвижного аптечного пункта отдельно заполняются сведения по данной форме раздела 3 данных ведомостей).

3.1. Общая информация о передвижном аптечном пункте

Наименование транспортного средства	
Государственный номер	
Адрес места постоянной стоянки (дислокации)	
Площадь грузового отсека (части грузового отсека), предназначенного для размещения и хранения лекарственных средств	

3.2. Общие характеристики передвижного аптечного пункта

Характеристики	ДА или НЕТ
Наличие стеллажей / шкафов для упорядоченного размещения и хранения лекарственных средств	
Обеспечение надлежащих условий хранения лекарственных средств, реализация которых осуществляется через передвижной аптечный пункт	
Наличие холодильника для хранения термолабильных лекарственных средств	
Исключение доступа сторонних лиц в зону хранения лекарственных средств	
Наличие средств измерительной техники для контроля температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха	
Проведение регулярной метрологической поверки и калибровки используемых средств измерительной техники	
Наличие места (шкафа) для хранения инвентаря для осуществления уборки в передвижном аптечном пункте	
Внутренние поверхности грузового отсека (части грузового отсека), предназначенного для размещения и хранения лекарственных средств, позволяют проводить влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств	
Наличие охранных устройств для обеспечения сохранности лекарственных средств	
Наличие вывески (надписи) с графиком работы передвижного аптечного пункта	

3.3. Маршрут передвижения и режим работы передвижного аптечного пункта

Маршрут передвижения	Адрес (координаты) местонахождения (дислокации) с целью розничной реализации лекарственных средств	Режим работы по каждому местонахождению (время работы с учетом дней недели)

Карта (схема) с маршрутом передвижения и с указанием мест стоянок (дислокации) передвижного аптечного пункта (в местах, где планируется осуществлять розничную реализацию лекарственных средств), заверенная соискателем, прилагается.

Разрешительным условиям осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств соответствую и обязуюсь их выполнять.

Вся представленная в данных ведомостях информация является достоверной и полной.

Дата составления ведомостей: « ____ » _____ 20 ____ г.

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

(для юридических лиц)

Приложение 4
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

Приложение № 3 к заявке на получение
разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

Ведомости
об обеспечении качества и контроле качества лекарственных средств
при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки

1. Общая информация о соискателе

Соискатель:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождения аптеки)

Изготовление (производство) лекарственных средств в условиях аптеки будет
осуществляться:

(указать – аптека или госпитальная аптека)

2. Соискатель намерен осуществлять изготовление (производство)
следующих лекарственных форм в условиях аптеки:

№ п/п	Формы лекарственных средств	Отметка (да \ нет)
1	Нестерильные лекарственные средства	
1.1	Жидкие лекарственные формы	
1.1.1	Растворы для внешнего применения	
1.1.2	Растворы для внутреннего применения	
1.1.3	Другие жидкие лекарственные формы (указать какие)	
1.2	Мягкие лекарственные формы	
1.2.1	Мази	
1.2.2	Гели	
1.2.3	Линименты	

1.2.4	Суппозитории	
1.2.5	Другие мягкие лекарственные формы (указать какие)	
1.3	Твердые лекарственные формы	
1.3.1	Порошки	
1.3.2	Капсулы, твердые желатиновые	
1.3.3	Таблетки	
1.3.4	Другие твердые лекарственные формы (указать какие)	
1.4	Переупаковка твердых дозированных форм	
2	Стерильные лекарственные средства	
2.1	Стерильные лекарственные формы, изготавливаемые в асептических условиях	
2.1.1	указать какие стерильные лекарственные формы, изготавливаемые в асептических условиях, намерен изготавливать соискатель	
2.2	Стерильные лекарственные формы с финишной стерилизацией	
2.2.1	указать какие стерильные лекарственные формы с финишной стерилизацией намерен изготавливать соискатель	
3	Радиофармацевтические лекарственные средства	
3.1	указать какие формы радиофармацевтических лекарственных средств намерен изготавливать соискатель	
4	Внутриаптечные заготовки лекарственных средств	
4.1	указать какие формы внутриаптечных заготовок лекарственных средств намерен изготавливать соискатель	

3. Основные факторы обеспечения качества лекарственных средств при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки

3.1. Помещения/зоны для изготовления (производства) нестерильных лекарственных средств

Наименование помещения и/или зоны в помещении	Есть или нет	Место расположения (отдельное помещение или зона в каком помещении)	Площадь
Основные производственные помещения / зоны			
Изготовление (производство) нестерильных лекарственных средств			
Контроль качества изготавливаемых лекарственных средств			

Другие основные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Вспомогательные производственные помещения / зоны			
Мойка аптечной посуды и материалов первичной упаковки и укупорки			
Стерилизация аптечной посуды и материалов первичной упаковки и укупорки для нестерильных лекарственных средств			
Получение воды фармацевтического качества			
Изготовление моющих и дезинфицирующих средств			
Прочие вспомогательные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Помещения / зоны хранения			
Хранение исходного сырья для изготавливаемых лекарственных средств			
Хранение материалов первичной упаковки и укупорки			
Хранение внутриаптечной заготовки			
Хранение готовых изготовленных лекарственных средств			
Прочие помещения / зоны хранения – привести их перечень и информацию о них			
Вспомогательные помещения / зоны			
Хранение инвентаря для осуществления уборки			
Хранение и приготовление моющих и дезинфицирующих средств			
Архив документации			
Другие вспомогательные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Бытовые помещения / зоны			
Гардеробные			

Душевые			
Туалеты			
Помещение приема пищи			
Другие бытовые помещения / зоны – привести перечень и и информацию о них			

3.2. Оборудование и оснащение для изготовления (производства) нестерильных лекарственных средств

Наименование производственного оборудования / оснащения	Марка и краткая характеристик	Предназначение

3.3. Информация об обеспечении процессов изготовления (производства) лекарственных средств водой фармацевтического качества

	Нестерильные лекарственные средства	Стерильные лекарственные средства
Использование воды		
	(указать: используется / не используется)	
Способ получения воды		
	(указать способ получения воды)	
Оборудование для получения		
	(дать краткое описание оборудования для изготовления воды фармацевтического качества)	
Хранение		
	(указать: хранится ли вода фармацевтического качества или используется только свежеприготовленной; если хранится – дать описание способа и срока хранения)	
Применение		
	(указать: для чего используется вода фармацевтического качества)	

3.4. Информация о документировании процесса изготовления (производства) лекарственных средств

Наименование лекарственных форм (при необходимости – лекарственных средств) и внутриаптечных заготовок (если применимо)	Внутренняя инструкция по изготовлению (производству) (при наличии – указать номер, при отсутствии – указать НЕТ)	Информация о наличии протоколов (записей) по изготовлению (производству) (указать: ДА или НЕТ)

3.5. Информация о дезинфицирующих средствах, используемых для обработки поверхностей в производственных помещениях/ зонах, где осуществляется изготовление (производство) лекарственных средств, для предотвращения микробиологической контаминации

Наименование дезинфицирующего средства	Используемая концентрация	Внутренняя инструкция о его приготовлении и применении

3.6. Информация о подготовке производственной (технологической) одежды персонала, участвующего в изготовлении и контроле изготовления (производства) лекарственных средств

Наименования составных комплекта производственной (технологической) одежды	Материал	Способ подготовки и/или стерилизации	Внутренняя инструкция по подготовке и/или стерилизации производственной (технологической) одежды

4. Основные факторы обеспечения качества (стерильности) стерильных лекарственных средств при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки и предупреждения микробиологической контаминации

4.1. Помещения/зоны для изготовления (производства) стерильных лекарственных средств

Наименование помещения и/или зоны в помещении	Есть или нет	Место расположения (указать название и/или номер помещения и указать – это отдельное помещение, блок помещений или зона в каком помещении)	Площадь
Основные помещения / зоны изготовления (производства) стерильных лекарственных средств			
Блок чистых помещений изготовления (производство) стерильных лекарственных средств			
Стерилизационная (отдельный бокс стерилизации) для лекарственных средств			
Мойка и подготовка материалов первичной упаковки и укупорки, аптечной посуды			
Стерилизация материалов первичной упаковки и укупорки			
Санитарные пропускники (шлюзы) для персонала			
Просмотр простерилизованных лекарственных средств			
Маркировка готовых лекарственных средств			
Контроль качества изготавливаемых стерильных лекарственных средств			
Другие основные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Основные помещения / зоны изготовления (производства) радиофармацевтических лекарственных средств			
Блок помещений изготовления (производство)			

радиофармацевтических лекарственных средств			
Наличие изолятора (изоляторов)			
Стерилизационная (отдельный бокс стерилизации) для радиофармацевтических лекарственных средств			
Мойка и подготовка материалов / контейнеров первичной упаковки и материалов укупорки для радиофармацевтических лекарственных средств			
Стерилизация материалов/контейнеров первичной упаковки и укупорки			
Санитарный пропускник/шлюз для входа/выхода персонала			
Просмотр простерилизованных лекарственных средств			
Маркировка готовых лекарственных средств			
Контроль качества изготавливаемых радиофармацевтических лекарственных средств			
Другие основные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Вспомогательные производственные помещения / зоны			
Получение воды фармацевтического качества			
Размещение систем подготовки воздуха для классифицированных зон			
Хранение и приготовление моющих и дезинфицирующих средств			
Хранение инвентаря для осуществления уборки			
Архив документации			

Прочие вспомогательные помещения / зоны – привести их перечень и информацию о них			
Помещения / зоны хранения			
Хранение исходного сырья для изготавливаемых лекарственных средств			
Хранение материалов первичной упаковки и укупорки			
Хранение внутриаптечной заготовки			
Хранение готовых изготовленных лекарственных средств			
Другие помещения / зоны хранения – привести их перечень и информацию о них			
Бытовые помещения / зоны			
Гардеробные			
Душевые			
Туалеты			
Помещение приема пищи			
Привести перечень бытовых помещений / зон и информацию о них			

4.2. Оборудование и оснащение для изготовления (производства) стерильных лекарственных средств

Наименование производственного оборудования / оснащения	Марка и краткая характеристик	Предназначение
столы, на которых осуществляются процедуры по изготовлению лекарственных средств		
автоклав для стерилизации первичной упаковки (контейнеров) / материалов укупорки / аптечной посуды		
сухожаровой шкаф для стерилизации первичной		

упаковки (контейнеров) / материалов укупорки / аптечной посуды		
оборудование для приготовления стерильных лекарственных средств		
оборудование для фильтрации жидких лекарственных средств и контроля фильтров		
оборудование для дозирования/фасовки стерильных лекарственных средств		
оборудование для укупорки стерильных лекарственных средств		
оборудование для закатки укупоренных флаконов со стерильными лекарственными средствами		
автоклав для стерилизации изготовленных лекарственных средств		
оборудование для изготовления радиофармацевтических лекарственных средств		
Прочее оборудование – привести их перечень и информацию о них		

4.3. Обеспечение стерильности изготавливаемых (производимых) лекарственных средств

Наименование изготавливаемых (производимых) стерильных лекарственных форм	Способ обеспечения стерильности	Внутренняя инструкция по изготовлению и стерилизации (обеспечению стерильности)

4.4. Обеспечение стерильности материалов первичной упаковки и укупорки изготавливаемых (производимых) стерильных лекарственных средств

Наименование контейнеров для первичной упаковки и материалов укупорки	Марка, производитель	Способ обеспечения стерильности	Внутренняя инструкция по изготовлению и стерилизации (обеспечению стерильности)

5. Основные факторы контроля качества лекарственных средств при их изготовлении (производстве) в условиях аптеки

5.1. Оборудование и приборы для контроля качества изготавливаемых (производимых) лекарственных средств

Наименование оборудования / прибора	Марка, производитель, и диапазон измерений	Предназначение	Информация о необходимости и регулярности поверки и калибровки

5.2. Обеспечение контроля качества изготавливаемых (производимых) лекарственных средств

Метод контроля качества	Наименования лекарственных форм и внутриаптечных заготовок (если изготавливаются), к которым применяется метод контроля (если применяется ко всем лекарственным формам и внутриаптечным заготовкам, указать: для всех)	Указать: осуществляется самостоятельно или по контракту (в случае проведения контроля по контракту указать лабораторию, в которой такой контроль проводиться)	Периодичность контроля (указать: для каждого изготавливаемого лекарственного средства или периодически. Если контроль проводится периодически – указать периодичность)

Внутриаптечный контроль			
Письменный контроль			
Опросный контроль			
Органолептический контроль			
Физический контроль			
Химический контроль			
Контроль при отпуске			
Лабораторный контроль качества с применением фармакопейных методов			
Идентификация			
Количественное определение			
Другие виды лабораторного контроля качества			
Контроль микробиологической чистоты			
Контроль качества стерильных лекарственных средств			
Контроль стерильности			
Контроль содержания эндотоксинов или пирогенов			

5.3. Обеспечение контроля качества воды фармацевтического качества, которая применяется для изготовления (производства) лекарственных средств

Метод получения воды фарм. качества	Документ (монография фармакопей) и показатели в соответствии с которым осуществляется контроль качества воды фарм. качества	Указать: осуществляется самостоятельно или по контракту (в случае проведения контроля по контракту указать лабораторию, в которой такой	Периодичность контроля (указать: для каждого изготавливаемого лекарственного средства или периодически. Если контроль проводится периодически –

		контроль проводиться)	указать периодичность)
Вода для изготовления нестерильных лекарственных средств			
Вода для изготовления стерильных лекарственных средств			

Разрешительным условиям осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных в части изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки соответствую и обязуюсь их выполнять

Вся представленная в этих ведомостях информация является достоверной и полной.

Дата составления настоящих
ведомостей:

« ____ » _____ 20__ г.

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

подпись

*М.П. (для
юридического лица)*

Приложение 5
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешение)

ОПИСЬ № _____
документов, поданных соискателем/владельцем разрешения

на:

(указать: заявка или уведомление)

от:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя)

Адрес места осуществления деятельности соискателя/владельца разрешения на розничную реализацию лекарственных средств (местонахождения аптеки или торгового объекта розничной реализации лекарственных средств):

Дата подачи заявки или уведомления: «____» _____ 20 ____ г

№ регистрации заявки или
уведомления _____

N п/ п	Наименование документа	Отметка о наличии и количество листов в документе	Примечание
1	2	3	4

Документы принял:

Ответственное лицо органа, выдающего
разрешения

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г. _____
(Фамилия, инициалы) (подпись)

Копию описи получил:

Соискатель / владелец разрешения на
розничную реализацию лекарственных
средств (или его законный
представитель)

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г. _____
(Фамилия, инициалы) (подпись)

Приложение 6
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по розничной
реализации лекарственных средств

РАЗРЕШЕНИЕ
на осуществление деятельности
по розничной реализации лекарственных средств

№ _____

Владелец разрешения:

Юридический адрес
владельца разрешения:

Адрес места осуществления
деятельности по розничной
реализации лекарственных средств
(адрес местонахождения аптеки и/или
торгового объекта розничной реализации):

№ и дата решения Агентства о
выдаче разрешения на розничную
реализацию лекарственных средств:

Предмет разрешения: Розничная реализация лекарственных средств

через:

аптеку	
госпитальную аптеку	
торговый объект розничной реализации	

с правом:

изготовления (производства) лекарственных средств в условиях аптеки	
розничной реализации лекарственных средств через интернет	

Должность
Фамилия, инициалы руководителя органа, выдавшего
разрешение

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П

Приложение 7
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по розничной
реализации лекарственных средств

Приложение № 1 к разрешению на розничную
реализацию лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ

**об ответственном лице / ответственных лицах (РР) владельца разрешения
на розничную реализацию лекарственных средств**

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Владелец разрешения на розничную реализацию лекарственных средств по месту осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождению аптеки, ее структурного подразделения или торгового объекта розничной реализации) пользуется услугами следующих ответственных лиц (РР)¹²⁴:

РР № 1 : _____
(Фамилия, Имя, Отчество)

(личный номер)

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20__ г.

М.П.

¹²⁴ в случае наличия нескольких ответственных лиц (РР) информация о каждом из них приводится по форме, приведенной в данном приложении

Приложение 8
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

оформляется для каждого структурного
подразделения (филиала / передвижного
аптечного пункта) аптеки

Приложение № 2. ____¹²⁵ к разрешению на
розничную реализацию лекарственных средств

Информация
о структурном подразделении аптеки
(аптечном пункте / передвижном аптечном пункте),

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Структурное
подразделение
аптеки:

(указать: аптечный пункт или передвижной аптечный пункт)

(указать адрес места нахождения аптечного пункта
или государственный номер автомобиля передвижного аптечного пункта)

(информация маршрута передвижения и с указанием мест стоянок
(дислокации) передвижного аптечного пункта, где разрешается осуществлять
розничную реализацию лекарственных средств)

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20__ г.

М.П.

¹²⁵ Приложение оформляется на каждое структурное подразделение. После точки указывается порядковый номер приложения

Приложение 9
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

Приложение № 3 к разрешению на розничную
реализацию лекарственных средств

**Перечень лекарственных форм,
которые могут изготавливаться (производиться) владельцем разрешения
на розничную реализацию лекарственных средств в условиях аптеки**

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

**Перечень лекарственных форм, которые могут изготавливаться
(производиться) владельцем разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств в условиях аптеки:**

№ п/п	Формы лекарственных средств	Отметка (да \ нет)
1.	<i>Нестерильные лекарственные средства</i>	- - - - -
1.1	Жидкие лекарственные формы	
1.1.1.	Растворы для внешнего применения	
1.1.2.	Растворы для внутреннего применения	
1.1.3.	Другие жидкие лекарственные формы (указать какие)	
1.2.	Мягкие лекарственные формы	
1.2.1.	Мази	
1.2.2.	Гели	
1.2.3.	Линименты	
1.2.4.	Суппозитории	
1.2.5.	Другие мягкие лекарственные формы (указать какие)	
1.3.	Твердые лекарственные формы	
1.3.1.	Порошки	
1.3.2.	Капсулы, твердые желатиновые	
1.3.3.	Таблетки	
1.3.4.	Другие твердые лекарственные формы (указать какие)	
1.4	Переупаковка твердых дозированных форм	
2.	<i>Стерильные лекарственные средства</i>	- - - - -
2.1.	Стерильные лекарственные формы, изготавливаемые в асептических условиях	
2.1.1	<i>указать стерильные лекарственные формы, изготавливаемые в асептических условиях, на которые распространяется разрешение</i>	

2.2.	Стерильные лекарственные формы с финишной стерилизацией	
2.2.1	<i>указать стерильные лекарственные формы с финишной стерилизацией, на которые распространяется разрешение</i>	
3.	Радиофармацевтические лекарственные средства	
3.1	<i>указать формы радиофармацевтических лекарственных, на которые распространяется разрешение</i>	
4.	Внутриаптечные заготовки лекарственных средств	
4.1.	<i>указать внутриаптечные заготовки, на которые распространяется разрешение</i>	

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

Приложение 10

к разрешительным условиям осуществления деятельности по
розничной реализации лекарственных средств

Приложение № 4 к разрешению на розничную реализацию
лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ
о проверке (инспекции) владельца разрешения
на розничную реализацию лекарственных средств

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Информация о проведении проверки (инспекции) владельца разрешения по адресу места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождению субъекта розничной реализации):

Аптека или ее структурное подразделение, или торговый объект розничной реализации	Дата (даты) проведения проверки (инспекции)	№ и дата решения Агентства о проведении проверки (инспекции)	Предмет проверки (инспекции)	Дата и № акта проверки (инспекции)	Наличие или отсутствие замечаний

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

« ____ » _____ 20 ____ г.

подпись

М.П.

Приложение 11
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации лекарственных
средств

ЖУРНАЛ
учета заявок на получение разрешений, заявок на внесение изменений в разрешительное дело,
заявок на выдачу дубликата разрешения и выдачи разрешений
на осуществление деятельности по розничной реализации лекарственных средств

№	Дата регистрации	Предмет заявки	Информация о заявителе			
			полное наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя	адрес местонахождения юридического лица или места проживания физического лица – индивидуального предпринимателя	адрес фактического места осуществления деятельности (местонахождения аптеки, филиала аптеки, торгового объекта розничной реализации)	Номер регистрации и идентификационный номер налогоплательщика юридического лица или индивидуального предпринимателя
1	2	3	4	5	6	7

Решение Агентства о выдаче / отказе в выдаче // о выдаче дубликата // о внесении изменений // об аннулировании // о приостановки разрешений	Дата принятия решения	Название документа (разрешение / изменение / дубликат разрешения)	Серия и номер бланка разрешения / дубликата разрешения	Фамилия, инициалы законного представителя соискателя / владельца разрешения	Отметка о выдаче разрешения / дубликата разрешения (дата выдачи)	Примечание
8	9	10	11	12	13	14

Приложение 12
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

УВЕДОМЛЕНИЕ
об изменениях в разрешение на
розничную реализацию лекарственных средств

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя и данные этого документа)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождение аптеки или аптечного пункта, или торгового
объекта розничной реализации)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического лица, или
индивидуального предпринимателя: _____

Информация об имеющемся разрешении:

№ разрешения	Дата выдачи разрешения
	« ____ » _____ 20__ г.

Прошу внести изменения в заявку и/или документы, прилагаемые к заявке на получение разрешения на розничную реализацию лекарственных средств.

Изменение:	внеплановые		планируемые	
	требует внесения изменений в разрешительное свидетельство или приложения к нему		не требует внесения изменений в разрешительное свидетельство или приложения к нему	
	формального характера		неформального характера	
		(указать: ДА или НЕТ)	(указать: ДА или НЕТ)	

Характер изменения:	Изменения формального характера	
	изменение наименования владельца разрешения – наименование юридического лица или фамилии, имени, отчества индивидуального предпринимателя	
	изменение юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя	
	изменение названия юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;	
	изменение адреса места осуществления деятельности по розничной реализации лекарственных средств (местонахождения аптеки, ее филиала или торгового объекта розничной реализации)	
	другие аналогичные изменения - (указать какие)	
	Изменения неформального характера	
	смена ответственного лица (РР)	
	расширение деятельности – открытие нового структурного подразделения/филиала аптеки	
	расширение деятельности – новый передвижной аптечный пункт	
	расширение деятельности – осуществление деятельности по изготовлению (производству) лекарственных средств в условиях аптеки	

	расширение деятельности – расширение перечня изготавливаемых лекарственных форм	
	расширение деятельности – деятельность по розничной реализации лекарственных средств через интернет	
	другие изменения, которые потенциально могут нести риск потери качества лекарственных средств при их розничной реализации (указать: какие)	

(указать:
ДА или
НЕТ)

Суть изменения и его причины:

(изложить суть вносимого изменения и его обоснованные причины)

К данному уведомлению прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя владельца
разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств – юридического лица или
индивидуального предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

(для юридического лица)

Отметка о принятии уведомления:

Дата принятия (регистрации) уведомления	№ регистрации уведомления	Ответственное лицо, принявшее уведомление	
« ____ » _____ 20 ____ г.			

(фамилия, инициалы)

(подпись)

Приложение 13
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по розничной реализации
лекарственных средств

Приложение № _____¹²⁶
к разрешению на розничную реализацию
лекарственных средств

Дата принятия решения Агентством о
внесении изменения
« ____ » _____ 20 ____ г.

Изменение
к разрешению на розничную реализацию лекарственных средств
и/или приложений к нему

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Содержание изменения:

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

¹²⁶ Указать следующий порядковый номер приложения к разрешительному свидетельству

Приложение 14
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по розничной
реализации лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу дубликата разрешения

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель владельца разрешения:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя и данные этого документа)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождения аптеки или торгового объекта розничной реализации)

Номер регистрации и идентификационный
номер налогоплательщика юридического лица,
или индивидуального предпринимателя: _____

Информация о разрешении:

№ разрешения	Дата выдачи разрешения
	«___» _____ 20__ г.

Прошу выдать дубликат следующих документов:

№ п/п	Наименование документа (разрешения и/или приложений к разрешению)

Обоснование необходимости выдачи дубликата:

(указать причину)

*Должность
Фамилия, инициалы руководителя владельца
разрешения на розничную реализацию
лекарственных средств – юридического лица
или индивидуального предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

*М.П.
(для юридического лица)*

Отметка о принятии заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку
« ____ » _____ 20 ____ г.		

(фамилия, инициалы)

(подпись)

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства Грузии
от _____ 20__ г. № _____

**Разрешительные условия
осуществления деятельности по производству лекарственных
средств**

**(в том числе производству исследуемых лекарственных средств,
производству действующих веществ, производству в части импорта
лекарственных средств)**

Раздел I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Статья 1. Общие положения о деятельности по производству
лекарственных средств**

24. Деятельность по производству лекарственных средств, в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству нерасфасованных лекарственных средств, упаковке нерасфасованных лекарственных средств, переупаковку и/или перемаркировку готовых лекарственных средств, производству действующих веществ, а также производству лекарственных средств в части импорта в Грузии должна осуществляться в соответствии с данными разрешительными условиями осуществления деятельности по производству лекарственных средств (в том числе производству исследуемых лекарственных средств, производству действующих веществ, производству в части импорта лекарственных средств) (далее – Разрешительные условия).

25. Данные Разрешительные условия разработаны в соответствии с:
Законом Грузии «О лекарственных средствах»;
Законом Грузии «О лицензиях и разрешениях»;
Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах»;
правилами надлежащего производства лекарственных средств (GMP), утвержденными постановлением Правительства Грузии от _____ 2015 г. № _____ и гармонизированными с соответствующими правилами Европейского Союза (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use);

с учетом рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Международной конвенции по фармацевтическим инспекциям (PIC\S) в сфере регулирования обращения лекарственных средств;
другими нормативно-правовыми актами Грузии.

26. Данные Разрешительные условия устанавливают порядок получения разрешения на осуществление деятельности по производству лекарственных средств, в том числе исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, производству действующих веществ, а также производству лекарственных средств в части импорта (далее – разрешение на производство лекарственных средств), квалификационные, организационные требования, требования к материально-технической базе и другие требования для осуществления деятельности по производству лекарственных средств.

27. Действие данных Разрешительных условий распространяется на всех юридических лиц независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности и индивидуальных предпринимателей, зарегистрированных в установленном законодательством Грузии порядке, которые осуществляют производство лекарственных средств, в том числе производство исследуемых лекарственных средств, производство нерасфасованных лекарственных средств, упаковку нерасфасованных лекарственных средств, переупаковку и/или перемаркировку готовых лекарственных средств, производство действующих веществ, а также производство лекарственных средств в части импорта лекарственных средств (далее – субъекты).

28. Разрешение на производство лекарственных средств в Грузии требуется для осуществления следующих видов деятельности:

а) осуществление полного цикла производства (включающее все стадии производственного процесса) и последующая реализация (в том числе на экспорт) зарегистрированных лекарственных средств, на которые Агентством выданы торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах», а так же осуществление полного цикла производства исследуемых лекарственных средств, производства нерасфасованных лекарственных средств и производства действующих веществ;

б) осуществление одной или нескольких стадий процесса производства готовых лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, действующих веществ, в том числе:

осуществление стадий фасовки, маркировки и/или конечной упаковки нерасфасованных лекарственных средств (нерасфасованной продукции, продукции в форме in bulk);

осуществление переупаковки лекарственных средств (в первичную и/или вторичную упаковку), за исключением упаковки в групповую или транспортную упаковку, а также перемаркировки лекарственных средств (нанесение маркировки на первичную и/или вторичную упаковки, в том числе с помощью стикера, вкладывание в упаковку аннотации-вкладыша), за исключением маркировки групповой или транспортной упаковки;

с) производство незарегистрированных в Грузии лекарственных средств исключительно с целью их экспорта;

д) импорт лекарственных средств, на которые Агентством выданы торговые лицензии/параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

29. Разрешение на производство лекарственных средств дает право владельцу такого разрешения осуществлять деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) лекарственных средств, в том числе нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, которые им производятся в соответствии с имеющимся у него разрешением на производство, и не требует получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств и действующих веществ.

30. Разрешение на производство лекарственных средств дает право владельцу такого разрешения осуществлять импорт нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, которые используются им для производства лекарственных средств в соответствии с имеющимся у него разрешением на производство таких лекарственных средств.

31. Импорт лекарственных средств на территорию Грузии осуществляется субъектами при наличии у них разрешения на производство лекарственных средств в части импорта (импорт лекарственных средств).

Разрешение на производство лекарственных средств в части импорта дает право владельцу такого разрешения осуществлять деятельность по оптовой реализации (дистрибуции) импортируемых им лекарственных средств и не требует получения разрешения на осуществление деятельности по оптовой реализации (дистрибуции) таких лекарственных средств и действующих веществ.

32. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, осуществляющий производство лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ по контракту для третьих лиц, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств и действующих веществ.

33. Владелец разрешения на производство лекарственных средств (в том числе на производство лекарственных средств в части импорта), осуществляющий переупаковку и/или перемаркировку лекарственных средств для третьих лиц по контракту, не может заниматься оптовой реализацией (дистрибуцией) таких лекарственных средств.

Не согласны (это деструктивное ограничение)

34. Деятельность по производству лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется субъектами на основании разрешения на производство лекарственных средств, подлежащих специальному контролю в соответствии с требованиями Закона Грузии «О лекарственных средствах» и Закона Грузии «О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и наркологической помощи», а также данных Разрешительных условий и других нормативно-правовых актах Грузии.

35. Регулирование и контроль деятельности по производству лекарственных средств осуществляется Агентством путем выдачи субъектам разрешений на этот вид деятельности и государственного контроля над соблюдением владельцами разрешений данных Разрешительных условий, а также осуществления других процедур в соответствии с законодательством Грузии и данными Разрешительными условиями.

36. Субъект, который осуществляет деятельность по производству лекарственных средств, должен иметь разрешения на производство лекарственных средств на каждый адрес места осуществления такой деятельности.

37. Субъект не может передавать разрешение на производство лекарственных средств или его копию другому юридическому или физическому лицу для осуществления деятельности.

38. Запрещается производство:

g) фальсифицированных лекарственных средств;
h) лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством.

39. Деятельность по производству лекарственных средств (в том числе исследуемых лекарственных средств), действующих веществ, а также производству в части импорта лекарственных средств в Грузии осуществляется с учетом ограничений, предусмотренных статьей 34 Закона Грузии «О лекарственных средствах», устанавливающих, что:

a) владелец разрешения на производство лекарственных средств не может параллельно быть владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) и/или розничную реализацию лекарственных средств, а также владельцем разрешения на производство лекарственных средств, в части импорта;

b) юридическое лицо частного права, являющееся владельцем разрешения на производство лекарственных средств, не может включать:

акционеров или участников (учредителей), которые являются акционерами или участниками (учредителями) юридического лица частного права, являющегося владельцем разрешения на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

в качестве акционеров или участников (учредителей) лиц, имеющих право выписывать лекарственные средства по рецептам;

акционеров или участников (учредителей), как юридических лиц, так и индивидуальных предпринимателей, которые являются владельцами разрешений на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности;

акционеров или участников (учредителей) юридических лиц частного права, акционерами или участниками (учредителями) которых являются владельцы разрешений на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

c) владелец разрешения на производство лекарственных средств не может быть акционером или участником (учредителем) юридического лица частного права, которое является владельцем разрешения на розничную и/или оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, и/или осуществление медицинской деятельности.

Ограничения, установленные данной частью данной статьи данных Разрешительных условий не распространяются на юридических лиц публичного

права и лиц, сотрудничающих в рамках государственно-частного партнерства.

40. Деятельность по производству лекарственных средств осуществляется субъектами на производственных участках:

Статья 2. Термины и сокращения

5. Термины, используемые в данных Разрешительных условиях, имеют следующее значение:

валидация (*validation*) – действия, которые в соответствии с принципами правил надлежащего производства (GMP) доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно дают ожидаемые результаты;

валидация очистки (*cleaning validation*) - документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств;

внешние (аутсорсинговые) работы (*outsourced activities*) – работы, осуществляемые исполнителем по письменному соглашению с заказчиком;

возврат (*return*) – отправка назад производителю, или импортеру, или дистрибутору лекарственного средства независимо от наличия или отсутствия у него дефекта качества;

воздушный шлюз (*air-lock*) – ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями (например, между помещениями разных классов чистоты), служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначены и используются для перемещения как людей (персонала), так и материалов;

зона (*area*) – специальный комплекс помещений внутри здания, или часть помещения, предназначенная и используемая (эксплуатируемая) по определенному назначению;

газ (*gas*) – любое вещество, которое является полностью газообразным при давлении 1,013 бар и температуре +20 °С, или имеет давление паров свыше 3 бар при температуре +50 °С;

досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство (*product specification file*) – справочное досье, содержащее всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отпуску (отгрузке) исследуемого лекарственного средства;

изолированная зона (*contained area*) – зона, которая построена и эксплуатируется таким образом, чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны. Такая зона должна быть оборудована соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха;

исходное сырье/сырье (*starting material/material*) – любое вещество, используемое при производстве лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов;

калибровка (*calibration*) – ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонных образцов;

карантин (*quarantine*) – временный статус лекарственных средств, исходного сырья или упаковочных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств, изолированных физически или другими эффективным способом, которые находятся в ожидании решения о дальнейшем обращении с ними (например, принятия решения о выдаче разрешения на их выпуск или отказе в нем);

квалификация (*qualification*) – действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование (техническая система) работает правильно и действительно дает ожидаемые результаты;

код рандомизации (*randomization code*) – изложенная в закодированном виде информация о лечении, назначенном каждому субъекту клинического испытания, отобранного в процессе рандомизации;

контроль изменений (*change control*) – система в рамках системы качества, при которой квалифицированные специалисты изучают предлагаемые (планируемые) или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на статус валидации объектов валидации или на соответствие зарегистрированного лекарственного средства регистрационному досье. Цель такого контроля – определить необходимость мероприятий, которые бы гарантировали и документально подтверждали, что система поддерживается в статусе валидированной, а лекарственное средство соответствует требованиям регистрационного досье;

контроль в процессе производства; производственный контроль (*in-process control*) – проверки (контроли), осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и, при необходимости, его регулирования, для обеспечения соответствия производимой продукции спецификациям. Контроль окружающей среды или оборудования также может рассматриваться как часть контроля в процессе производства;

лекарственное растение (*medicinal plant*) – целое растение или его часть, которые используются в медицинских целях;

медицинский газ (*medicinal gas*) – любой газ или смесь газов, которые определены как лекарственное средство;

обеспечение качества (QA) (*quality assurance – QA*) – совокупность организационных и иных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы качество лекарственного средства соответствовало требованиям спецификации и регистрационному досье на лекарственное средство, а все составляющие системы качества поддерживались в рабочем состоянии;

перекрестная контаминация (*cross contamination*) – загрязнение сырья или продукции другим сырьем или продукцией;

переработка (*reprocessing*) – переработка всей или части серии продукции несоответствующего качества на определенной стадии технологического процесса с помощью одной или нескольких дополнительных операций и таким образом, чтобы ее качество могло стать приемлемым;

письменно прописанные процедуры – это документация системы качества (надлежащая документация) в виде методики, инструкции, стандартной рабочей методики, стандартной рабочей процедуры (СРМ или SOP) (*procedures; standard operating procedures – SOPs*) – документация системы качества (надлежащая документация), регламентирующая (содержащая описание) обязательные для выполнения операции (процедуры), а также все необходимые мероприятия, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства;

производство по принципу кампаний (*campaigned manufacture*) – последовательное производство ряда серий одной продукции за данный период времени при условии строгого соблюдения принятых мер контроля перед переходом на производство другой продукции. Разную продукцию не производят одновременно, но могут производить на том же оборудовании;

сертификация серии лекарственного средства уполномоченным лицом (QR) – термин толкуется в соответствии с Законом Грузии « О лекарственных средствах»

стерильность (*sterility*) – это отсутствие живых организмов. Условия и методики испытания на стерильность приведены в фармакопеях, используемых в Грузии;

степень гарантирования стерильности/степень надежности стерилизации (*sterility assurance level – SAL*) – вероятность того, что серия продукта является стерильной (SAL выражается как 10^{-n});

рандомизация (*randomization*) – процесс распределения субъектов клинических испытаний по основным и контрольным группам путем случайного выбора с целью сведения к минимуму возможности предубежденного подхода;

упаковка (*packaging*) – все операции, включая маркировку, и, при необходимости, фасовку, которые выполняются для нерасфасованной продукции, чтобы получить готовую продукцию;

Примечание: дозирование (розлив, фасовка) стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается;

упаковочный материал (*packaging material*) – любой материал, который используют при упаковке продукции, за исключением транспортной упаковки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным в зависимости от того, предназначены они для непосредственного контакта с продукцией или нет;

чистая зона (*clean area*) – зона, в окружающей среде которой контролируются частицы и микроорганизмы, являющиеся контаминантами,

построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

6. Для целей данных Разрешительных условий термин «продукция» включает в себя лекарственные средства, нерасфасованные лекарственные средства, исследуемые лекарственные средства, а также действующие вещества.

7. Термины «Агентство», «Министерство», «готовое лекарственное средство», «производство лекарственных средств», «импортер», «соискатель», «параллельный импорт лекарственного средства» и другие термины, приведенные в данных Разрешительных условиях, толкуются в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

8. В данных Разрешительных условиях используются следующие сокращения:

API – Active Pharmaceutical Ingredient (активный фармацевтический ингредиент),

GDP – Good Distribution Practice (правила надлежащей дистрибуции),

GDP API – Good Distribution Practice Active Pharmaceutical Ingredients (правила надлежащей дистрибуции действующих веществ / активных фармацевтических ингредиентов / субстанций),

GMP – Good Manufacturing Practice (правила надлежащего производства)

GMP API – Good Manufacturing Practice Active Pharmaceutical Ingredients (правила надлежащего производства действующих веществ / активных фармацевтических ингредиентов / субстанций),

QP – Qualified Person (уполномоченное лицо);

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (международная конвенция по фармацевтическим инспекциям)

Раздел II. ПОРЯДОК ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 3. Заявка на получение разрешения на осуществление деятельности по производству лекарственных средств и ее подача соискателем

6. Для получения разрешения на осуществление деятельности по производству лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ, а также производству лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ в части импорта (далее – разрешение на производство лекарственных средств) соискатель или его законный представитель подает в Агентство заявку по форме, приведенной в приложении 1 к данным Разрешительным условиям.

7. Заявка подается соискателем по каждому адресу места осуществления деятельности по производству и производству в части импорта лекарственных средств.

8. К заявке прилагаются следующие документы:

f) для соискателя – индивидуального предпринимателя - заверенная соискателем копия выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц;

для соискателей – юридического лица частного права – заверенные соискателем копия выписки из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц и копия учредительных документов (устав юридического лица частного права);

для соискателя – юридического лица публичного права – заверенные соискателем копии учредительных документов (положение, устав юридического лица публичного права);

g) досье производственного участка, подписанное соискателем – в соответствии с требованиями, установленными в приложении 2 к данным Разрешительным условиям;

h) перечень лекарственных форм и групп лекарственных средств (в том числе исследуемых лекарственных средств), а также действующих веществ, производство и/или импорт которых планируется или осуществляется – по форме, приведенной в приложении 3 к данным Разрешительным условиям;

i) информация об уполномоченном лице (уполномоченных лицах) (QR) – по форме, приведенной в приложении 4 к данным Разрешительным условиям;

j) ведомости о наличии материально-технической базы для обеспечения качества и контроля качества лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ при их производстве, и/или импорте лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств и действующих веществ – по форме, приведенной в приложении 5 к данным Разрешительным условиям;

k) информация о документе, удостоверяющем право пользования соискателем материально-технической базой (собственность, аренда, лизинг и т.п. зданий, помещений, территории);

l) документ, удостоверяющий уплату разрешительного сбора.

9. За выдачу разрешения на производство лекарственных средств соискатель уплачивает сбор в размерах и порядке, установленных Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах».

10. Заявка на получение разрешения на производство лекарственных средств и прилагаемые к ней документы принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 6 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается соискателю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего их.

Все представленные соискателем документы формируются в отдельное разрешительное дело. Разрешительное дело ведется в порядке, который утверждается приказом председателя Агентства.

Заявка на получение разрешения на производство лекарственных средств и прилагаемые к ней документы могут быть поданы соискателем в электронном виде.

Инструкции и руководства о порядке подачи соискателем заявки на осуществление деятельности по производству лекарственных средств и прилагаемых к ней документов в электронном виде утверждаются председателем Агентства. Такие инструкции и руководства в обязательном порядке должны находиться в публичном доступе для соискателей на официальном веб-сайте Агентства.

11. Заявка на получение разрешения на производство лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов подлежат рассмотрению Агентством с целью установления соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств.

Статья 4. Рассмотрение заявки

5. Заявка на получение разрешения на производство лекарственных средств и прилагаемый к ней комплект документов рассматриваются Агентством на предмет соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах.

6. Проверка Агентством соответствия соискателя данным Разрешительным условиям и требованиям законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств, а также достоверности данных в заявке и прилагаемых к ней документах, включает в себя:

с) проведение экспертной оценки заявки и поданного комплекта документов в порядке, установленном статьей 6 данных Разрешительных условий;

d) проведение проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству продукции и/или производству в части импорта лекарственных средств в порядке, установленном статьей 7 данных Разрешительных условий.

7. По результатам рассмотрения заявки и прилагаемого к ней комплекта документов на получение разрешения на производство лекарственных средств Агентство может принять одно из следующих мотивированных решений:

d) оставить заявку на получение разрешения на производство лекарственных средств без рассмотрения;

e) выдать разрешение на производство лекарственных средств;

f) отказать в выдаче разрешения на производство лекарственных средств.

8. Агентство принимает решение о выдаче разрешения или о мотивированном отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных

средств в срок не позднее 20 (двадцати) рабочих дней с даты принятия заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств. Если решение о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств не будет принято Агентством в указанный срок, разрешение на производство лекарственных средств считается выданным.

Срок, необходимый для предоставления соискателем дополнительной информации по запросу Агентства согласно части 2 статьи 6 и/или части 10 статьи 10 данных Разрешительных условий, не входит в срок, установленный абзацем первым данной части данной статьи.

Статья 5. Принятие решения оставить заявку без рассмотрения

4. Агентство принимает решение оставить заявку на получение разрешения на производство лекарственных средств без рассмотрения в таких случаях:

d) заявка подана (подписана) лицом, которое не имеет на это полномочий;

e) комплект документов на получение разрешения на производство лекарственных средств не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям.

Комплект документов на получение разрешения на производство лекарственных средств считается таким, что не соответствует требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данным Разрешительным условиям, если документы поданы не в полном объеме и/или оформлены с нарушением требований данных Разрешительных условий;

f) соискатель обратился за получением разрешения на производство лекарственных средств раньше чем через один год от даты принятия Агентством решения об аннулировании предыдущего разрешения на основании части 16 статьи 33 Закона Грузии «О лекарственных средствах».

5. Решение оставить заявку на получение разрешения на производство лекарственных средств без рассмотрения принимается Агентством в срок не более 10 (десяти) рабочих дней со дня принятия заявки, о чем соискатель должен быть проинформирован в письменной форме с указанием причин в течение 5 (пяти) рабочих дней со дня принятия такого решения.

6. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения оставить заявку на получение разрешения на производство лекарственных средств без рассмотрения, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 6. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов

8. Экспертная оценка заявки и прилагаемого к ней комплекта документов, подаваемых соискателем для получения разрешения на производство лекарственных средств, осуществляется Агентством в порядке и в сроки, установленные данными Разрешительными условиями.

9. Во время проведения экспертной оценки заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств и прилагаемого к ней комплекта документов Агентство:

с) оценивает соответствие данных в заявке и данных в документах, прилагаемых к ней;

d) проверяет документальное соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий.

10. При необходимости Агентство может однократно потребовать от соискателя предоставления дополнительной информации о материально-технической базе, о квалификации уполномоченного лица/лиц (QP), о праве пользования соискателем материально-технической базой, актуализированное досье производственного участка. В этом случае отсчет времени на рассмотрение заявки и принятия решения приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

Если соискатель в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему Агентством запроса не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение оставить заявку без рассмотрения на основании несоответствия поданного комплекта документов требованиям Закона Грузии «О лекарственных средствах» и данных Разрешительным условиям.

11. По результатам проведенной экспертной оценки Агентство принимает одно из следующих решений:

с) отказать в выдаче разрешения на производство лекарственных средств;

d) провести проверку (инспекцию) по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству лекарственных средств или производству в части импорта лекарственных средств (местонахождению производственного участка).

12. Агентство принимает решение об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств, если по результатам экспертной оценки установлено, что:

d) поданные соискателем заявка и документы, прилагаемые к ней, не соответствуют требованиям данных Разрешительных условий;

e) соискатель не соответствует требованиям данных Разрешительных условий;

f) соискатель лишен права на осуществление деятельности по производству лекарственных средств на основании вступившего в силу обвинительного приговора суда.

13. В случае устранения причин, которые стали основанием для принятия Агентством решения об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств, соискатель имеет право повторно подать новую заявку в установленном данными Разрешительными условиями порядке.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

14. Если по результатам экспертной оценки не установлено основания для отказа в выдаче разрешения на производство лекарственных средств, предусмотренные частью 5 данной статьи, Агентство принимает решение о проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству продукции и производству в части импорта лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ.

Статья 7. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям

8. Проверка (инспекция) соответствия соискателя Разрешительным условиям, в том числе правилам надлежащего производства (GMP) и/или правилам надлежащего производства действующих веществ (GMP API), проводится Агентством по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству лекарственных средств или производству лекарственных средств в части импорта (местонахождению производственного участка) в установленном законодательством Грузии порядке.

О проведении такой проверки (инспекции) Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения, но не позже чем за 1 (один) рабочий день до начала ее проведения.

9. Во время проведения проверки (инспекции) по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству продукции и производству лекарственных средств в части импорта (местонахождению производственного участка).

d) осуществляется проверка оригиналов документов, копии которых подавались соискателем вместе с заявкой на получение разрешения на производство лекарственных средств;

e) устанавливается достоверность данных в заявке и документах, поданных соискателем для получения разрешения на производство лекарственных средств, путем сравнения их с фактическими данными по адресу места осуществления соискателем деятельности по производству продукции или производству лекарственных средств в части импорта (местонахождению производственного участка).

f) оценивается соответствие соискателя требованиям данных Разрешительных условий по адресу места осуществления соискателем

деятельности по производству продукции или производству лекарственных средств в части импорта.

10. Результаты проверки (инспекции) оформляются в виде акта проверки (инспекции), в порядке и по форме, установленным законодательством Грузии.

Акт проверки (инспекции) составляется в двух экземплярах, один из которых передается соискателю.

11. В случае если соискатель не допускает лиц, осуществляющих проверку (инспекцию) к ее проведению, или не дает возможности таким лицам ознакомиться с вопросами, которые являются предметом проверки (инспекции), лицами, осуществляющими проверку/инспекцию составляется акт об отказе в проведении проверки (инспекции), что является основанием для последующего отказа Агентства в выдаче разрешения на производство лекарственных средств.

12. По результатам проверки (инспекции) в акте проверки (инспекции) должно быть отражено:

d) наличие или отсутствие расхождений в данных, изложенных в заявке и/или в документах, подаваемых соискателем для получения разрешения на производство лекарственных средств, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по адресу места осуществления деятельности (достоверность данных);

e) наличие или отсутствие критических несоответствий данным Разрешительным условиям;

f) рекомендации и выводы.

13. Результаты проверки (инспекции) должны быть отражены:

a) для каждого направления деятельности, которые намерен осуществлять соискатель, например: производство лекарственных средств, производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ, упаковка нерасфасованных лекарственных средств, производство в части импорта лекарственных средств, переупаковка или перемаркировка лекарственных средств;

b) для каждой из лекарственных форм и, если необходимо, лекарственных средств, производство или производство в части импорта которых намерен осуществлять соискатель (в соответствии с перечнем лекарственных форм и лекарственных средств, которые подавались заявителем вместе с заявкой на получение разрешения на производство лекарственных средств или на производство в части импорта лекарственных средств).

14. Информация о проведенной проверке (инспекции) оформляется как приложение к разрешению на производство лекарственных средств по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям, и подлежит актуализации в порядке, установленном статьей 11 данных Разрешительных условий.

Статья 8. Решение Агентства по результатам экспертной оценки и проверки (инспекции)

8. С целью обеспечения объективности и непредвзятости в принятии решения Агентством о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств результаты экспертной оценки и проверки (инспекции) подлежат рассмотрению на комиссии по вопросам выдачи разрешений (далее – Комиссия), которая создается при Агентстве. Состав и положение о Комиссии утверждаются приказом председателя Агентства.

К компетенции Комиссии относятся так же рассмотрение вопросов о приостановке действия или аннулировании разрешения на производство лекарственных средств, рассмотрение результатов плановых и внеплановых проверок (инспекций) производителей лекарственных средств.

При формировании Комиссии в ее состав должны быть включены представители (специалисты) экспертных организаций, учебных учреждений, профессиональных ассоциаций, общественных организаций, деятельность которых связана со сферой обращения лекарственных средств, а также отдельные специалисты (эксперты) в этой сфере (как резиденты, так и нерезиденты Грузии).

9. По итогам рассмотрения результатов экспертной оценки и проверки (инспекции) Комиссия может рекомендовать Агентству:

с) выдать соискателю разрешение на производство лекарственных средств;

д) отказать соискателю в выдаче разрешения на производство лекарственных средств.

10. Рекомендации Комиссии могут быть разными:

а) для каждого направления деятельности, которое намерен осуществлять соискатель, например: производство лекарственных средств, производство исследуемых лекарственных средств, производство действующих веществ, упаковка нерасфасованных лекарственных средств, производство в части импорта лекарственных средств, переупаковка или перемаркировка лекарственных средств;

б) для каждой из лекарственных форм и, если необходимо, лекарственных средств, производство которых или производство в части импорта которых намерен осуществлять соискатель (в соответствии с перечнем лекарственных форм и лекарственных средств, которые подавались заявителем вместе с заявкой на получение разрешения на производство лекарственных средств).

11. Рекомендации Комиссии являются основанием для принятия Агентством решения о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств.

12. Основаниями для отказа Агентством в выдаче разрешения на производство лекарственных средств, за исключением оснований, указанных в части 5 статьи 6 данных Разрешительных условий, может быть одна или несколько из следующих причин:

д) выявлены недостоверные данные в заявке и/или в документах, поданных соискателем для получения разрешения при экспертной оценке поданного комплекта документов;

е) при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления деятельности по производству/производству в части импорта лекарственных средств установлены критические несоответствия данным Разрешительным условиям;

ф) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе соискателя в ее проведении;

г) несоблюдение соискателем ограничений, связанных с получением разрешения на производство лекарственных средств, предусмотренных частью 16 статьи 1 данных Разрешительных условий.

13. О принятом решении о выдаче или об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств Агентство информирует соискателя в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты его принятия.

О выдаче разрешения Агентство в течение 5 (пяти) рабочих дней публикует соответствующую информацию на своем сайте.

14. В случае принятия решения об отказе в выдаче разрешения на производство лекарственных средств соискатель может повторно подать в Агентство новую заявку на получение такого разрешения после устранения причин, которые стали основанием для отказа в выдаче разрешения, но не ранее чем через месяц после принятия такого решения.

При повторной подаче заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств, вместе с заявкой заново подаются все необходимые прилагаемые документы, согласно требований части 3 статьи 3 данных Разрешительных условий. Так же заново уплачивается разрешительный сбор, согласно требований части 4 статьи 3 данных Разрешительных условий.

Статья 9. Оформление разрешения на производство лекарственных средств

7. Разрешение на производство лекарственных средств оформляется Агентством в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия решения о выдаче разрешения.

8. Разрешение на производство лекарственных средств оформляется в виде разрешительного свидетельства по форме, приведенной в приложении 7 к данным Разрешительным условиям, которое подписывается председателем Агентства или уполномоченным им заместителем председателя Агентства и заверяется печатью Агентства.

Бланк разрешительного свидетельства должен соответствовать требованиям, установленным законодательством Грузии.

9. К разрешению на производство лекарственных средств Агентством оформляются следующие приложения, которые являются его неотъемлемой частью:

а) информация о видах деятельности, связанных с производством лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ, производством в части импорта лекарственных средств, которая разрешается владельцу разрешения на

производство лекарственных средств – по форме, приведенной в приложении 8 к данным Разрешительным условиям;

б) информация об уполномоченном лице (уполномоченных лицах) (QR) – по форме, приведенной в приложении 9 к данным Разрешительным условиям;

с) информация о проверках (инспекциях) – по форме, приведенной в приложении 10 к данным Разрешительным условиям.

10. Разрешение на производство лекарственных средств выдается на неограниченный срок.

11. Выдача разрешения на производство лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

12. Информация о разрешении на производство лекарственных средств, в том числе в части импорта, и его владельце вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения, который ведется Агентством в соответствии с требованиями Законов Грузии «О лицензиях и разрешениях» и «О лекарственных средствах». Порядок и форма ведения ведомственного реестра разрешений на производство лекарственных средств утверждаются председателем Агентства.

Статья 10. Внесение изменений в разрешение на производство лекарственных средств

24. Владелец разрешения на производство лекарственных средств обязан информировать Агентство обо всех изменениях данных, содержащихся в заявке и/или в документах, которые подавались вместе с заявкой на получение разрешения на производство лекарственных средств (далее – изменения).

25. Изменения, указанные в части 1 данной статьи, могут быть:

с) планируемые изменения – изменения, которые планируются производителем/импортером по собственной инициативе или на основании изменений требований законодательства Грузии;

д) внеплановые изменения – изменения, которые возникают непредвиденно и независимо от производителя/импортера.

26. С целью выполнения требований, указанных в части 1 данной статьи, владелец разрешения на производство лекарственных средств подает в Агентство уведомление об изменениях по форме, приведенной в приложении 12 к данным Разрешительным условиям, и документы, подтверждающие обоснованность таких изменений:

с) в случае планируемых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы производителем/импортером в Агентство до начала реализации изменений;

д) в случае внеплановых изменений – уведомление и документы, подтверждающие обоснованность изменений, должны быть поданы производителем/импортером в Агентство в течение не более 10 рабочих дней со дня возникновения изменений.

27. Планируемые изменения могут быть реализованы производителем/импортером только после решения Агентства о принятии заявленных владельцем разрешения изменений.

28. В случае планируемого закрытия производственного участка импортера, в том числе временного закрытия для проведения ремонтных работ, технического переоборудования или иных работ (на период более чем одна неделя), владелец разрешения на производство лекарственных средств должен в срок не менее чем за 5 (пять) дней письменно известить Агентство.

29. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 6 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения на производство лекарственных средств или его законному представителю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

30. Все представленные владельцем разрешения документы вносятся в разрешительное дело.

31. Уведомление об изменениях и прилагаемые к нему документы, подтверждающие обоснованность изменений, подлежат рассмотрению Агентством в следующем порядке:

с) изменения формального характера – в течение не более 10 рабочих дней с даты принятия Агентством уведомления об изменениях от владельца разрешения;

д) изменения неформального характера – в сроки, установленные данными Разрешительными условиями для рассмотрения заявки на получение разрешения на производство лекарственных средств.

32. Если в сроки, указанные в части 8 данной статьи, Агентство не принимает решения в отношении заявленных владельцем разрешения изменений, то такие изменения считаются принятыми Агентством.

33. При необходимости Агентство может однократно потребовать от производителя/импортера предоставить дополнительную информацию, подтверждающую обоснованность и допустимость принятия изменений. В этом случае отсчет времени на рассмотрение уведомления и принятия решения приостанавливается до момента получения требуемой дополнительной информации.

Если производитель/импортер в течение 30 (тридцати) календарных дней со дня направления ему запроса не предоставил необходимую дополнительную информацию или письменные пояснения, Агентство имеет право принять решение отказать владельцу разрешения на производство лекарственных средств в принятии заявляемых им изменений.

34. К изменениям формального характера относятся:

д) изменение наименования владельца разрешения – наименование юридического лица или фамилии, имени, отчества индивидуального предпринимателя;

е) изменение адреса владельца разрешения на производство лекарственных средств, к которому относятся:

изменение юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение названия юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;

изменение названия адреса места осуществления деятельности по производству или производству в части импорта лекарственных средств (местонахождения производственного участка);

ф) другие аналогичные изменения (например, смена руководителя, изменение названий).

35. К изменениям неформального характера относятся:

д) смена уполномоченного лица (QP);

е) расширение деятельности, связанной с производством или производством в части импорта лекарственных средств – например, изменение лекарственных средств и лекарственных форм, производство/импорт которых намерен осуществлять владелец разрешения;

ф) другие изменения, которые потенциально могут нести риск потери качества лекарственных средств при их производстве/импорте в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения изменений.

36. В ходе проведения рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство:

д) проверяет соответствие данных в уведомлении и в документах, прилагаемых к нему;

е) оценивает, что вносимые изменения не противоречат требованиям законодательства Грузии о лекарственных средствах и данным Разрешительным условиям, а также их обоснованность и целесообразность; оценивает отсутствие риска потери качества продукции при ее производстве или при производстве в части импорта лекарственных средств в случае принятия (реализации) заявляемых владельцем разрешения изменений.

37. По результатам рассмотрения уведомления об изменениях и документов, прилагаемых к нему, Агентство может принять одно из следующих решений:

с) принять заявленные владельцем разрешения изменения;

д) отказать владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений.

38. Агентство принимает решение принять заявленные владельцем разрешения изменения, если они не противоречат требованиям законодательства Грузии и не несут риска потери качества лекарственных средств при их производстве или при производстве в части импорта лекарственных средств.

39. При рассмотрении уведомления об изменениях и прилагаемых к нему документов, Агентство может провести проверку (инспекцию) владельца разрешения на производство лекарственных средств и принять соответствующее решение на основании результатов проверки (инспекции.) Такая проверка (инспекция) может быть проведена:

- с) по инициативе владельца разрешения;
- д) по решению Агентства в случае, если изменения носят неформальный характер.

Проверка (инспекция) проводится в порядке, установленном в статье 7 данных Разрешительных условий.

Изменения, которые носят формальный характер, проверке (инспекции) не подлежат.

40. Агентство отказывает владельцу разрешения на производство лекарственных средств в принятии заявленных им изменений по следующим основаниям:

- с) указанных в части 4 статьи 8 данных Разрешительных условий;
- д) Агентством установлено несоответствие уполномоченного лица (QP) требованиям данных Разрешительных условий (в случае, если предметом заявленных изменений является смена уполномоченного лица).

41. О принятом решении по результатам рассмотрения изменений Агентство информирует владельца разрешения в течение не более 5 (пяти) рабочих дней после его принятия.

42. Если изменения касаются информации, содержащейся в разрешительном свидетельстве и/или приложениях к нему, то Агентство оформляет изменения к разрешительному свидетельству по форме, приведенной в приложении 13 к данным Разрешительным условиям, которое направляется (выдается) Агентством владельцу разрешения в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты принятия соответствующего решения.

43. За выдачу каждого изменения к разрешению на производство лекарственных средств, которые предусмотрены частью 19 данной статьи данных Разрешительных условий, уплачивается разрешительный сбор в размере, установленном Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на производство лекарственных средств.

44. Выдача изменения к разрешительному свидетельству на производство лекарственных средств регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

45. Информация о внесении изменений к разрешительному свидетельству на производство лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

46. В случае отказа владельцу разрешения в принятии заявленных им изменений производитель/импортер может повторно подать в Агентство новое уведомление об изменениях после устранения причин, послуживших основанием для такого отказа.

Статья 11. Приложение к разрешению на производство лекарственных средств по результатам проверки (инспекции)

1. Информация о проверках (инспекциях) подлежит актуализации после каждой проверки (инспекции) владельца разрешения на производство лекарственных средств путем оформления актуализированного приложения к разрешительному свидетельству.

Такое актуализированное приложение к разрешительному свидетельству, содержащее информацию о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения, оформляется Агентством в течение 5 (пяти) рабочих дней с даты составления акта проверки (инспекции) и в течении 5 (пяти) рабочих дней после его оформления направляется владельцу разрешения на производство лекарственных средств

2. Информация об актуализации приложения, содержащего информацию о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения на производство лекарственных средств, регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

3. Актуализированная информация о проведенных проверках (инспекциях) владельца разрешения на производство лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты оформления актуализированного приложения.

Статья 12. Оформление дубликата разрешения на производство лекарственных средств

2. В случае потери или повреждения разрешения на производство лекарственных средств и/или приложений к нему владелец разрешения на производство лекарственных средств обязан обратиться в Агентство с заявкой о выдаче дубликата разрешения и/или приложений к нему по форме, приведенной в приложении 14 к данным Разрешительным условиям.

3. За выдачу дубликата разрешения и/или приложений к нему владельцем разрешения на производство лекарственных средств уплачивается разрешительный сбор в размере и в порядке, установленными Законом Грузии «О лицензионных и разрешительных сборах» для получения разрешения на производство лекарственных средств.

Документ, удостоверяющий уплату такого разрешительного сбора, прилагается владельцем разрешения на производство лекарственных средств к заявке о выдаче дубликата разрешения.

4. Заявка на выдачу дубликата разрешения на производство лекарственных средств и/или приложений к нему и прилагаемые к заявке документы принимаются Агентством по описи, форма которой приведена в приложении 6 к данным Разрешительным условиям. Опись составляется в двух экземплярах, один из которых выдается владельцу разрешения на производство лекарственных средств или его законному представителю с отметкой о дате принятия документов Агентством и подписью должностного лица, принявшего заявку и прилагаемый к ней комплект документов.

Все представленные владельцем разрешения на производство лекарственных средств документы вносятся в разрешительное дело.

5. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, подавший заявку о выдаче дубликата разрешения на производство лекарственных средств и/или приложений к нему имеет право осуществлять свою деятельность на основании описи до получения дубликата разрешения и/или приложений к нему.

6. Дубликат разрешения на производство лекарственных средств и/или приложения к нему должны быть выданы Агентством в течение 2 (двух) рабочих дней со дня принятия заявки.

7. На дубликате разрешения на производство лекарственных средств и/или на дубликатах приложений к нему должна быть проставлена отметка «Дубликат».

8. Выдача дубликата разрешения на производство лекарственных средств и/или приложений к нему регистрируется в журнале учета заявок и выданных разрешений по форме, приведенной в приложении 11 к данным Разрешительным условиям.

9. Агентство вносит информацию о выдаче дубликата разрешения на производство лекарственных средств и/или дубликатов приложений к разрешению в ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств в течение 2 (двух) рабочих дней с даты принятия такого решения.

Раздел III. ПРИОСТАНОВКА ДЕЙСТВИЯ И АННУЛИРОВАНИЕ РАЗРЕШЕНИЯ НА ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 13. Общие положения о приостановке действия и аннулировании разрешения на производство лекарственных средств

4. Разрешение на производство лекарственных средств может быть приостановлено или аннулировано Агентством по следующим основаниям:

с) по обращению владельца разрешения на производство лекарственных средств;

д) по основаниям, предусмотренным статьей 14 данных Разрешительных условий, установленным по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств.

Разрешение на производство лекарственных средств подлежит аннулированию в случае исключения владельца разрешения на производство лекарственных средств из реестра предпринимателей и непредпринимательских (некоммерческих) юридических лиц.

5. Приостановка действия или аннулирование разрешения на производство лекарственных средств в случае обращения его владельца осуществляется в порядке, установленном в статье 14 данных Разрешительных условий.

6. Приостановка действия или аннулирование разрешения на производство лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных осуществляется в порядке, установленном в статье 15 данных Разрешительных условий.

7. Вопрос о приостановке действия или аннулировании разрешения на производство лекарственных средств подлежит рассмотрению Комиссией, согласно требований, установленных в части 1 статьи 8 данных Разрешительных условий.

8. Решение о приостановке действия или об аннулировании разрешения на производство лекарственных средств принимается Агентством в виде индивидуального административно-правового акта в течение 10 рабочих дней с даты установления оснований для приостановки действия разрешения или его аннулирования ~~и вступает в силу через 10 рабочих дней после его принятия.~~

Не будем ставить срок вступления в силу и меняем это в законе.

Мы считаем, что очень важно оставить срок – когда или через сколько вступает в силу решение об аннулировании разрешения, так как на момент принятия такого решения Агентством, субъект об этом решении не может быть уведомлен и с момента принятия такого решения он не сможет это решение выполнить и появляется правовая коллизия... Кроме того, такая норма важна и для исключения коррупционной составляющей при принятии подобных решений и определении срока вступления их в силу

О принятом решении Агентство должно проинформировать владельца разрешения на производство лекарственных средств в течение 5 (пять) рабочих дней со дня его принятия.

Информация о приостановке действия или аннулировании разрешения на производство лекарственных средств вносится Агентством в ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств в течение 2 рабочих дней со дня его принятия.

9. Решения Агентства о приостановке действия или об аннулировании разрешения на производство лекарственных средств могут быть обжалованы владельцем разрешения в Министерстве или в суде.

Статья 14. Приостановка действия или аннулирование разрешения на производство лекарственных средств по обращению владельца разрешения

1. Владелец разрешения на производство лекарственных средств имеет право приостановить или прекратить деятельности по производству продукции или производству в части импорта лекарственных средств по собственной инициативе. В этом случае действие разрешения на производство лекарственных средств должно быть приостановлено или аннулировано Агентством.

2. Для приостановки действия или аннулирования разрешения на производство лекарственных средств владелец разрешения подает в Агентство письменное уведомление, составленное в произвольной форме, с указанием причин приостановки или прекращения деятельности по производству

лекарственных средств или по производству в части импорта лекарственных средств.

3. Письменное уведомление подается владельцем разрешения на производство лекарственных средств в Агентство в течение 10 рабочих дней со дня возникновения оснований для приостановки или прекращения деятельности по производству лекарственных средств или производству в части импорта лекарственных средств.

4. Агентство рассматривает письменное уведомление владельца разрешения на производство лекарственных средств и принимает решение и его приостановке или аннулировании в срок, установленный в части 4 статьи 13 данных Разрешительных условий.

Статья 15. Приостановка действия или аннулирование разрешения на производство лекарственных средств по результатам государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств

1. По результатам государственного контроля Агентство имеет право приостановить действие или аннулировать разрешения на производство лекарственных средств по следующим основаниям:

k) наличие критических несоответствий данным Разрешительным условиям, установленных при проведении проверки (инспекции) по адресу места осуществления владельцем разрешения деятельности по производству лекарственных средств;

l) производство владельцем разрешения на производство лекарственных средств:

фальсифицированных лекарственных средств,
лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

m) импорт и реализация владельцем разрешения на производство лекарственных средств в части импорта:

незарегистрированных на территории Грузии лекарственных средств, на которые Агентством не выдана торговая лицензия/параллельная торговая лицензия, за исключением случаев ввоза на территорию Грузии незарегистрированных лекарственных, предусмотренных Законом Грузии «О лекарственных средствах»,

фальсифицированных лекарственных средств,
лекарственных средств с истекшим сроком годности,
лекарственных средств, запрещенных к реализации или реализация которых была приостановлена Агентством;

n) выявление расхождений в данных, изложенных в заявке на получение разрешения на производство лекарственных средств и/или в документах, прилагаемых к ней, с данными, установленными по результатам проверки (инспекции) по месту осуществления деятельности по производству или по производству в части импорта лекарственных средств;

о) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о повторном нарушении владельцем разрешения на производство лекарственных средств данных Разрешительных условий;

р) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт о невыполнении владельцем разрешения на производство лекарственных средств индивидуального административного акта Агентства об устранении нарушений данных Разрешительных условий;

q) лицами, осуществляющими проверку (инспекцию), составлен акт об отказе владельца разрешения на производство лекарственных средств в проведении проверки (инспекции);

r) нарушения правил производства, хранения и реализации лекарственных средств, подлежащих специальному контролю;

s) несоблюдение владельцем разрешения на производство лекарственных средств ограничений, предусмотренных статье 34 Закона Грузии «О лекарственных средствах», частью 16 статьи 1 данных Разрешительных»;

t) установление факта прекращения владельцем разрешения деятельности по производству лекарственных средств в части импорта по собственной инициативе на срок более чем одна неделя без уведомления об этом Агентства.

2. Действия разрешения на производство лекарственных средств может быть возобновлено Агентством после устранения его владельцем причин, послуживших основанием для его приостановки.

3. В случае аннулирования Агентством разрешения на производство лекарственных средств, его владелец имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения после устранения причин, которые стали основанием для аннулирования разрешения на производство лекарственных средств.

В случае аннулирования разрешения на производство лекарственных средств на основании пунктов b), c), f), g), h) и i) части 1 данной статьи данных Разрешительных условий владелец разрешения на производство лекарственных средств имеет право обратиться в Агентство с заявкой о получении нового разрешения на производство лекарственных средств не ранее чем через один год от даты принятия решения об аннулировании предыдущего разрешения.

Раздел IV. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДИТЕЛЮ/ИМПОРТЕРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 16. Общие требования к производителю/импортеру лекарственных средств

1. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, производство лекарственных средств в части импорта, должен осуществлять свою деятельность таким образом, чтобы обеспечить соответствие лекарственных средств своему назначению в соответствии с требованиями

регистрационного досье (для исследуемых лекарственных средств – в соответствии с требованиями досье исследуемого лекарственного средства) и спецификациям и исключить риск для пациента из-за недостаточного качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

2. С этой целью у производителя/импортера должна быть создана, полностью документирована и надлежащим образом функционировать фармацевтическая система качества, в которой должно быть задействовано руководство производителя/импортера, а также весь персонал, деятельность которого может нести риск потери качества лекарственных средств при их производстве (в том числе производстве в части импорта лекарственных средств).

3. У производителя/импортера должен быть персонал, который обладает достаточной квалификацией для выполнения всех задач, входящих в сферу ответственности производителя/импортера, и который отвечает требованиям, установленным в статье 26 данных Разрешительных условий.

Деятельность каждого сотрудника производителя/импортера должна быть письменно регламентирована. Каждый сотрудник производителя/импортера должен ясно понимать свою персональную ответственность за выполнение требований, изложенных в этих документах. Весь персонал должен знать принципы правил надлежащего производства (GMP), касающиеся его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его функциональными обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

4. У производителя/импортера должна быть надлежащая материально-техническая база – подходящие и соответствующие помещения, оснащение и оборудование, технические (инженерные) системы, которые должны быть спроектированы, сконструированы и эксплуатироваться таким образом, чтобы отвечать своему предназначению и требованиям, установленным в статьях 17, 18 и 21 данных Разрешительных условий.

5. Производитель/импортер должен иметь систему надлежащей документации, которая должна отвечать требованиям, установленным в статье 22 данных Разрешительных условий.

Одним из основных документов системы качества производителя/импортера лекарственных средств является досье производственного участка. Документация системы качества включает также спецификации, производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке, а также методики, инструкции, процедуры, стандартные рабочие методики (SOPs), контракты, отчеты, протоколы, другие виды документов и данные на бумажных или электронных носителях, которые охватывают и письменно прописывают все процедуры, выполняемые производителем/импортером.

6. Технологический процесс производства лекарственных средств должен осуществляться таким образом, чтобы обеспечить на всех его этапах соответствие производимой продукции спецификациям и, в соответствующих случаях, регистрационному досье (для исследуемых лекарственных средств –

соответствие досье исследуемого лекарственного средства), а так же соответствие требованиям данных Разрешительных условий (в том числе установленных требованиями статьи 23 данных Разрешительных условий, а для исследуемых лекарственных средств – требованиям, установленным в статье 30 данных Разрешительных условий).

Технологический процесс производства готовой продукции на производственных участках производителя включает в себя все операции, начиная с приемки исходного сырья и материалов на склад производителя, обращение с ними на складе, передача в производство, обработка, получение промежуточных и нерасфасованных продуктов, упаковка и маркировка нерасфасованных лекарственных средств, обращение с готовой продукцией на складе и ее реализация (дистрибуция, отпуск).

При импорте лекарственных средств импортер должен соблюдать требования, установленные в статье 18 данных Разрешительных условий.

7. При производстве лекарственных средств, производстве в части импорта лекарственных средств и обращении лекарственных средств производитель/импортер должен обеспечить их качество, в том числе с учетом требований к системе обеспечения качества, установленных в статье 24 данных Разрешительных условий.

8. Продукция может быть реализована/отпущена только с разрешения уполномоченного лица (QP). Требования к уполномоченному лицу (QP) установлены в статье 27 данных Разрешительных условий.

9. Производитель/импортер должен обеспечить контроль качества продукции. Контроль качества включает: отбор проб, проведение лабораторного контроля в соответствии с требованиями спецификаций, документирование и процедуры выдачи разрешений. Система контроля качества должна гарантировать, что проведены все необходимые испытания и что сырье и материалы не были разрешены для использования, а продукция не была разрешена для реализации/отпуска до того, как их качество было признано удовлетворительным. Требования к системе контроля качества установлены в статье 25 данных Разрешительных условий.

10. Процесс производства продукции и производство в части импорта лекарственных средств должны осуществляться таким образом, чтобы обеспечить ее качество с учетом требований установленных в статье 28 данных Разрешительных условий.

11. Производство отдельных групп лекарственных средств и действующих веществ, а также производство исследуемых лекарственных средств должно осуществляться с соблюдением требований, установленных соответственно в статьях 29 и 30 данных Разрешительных условий.

Статья 17. Общие требования к производственному участку производителя лекарственных средств

17. Производство лекарственных средств осуществляется на производственных участках фармацевтических предприятий / производителя.

Специфика размещения, конструирования и функционирования производственного участка зависит от направленности деятельности предприятия, лекарственных форм, которые производятся, технологических процессов производства, применяемого оборудования и технических систем, и других факторов.

18. Производственные участки размещаются в изолированном здании/зданиях, расположенных на территории фармацевтического предприятия. На территории одного фармацевтического предприятия может размещаться несколько производственных участков, которые должны быть спроектированы, сконструированы и расположены таким образом, чтобы минимизировать негативное влияние друг на друга.

19. Размещение помещений, в которых непосредственно осуществляются процессы производства продукции, в подвальном и цокольном этажах зданий не допускается.

20. У входа на фармацевтическое предприятие и/или на фасаде здания, где размещается производственный участок, на видном месте должна быть размещена вывеска с названием фармацевтического предприятия (производственного участка). Допускается также наличие иной информации на усмотрение владельца разрешения на производство лекарственных средств.

21. Фармацевтическое предприятие (производственный участок) должно иметь следующие основные зоны:

а) зона производства – комплекс помещений/зон, предназначенных для непосредственного производства и/или упаковки продукции. В этих зонах может также осуществляться хранение и контроль качества промежуточной и нерасфасованной продукции, карантинное хранение готовой продукции.

Состав, расположение производственных помещений/зон и их площадь должны обеспечивать последовательность выполнения технологического процесса (например, прием исходного сырья и материалов, формирование и хранение навесок, производственные стадии и операции технологического процесса получения лекарственного средства, контроль качества промежуточной и нерасфасованной продукции, хранение промежуточной и нерасфасованной продукции на время проведения контролей и других необходимых мероприятий, упаковка продукции и, при необходимости, карантинное хранение готовой продукции до получения разрешения на реализацию/отпуск серии от уполномоченного лица).

Набор производственных помещений и зон, их оснащение должно соответствовать специфике производственного процесса получения продукции, специфике самой производимой продукции, учитывать факторы, которые могут влиять на качество продукции при ее производстве и упаковке;

б) зона хранения – комплекс складских помещений/зон (складские зоны, склады), предназначенных для осуществления приемки, хранения и отпуска сырья и материалов, используемых в производстве продукции, а так же продукции, производимой на фармацевтическом предприятии. В зоне хранения сырья и материалов могут размещаться зоны отбора проб сырья и материалов для последующего контроля их качества;

с) зона контроля качества – комплекс помещений/зон, предназначенных для осуществления испытаний по контролю качества сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также для выполнения испытаний при мониторингах производства.

Комплекс помещений/зон контроля качества включает, как правило, лаборатории контроля качества (например, физико-химическую, микробиологическую, биологическую, радиологическую и другие).

22. Кроме основных зон на фармацевтическом предприятии (производственном участке) могут иметься:

а) отдельные зоны размещения технических (инженерных) систем, обеспечивающих функционирование фармацевтического предприятия (производственного участка), например: мастерские, помещения/зоны размещения систем подготовки и кондиционирования воздуха, помещения размещения систем получения и хранения воды фармацевтического качества, компрессорные, бойлерные и другие;

б) бытовые помещения/зоны для персонала (например, бытовые помещения, гардеробные, душевые, туалеты, помещения отдыха, помещения приема пищи или столовые и другие);

с) вспомогательные и офисные помещения/зоны (рабочие кабинеты, помещения службы качества, помещения для обучения персонала и другие);

д) другие помещения/зоны.

Каждая зона должна быть отделена от других зон. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

Количество необходимых помещений и зон и их площади определяется производителем самостоятельно с учетом специфики фармацевтического предприятия (производственного участка), специфики производимой продукции и других факторов.

23. Помещения/зоны производственного участка должны быть спроектированы и сконструированы таким образом, чтобы свести к минимуму риск ошибок и обеспечить возможность их эффективной очистки и обслуживания с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и других неблагоприятных факторов, которые могут негативно повлиять на качество производимой продукции.

24. Окружающая среда в помещениях/зонах производственных участков не должна оказывать негативное влияние на качество производимой продукции.

25. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения насекомых и животных.

26. Должны быть предприняты меры по предупреждению входа в зоны производства, хранения и контроля качества посторонних лиц.

27. Ремонт, эксплуатация и обслуживание помещений/зон, оборудования и оснащения производственных участков, а так же поверка и калибровка средств измерительной техники должны выполняться таким способом, чтобы исключить риск негативного влияния на качество

лекарственных средств. Мероприятия по ремонту и обслуживанию помещений/зон и оборудования, а так же по поверке и калибровке средств измерительной техники подлежат документированию.

Статья 18. Общие требования к складу импортера лекарственных средств

1. Производство лекарственных средств в части импорта осуществляется через производственный участок, включающий склад.

2. Склад, через который осуществляется импорт лекарственных средств, должен иметь в своем составе следующие помещения/зоны:

е) производственные – помещения/зоны, в которых принимаются, хранятся, комплектуются и отпускаются (отгружаются) лекарственные средства, а также осуществляется их контроль (в том числе контроль качества при приемке).

Состав, расположение производственных помещений/зон и их площадь должны обеспечивать последовательность технологического процесса (прием, карантинное хранение и контроль качества, хранение, комплектация и отпуск/отгрузка лекарственных средств). При наличии лекарственных средств, требующих особых условий хранения (например, лекарственные средства, подлежащие специальному контролю, ядовитые, сильнодействующие, иммунологические, термолабильные, легковоспламеняющиеся лекарственные средства, растительные лекарственные средства и другие), должны быть специально оборудованные отдельные помещения/зоны для их хранения;

ф) вспомогательные – помещения/зоны, обеспечивающие возможность надлежащей эксплуатации производственных помещений/зон.

К вспомогательным помещениям/зонам могут, например, относиться: помещения/зоны для приготовления дезинфицирующих и моющих растворов, помещения или шкафы для хранения дезинфицирующих и моющих средств, для хранения материалов и инвентаря для осуществления уборки (очистки) в фармацевтическом складе, помещения (комнаты) охраны, помещения для обучения персонала, помещения/зоны для размещения электропогрузчиков и другие;

g) бытовые – помещения/зоны для персонала.

К бытовым помещениям/зонам могут, например, относиться: гардеробные, туалеты, душевые, помещения (комнаты) приема пищи и другие.

Размещение бытовых помещений/зон склада, через который осуществляется импорт лекарственных средств, должно исключать необходимость прохода персонала для переодевания в производственную (технологическую) одежду через производственные помещения/зоны. Проход к бытовым и вспомогательным помещениям/зонам не может осуществляться через производственные помещения/зоны;

h) прочие помещения/зоны – служебные (офисные) помещения/зоны, а также помещения/зоны, которые не относятся к производственным, вспомогательным или бытовым.

К прочим помещениям/зонам могут, например, относиться: кабинет руководителя склада, рабочие помещения (кабинеты) персонала, помещения службы качества, другие офисные помещения, коридоры, тамбуры, лестничные клетки, лифтовые шахты, электрощитовые, бойлерные, вентиляционные камеры и другие.

3. Количество необходимых помещений/зон в складе, через который осуществляется импорт лекарственных средств, и их площади определяется импортером самостоятельно.

4. В помещениях/зонах склада, в которых осуществляется хранение лекарственных средств, запрещается хранение других товаров, кроме товаров аптечного ассортимента.

5. В производственных помещениях/зонах склада, через который осуществляется импорт лекарственных средств, запрещается хранение и употребление лекарственных средств для личного употребления, продуктов питания (в том числе жвачек), напитков, табачных изделий, а также курение.

Статья 19. Обязанности владельца разрешения на производство лекарственных средств

1. Владелец разрешения на производство лекарственных средств, в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах» обязан:

р) реализовывать лекарственные средства и действующие вещества в соответствии с законодательством Грузии;

q) иметь в своем распоряжении надлежащий штат квалифицированного персонала, соответствующего требованиям законодательства и данным Разрешительным условиям;

г) иметь в своем распоряжении уполномоченное лицо (уполномоченных лиц) (QP) и предоставлять ему (им) возможность выполнять свои обязанности;

s) предварительно информировать Агентство обо всех изменениях данных, содержащихся в заявке и/или в документах, которые подавались вместе с заявкой на получение разрешения на производство лекарственных средств;

t) выполнять правила надлежащего производства лекарственных средств (GMP);

u) использовать для производства лекарственных средств только те действующие вещества, которые:

указаны в регистрационном досье на соответствующее лекарственное средство;

произведены в соответствии с правилами надлежащего производства для действующих веществ (GMP API),

поставлены в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции для действующих веществ (GDP API).

Для выполнения обязанностей, предусмотренных в пункте f) данной части данной статьи, владелец разрешения на производство лекарственных средств должен:

убедиться, что производители, импортеры или дистрибуторы, от которых он получает действующие вещества, осуществляют свою деятельность на основании лицензии, разрешения или иного разрешительного документа, выданного компетентным органом страны, в которой они осуществляют соответствующую деятельность;

осуществлять контроль за соблюдением производителями действующих веществ правил надлежащего производства действующих веществ (GMP API) путем проведения их регулярных аудитов по месту осуществления ими деятельности по производству действующих веществ;

осуществлять контроль за соблюдением дистрибьюторами действующих веществ правил надлежащей дистрибуции действующих веществ (GDP API) путем проведения регулярных аудитов дистрибьюторов действующих веществ по месту осуществления ими деятельности по хранению и реализации действующих веществ.

Аудиты, указанные в данном пункте, владелец разрешения на производство лекарственных средств может осуществлять либо лично, либо с привлечением внешних аудиторов по контракту.

Требования данного пункта не распространяются на владельцев разрешения на производство лекарственных средств в части импорта и/или владельцев разрешения на производство лекарственных, которые осуществляют только упаковку/маркировку лекарственных средств и/или переупаковку/перемаркировку лекарственных средств.

v) в случае производства готовых лекарственных средств из нерасфасованных лекарственных средств (продукции в форме «in bulk») использовать только те нерасфасованные лекарственные средства, которые:

указаны в регистрационном досье на лекарственное средство;

произведены в соответствии с правилами надлежащего производства (GMP);

поставляются в соответствии с правилами надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP);

w) гарантировать, что вспомогательные вещества, используемые для производства лекарственных средств, соответствуют требованиям регистрационного досье на лекарственное средство;

x) немедленно информировать Агентство и владельца торговой лицензии в случае получения информации о том, что лекарственные средства, на которые распространяется разрешение на производство, фальсифицированы или есть подозрение, что они фальсифицированы, независимо от способа распространения этих лекарственных средств;

y) в любое время обеспечить лицам, осуществляющим проверку (инспекцию), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в производстве, контроле качества и хранении продукции;

z) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый по собственной инициативе или инициативе владельца торговой лицензии;

аа) проверять качество действующих и вспомогательных веществ, а также промежуточной и нерасфасованной продукции, готовых лекарственных средств в соответствии с требованиями регистрационного досье на лекарственные средства.

2. Владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта обязан:

а) закупать, ввозить и реализовывать на территории Грузии только те лекарственные средства, на которые выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах»;

б) реализовывать лекарственные средства только при наличии разрешения уполномоченного лица (QP);

с) удостовериться, что полученные (приобретенные, ввезенные) лекарственные средства не фальсифицированы. Немедленно сообщать Агентству, а так же владельцу торговой лицензии (параллельной торговой лицензии) и/или производителю, что лекарственные средства, которые он получил (ввез), оказались фальсифицированными или существует риск, что они могут быть фальсифицированы;

д) обеспечивать немедленное выполнение решений Агентства о запрете реализации или о приостановке реализации отдельных серий или наименований лекарственных средств;

е) соблюдать условия хранения лекарственных средств в соответствии с информацией, которая содержится на их маркировке;

ф) иметь план экстренных действий, гарантирующий эффективный отзыв лекарственного средства из обращения, проводимый по решению Агентства или осуществляемый совместно с производителем или владельцем торговой лицензии / параллельной торговой лицензии на данное лекарственное средство;

г) хранить финансовые и товарно-транспортные документы на бумажном или электронном носителях для каждой сделки по получению (поставке, ввозу) и реализации лекарственных средств, в которых приведена, как минимум, следующая информация:

- дата;
- наименование лекарственного средства;
- полученное (поставленное, ввезенное) или реализованное количество лекарственного средства;

- наименование и адрес поставщика и грузополучателя;
- номер серии каждого наименования лекарственного средства;

h) организовать хранение и доступность документов, указанных в пункте g) данной части данной статьи, в течение не менее 5 лет;

i) соблюдать требования правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP);

j) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP);

к) в любое время обеспечивать лицам, осуществляющим проверки (инспекции), доступ в помещения, к оснащению, оборудованию, которые задействованы в импорте и последующей реализации лекарственных средств;

л) поставлять готовые лекарственные средства, полученные по импорту только:

владельцам разрешения на оптовую реализацию лекарственных средств и/или владельцам разрешения на розничную реализацию лекарственных средств;

владельцам разрешений на медицинскую деятельность без права реализации;

юридическим лицам для научной деятельности без права реализации.

Владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта может поставлять готовые лекарственные средства, ~~полученные по импорту~~: Министерству обороны и Министерству внутренних дел для собственных нужд, в том числе их ведомственным медицинским учреждениям, а так же Министерству труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии для обеспечения осуществления национальных программ в области здравоохранения для лечения заболеваний, которые оплачиваются в соответствии с законодательством Грузии и государственными программами.

3. Для надлежащего выполнения своих обязанностей при закупке и поставке импортируемых лекарственных средств владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта обязан:

с) убедиться, что все лекарственные средства, импорт и реализацию которых он осуществляет, находятся в легальном обращении на территории Грузии – на каждое из наименований Агентством выданы торговые лицензии или параллельные торговые лицензии;

д) убедиться, что все субъекты, которым он поставляет лекарственные средства, осуществляют свою деятельность на основании соответствующих разрешительных документов, полученных в соответствии с законодательством Грузии;

е) осуществлять контроль за обеспечением поставщиками и потребителями качества лекарственных средств путем проведения регулярных аудитов по месту осуществления ими деятельности по хранению и реализации лекарственных средств. Такие аудиты импортер лекарственных средств может осуществлять самостоятельно, либо с привлечением соответствующих аудиторов по контракту.

Статья 20. Правила надлежащего производства лекарственных средств (GMP) и надлежащего производства действующих веществ (GMP API)

1. Производство лекарственных средств (в том числе производство нерасфасованных лекарственных средств, упаковка нерасфасованных лекарственных средств, переупаковка лекарственных средств, производство исследуемых лекарственных средств) в Грузии, а также импорт лекарственных средств в Грузию должны осуществляться в соответствии с правилами

надлежащего производства лекарственных средств (GMP), которые утверждаются постановлением Правительства Грузии.

2. Производство действующих веществ в Грузии должно осуществляться в соответствии с правилами надлежащего производства действующих веществ (GMP API), которые утверждаются постановлением Правительства Грузии.

3. Подтверждение соответствия производителя правилам надлежащего производства лекарственных средств (GMP) и/или правилам надлежащего производства действующих веществ (GMP API) осуществляется Агентством в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

РАЗДЕЛ IV. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 21. Требования к материально-технической базе производителя лекарственных средств

1. Производственные помещения/зоны должны быть спроектированы, сконструированы и эксплуатироваться в соответствии с последовательностью операций производственного процесса и необходимыми уровнями чистоты.

2. Для производства определенных лекарственных средств, таких как сильно сенсibiliзирующие лекарственные средства (например, пенициллины и другие β -лактамы антибиотиков), биологические лекарственные средства, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарственные средства должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства с целью сведения к минимуму риска серьезной опасности для потребителя вследствие перекрестной контаминации.

3. В помещениях/зонах для производства продукции запрещается производство ядов технического назначения, например, пестицидов и гербицидов.

4. С целью исключения риска перепутывания различных продукции или ее компонентов, перекрестной контаминации и минимизации риска пропускания или неправильного выполнения любого этапа при производстве или контроле, в производственных помещениях/зонах должно быть обеспечено необходимое рабочее пространство, а также пространство для хранения в процессе производства. Необходимо упорядочено и логично размещать оборудование и материалы.

5. В зонах, где на сырье и первичные упаковочные материалы может оказывать влияние окружающая среда, внутренние поверхности помещений (стены, пол, потолок, двери) должны быть гладкими, без щелей и трещин и должны легко и эффективно очищаться и дезинфицироваться при необходимости, от них не должны отделяться частицы.

6. Помещения /зоны производства должны быть чистыми, без мусора и пыли. Очистки (уборки) должны осуществляться согласно письменно прописанных процедур (инструкций/методик) и протоколироваться.

Оборудование (оснастка, инструментарий) для очистки не должно быть источником загрязнения помещений и оборудования.

7. Необходимо обеспечить надлежащую эксплуатацию и обслуживание производственных зон/помещений и оборудования с гарантией того, что эксплуатация, а также проведение ремонтных работ не будут нести риск для качества продукции.

8. Должны быть обеспечены соответствующие условия температуры, влажности, освещения, и вентиляции, которые не оказывают неблагоприятного воздействия на продукцию при ее производстве и хранении, а также на оборудование и точность функционирования измерительных приборов.

9. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие технические системы обслуживания производственного участка должны быть спроектированы и размещены таким образом, чтобы не было углублений, которые затрудняют очистку. По возможности, доступ к ним для проведения обслуживания должен быть вне непосредственно производственных помещений/зон.

10. Должны быть установлены соответствующие стоки, оборудованные таким образом, чтобы исключить обратные потоки. Открытых сливных желобов не должно быть, а в случае, если они необходимы, должны иметь соответствующую конструкцию для проведения эффективных очисток и дезинфекции.

11. Производственные помещения должны эффективно вентилироваться, должны быть в наличии средства для контроля параметров воздуха (включая, температуру и, где это необходимо, относительную влажность воздуха) в соответствии с характеристикой обрабатываемой продукции, проводимых операций технологических процессов и внешней окружающей среды.

12. Взвешивание исходного сырья (для формирования навесок), как правило, следует осуществлять в отдельном помещении, предназначенном для этого.

13. В тех случаях, когда происходит образование пыли, должны быть обеспечены специальные меры безопасности (технического и организационного характера) с целью предупреждения перекрёстной контаминации и облегчения очистки.

14. Помещения/зоны для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы таким образом, чтобы избежать перепутываний или контаминации.

15. Производственные помещения/зоны должны быть хорошо освещены, особенно в тех местах, где осуществляется визуальный контроль.

16. Контроль в процессе производства может проводиться в производственных помещениях, если при этом не создается риск для технологического процесса.

17. Зоны хранения должны быть достаточной вместимости для обеспечения упорядоченного хранения разных категорий исходного сырья (действующих веществ и вспомогательных веществ), упаковочных и иных

материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, которые могут находиться в разных статусах (карантин, разрешенные к использованию или разрешенные к реализации/ отпуску, брак), возврат, отозванная продукция и другие).

18. Зоны хранения должны быть спроектированы, сконструированы или приспособлены и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечивать надлежащие условия хранения. Они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться необходимая температура. Если необходимы специальные условия хранения (например, температура, относительная влажность), их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

19. В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита сырья, материалов и продукции от влияния погодных условий.

20. Зона приемки должна быть организована и оборудована таким образом, чтобы тару с сырьем, материалами или продукцией перед перемещением в склад при необходимости можно было очищать.

21. Зоны карантина, организованные как физически выделенные зоны, должны быть четко маркированы, доступ к ним должен быть обеспечен только уполномоченному для этого персоналу. Любая система, заменяющая физическую изоляцию продукции при карантинном хранении, должна обеспечивать равноценную безопасность;

22. Должна быть организована отдельная зона для отбора проб исходного сырья и материалов. При этом отбор проб должен осуществляться таким образом, чтобы избежать контаминации (в том числе перекрестной контаминации).

23. Для хранения брака сырья, материалов или продукции, а также для хранения отозванной или возвращенной продукции должны быть предусмотрены отдельные зоны.

24. Следует уделять особенное внимание безопасному и надежному хранению печатных упаковочных материалов, которые считаются критичные для обеспечения соответствия лекарственных средств требованиям регистрационного досье.

25. Хранение лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, должно осуществляться в соответствии с требованиями по хранению таких лекарственных средств, которые направлены на обеспечение их сохранности и исключение риска нелегального обращения в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

26. Сильнодействующие и ядовитые вещества или продукцию, в которой они содержатся, следует хранить в безопасных и защищенных помещениях/зонах в соответствии с требованиями, установленными законодательством Грузии.

27. Легковоспламеняющиеся (огнеопасные, пожароопасные) или взрывоопасные вещества и лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные средства или прекурсоры радионуклидов, а также другие лекарственные средства, представляющие опасность – должны храниться в специально отведенных и оснащенных (оборудованных) помещениях/зонах, в

которых обеспечиваются надлежащие меры безопасности, в соответствии с требованиями законодательства Грузии.

28. Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это критично для лабораторий биологических, микробиологических и радиологических, которые также должны быть отделены друг от друга.

29. Лаборатории контроля качества должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать операциям, которые в них проводятся, иметь достаточную площадь, чтобы избежать перепутывания и контаминации.

30. Должны быть выделены соответствующие и приспособленные помещения/зоны для хранения образцов и документации.

31. Для чувствительных приборов, которые требуют защиты от электрических помех, вибрации, влажности и других внешних факторов могут использоваться выделенные и соответствующим образом оборудованные (оснащенные) помещения.

32. В лабораториях для работы со специфической продукцией (например, биологической, радиоактивной, цитотоксической), необходимо обеспечить выполнение соответствующих специальных требований.

33. Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

34. Средства для переодевания, умывальники и туалеты должны быть легкодоступны и соответствовать количеству пользователей.

35. Не допускается, чтобы туалет непосредственно прилегал к зонам производства или хранения.

36. Мастерские должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся непосредственно в производственных помещениях, их следует содержать в предусмотренных для этого помещениях или зонах.

37. Помещения, в которых содержатся животные, должны быть изолированы от других зон. Необходимо обеспечить отдельный вход для таких помещений и отдельную систему обработки воздуха.

38. Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

39. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны создавать опасности для качества продукции.

40. Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко очищать.

41. Очистки оборудования следует проводить в соответствии с подробными письменно прописанными процедурами.

42. Оборудование следует хранить только в чистом и сухом виде.

43. Инвентарь, используемый для очистки оборудования, не должен быть источником контаминации.

44. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риск ошибок или контаминации.

45. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для производимой продукции. Недопустимо, чтобы части производственного оборудования, которые контактируют с продукцией, вступали с ней в реакцию, выделяли или адсорбировали вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и создавать опасность для качества и безопасности лекарственных средств.

46. Для производственных и контрольных операций должны быть весы и другие средства измерительной техники с соответствующими диапазоном и точностью.

47. Средства измерительной техники, весы, контрольные приборы, устройства, которые записывают, через определенные промежутки времени следует калибровать и проводить их метрологическую проверку. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

48. Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого; при необходимости должны быть обозначены направления потоков.

49. Трубопроводы для воды фармацевтического качества следует подвергать санитарной обработке в соответствии с письменными процедурами, в которых указаны установленные пределы микробной контаминации и меры, которые необходимо принять для поддержания приемлемого уровня качества и чистоты воды.

50. Неисправное оборудование или приборы, по возможности, должны быть удалены из производственных помещений или помещений контроля качества или, по крайней мере, четко промаркированы как такие.

Статья 22. Требования к системе надлежащей документации производителя/импортера лекарственных средств

1. Надлежащая документация является одной из составляющих системы обеспечения качества. Надлежащая документация производителя/импортера представляет собой методики, инструкции, процедуры, стандартные рабочие методики/процедуры (SOPs), контракты, отчеты, протоколы, другие виды документов.

2. Надлежащая документация производителя/импортера должна соответствовать следующим требованиям:

аа) соответствовать требованиям регистрационных досье на производимые/импортируемые лекарственные средства;

bb) регламентировать все процедуры, выполняемые при производстве, контроле качества, хранении и реализации продукции;

сс) быть легко доступной пользователям для надлежащего выполнения ими своих функциональных обязанностей.

3. Протоколы (записи) должны вестись в любой форме и для любой операции, связанной с производством, контролем качества, хранением, реализацией или другими процедурами при обращении с лекарственными средствами. Они должны составляться на момент осуществления каждой

операции и позволять проследить этапы производства/импорта лекарственных средств или события/действия, связанные с ними или с надлежащим функционированием производственных участков (складов импортеров).

4. Надлежащая документация может существовать в бумажном или электронном виде.

Большинство документов (инструкции, методики, протоколы) могут существовать в смешанных видах: например, часть документов (документа) в электронном виде, а часть – на бумажном носителе.

Для электронных документов следует иметь комплексную систему управления ими, которая должна быть понятной, должным образом задокументированной, валидированной и адекватно контролируемой. В отношении электронной документации следует внедрить соответствующие меры контроля для обеспечения сохранности самих документов, форм и шаблонов, а так же информации, вносимой в электроном виде (например, в протоколы, формы) в течение всего срока хранения.

5. Надлежащая документация производителя/импортера подлежит управлению, которое предусматривает следующее:

а) документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. В зависимости от вида они должны соответствовать определенным частям регистрационных досье и разрешительного дела;

б) регламентирующие документы (документы, содержащие инструкции по выполнению процедур/действий) должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами;

с) содержание документов должно быть однозначным. Документы должны иметь уникальную идентификацию. Должен быть установлен срок действия каждого регламентирующего документа;

д) воспроизведение рабочих копий (экземпляров) документов из первичных документов не должно допускать внесение каких-либо ошибок через процесс копирования (распечатывания);

е) должно быть обеспечено надлежащее хранение и учет документации;

ф) надлежащая документация в рамках системы управления качеством должна регулярно пересматриваться и актуализироваться.

6. Документация не должна быть рукописной. Если в документы необходимо внесение данных, такие данные могут быть внесены от руки. Для ведения записей должно быть предусмотрено достаточно места. Ведение записей и протоколирование должно учитывать следующее:

а) рукописные записи должны быть сделаны ясно четко, чтобы записи нельзя было стереть;

б) любое изменение или исправление, внесенное в документацию, должно быть подписано и датировано. Исправление должно позволять прочитать исправляемую информацию. При необходимости, должна быть указана причина внесения исправления;

с) протоколы следует составлять и формировать во время каждого осуществляемого действия (процедуры) и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства продукции или импорта лекарственных средств и обеспечения их качества при производстве/импорте;

д) должно быть четко определено: какой протокол к какой производственной деятельности / операции относится, а также где этот протокол находится. Должна быть система контроля безопасности для обеспечения сохранности протоколов в течение срока хранения. При ведении протоколов в электронном виде эта система, при необходимости, должна быть валидирована.

7. Надлежащая документация подлежит хранению с учетом следующих положений:

а) документация, касающаяся каждой серии каждого наименования производимой продукции (в первую очередь досье на серию), или импортируемых лекарственных средств, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии продукции, которой она касается, или, по меньшей мере, пять лет после сертификации серии уполномоченным лицом (QP) (в зависимости от того, какой срок дольше);

б) документация, касающаяся серий исследуемых лекарственных средств, должна храниться не менее пять лет после окончания или официального прекращения последних клинических испытаний, в которых использовали эту серию исследуемого лекарственного средства;

с) критическая документация, включающая первичные данные (например, в отношении валидации или стабильности), подтверждающая информацию, содержащуюся в регистрационном досье, должна храниться пока действует торговая лицензия на лекарственное средство. Допустимо удаление определенной документации (например, первичные данные, сопровождающие отчеты по стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных и такие действия документально обоснованы. При этом следует учитывать требования к хранению документации серии (например, в случае данных по валидации процесса – сопровождающие первичные данные следует хранить, по меньшей мере такой же период, что и протоколы всех серий, для которых разрешение на реализацию было подтверждено результатами валидационных испытаний);

д) другая документация, имеющая отношение к производству продукции или импорту лекарственных средств, подлежит хранению в течение периода, предусмотренного законодательством Грузии, но не менее 5 лет.

8. На каждую произведенную серию лекарственного средства должны быть сформированы и храниться протоколы ее производства, упаковки и контроля качества (досье серии).

9. Производитель/импортер должен иметь письменные процедуры (инструкции, методики или другие виды документов системы качества) и протоколы (или иные формы для записей) для всех процедур (действий), которые он осуществляет и которые имеют отношение к производству, импорту,

хранению, контролю качества, обеспечению качества, реализации продукции, в том числе:

а) на получение каждой поставки каждого исходного сырья, нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции, а также материалов упаковки и печатных материалов;

б) по внутренней маркировке, принятой на производственном участке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и других материалов, промежуточной, неупакованной и готовой продукции;

с) по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любые необходимые меры предосторожности, чтобы избежать контаминации сырья, материала или продукции, а так же любого ухудшения их качества;

д) по испытаниям сырья, материалов и продукции на различных стадиях производственного процесса, описывающих используемые методы и оборудование;

е) относительно процедур разрешения и отклонения сырья, материалов и продукции, относительно сертификации серии уполномоченным лицом (QP) готовой продукции для реализации/отпуска;

ф) протоколы реализации (дистрибуции) каждой серии продукции с целью облегчения отзыва любой серии в случае необходимости.

10. Необходимо так же иметь письменные руководства, методики, правила, инструкции или иные виды документации, а также отчеты и соответствующие протоколы о выполненных действиях или сделанных заключениях относительно:

валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;

монтажа и калибровки оборудования;

трансфера (переноса) технологий;

технического обслуживания, очистки и санитарной обработки помещений, оборудования, технических систем;

вопросов персонала, включая организацию персонала и распределение функциональных обязанностей, обучение персонала и проверку эффективности обучения, гигиенические требования и процедуры использования технологической одежды, медицинские осмотры и состояние здоровья;

контроля окружающей среды;

борьбы с паразитами, вредными насекомыми и животными;

рекламаций;

отзывов;

возвратов;

контроля изменений;

исследования отклонений и несоответствий;

внутренних аудитов системы качества (самоинспекций);

обзоров качества продукции и, при необходимости, других обзоров;

аудитов поставщиков;

других аспектов, связанных с обеспечением качества продукции при ее производстве/импорте.

11. Для каждой единицы основного производственного и контрольного оборудования, технических систем должны быть в наличии письменно прописанные процедуры (инструкции) по их эксплуатации.

Для наиболее важных или критических аналитических приборов, технологического оборудования и зон обработки продукции необходимо вести журналы, в которых следует протоколировать в хронологическом порядке, любое их использование, калибровку, техническое обслуживание, очистки или ремонтные работы с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.

Статья 23. Требования к технологическому процессу производства и обеспечению качества лекарственных средств при их производстве

1. Производство лекарственных средств должно осуществляться согласно производственной документации системы качества производителя – производственной рецептуры, технологической инструкции и инструкции по упаковке, а также с соблюдением других документов, устанавливающих требования к лекарственному средству, его упаковке, условиям и срокам хранения и методам контроля качества и с соблюдением документов системы качества производителя.

Производственные рецептуры и технологические инструкции должны быть составлены на каждое наименование и каждый размер серии продукции, производство которой осуществляется производителем. На основании технологических инструкций должны быть разработаны стандартные протоколы производства.

Инструкции по упаковке должны быть составлены на каждое наименование, размер и тип упаковки продукции. На основании инструкций по упаковке должны быть разработаны соответствующие протоколы упаковки.

17. В случае осуществления производства готовых лекарственных средств из приобретаемых (поставляемых) нерасфасованных лекарственных средств (продукции в форме "in bulk"), а также производство нерасфасованных лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащего производства (GMP).

С закупаемой/получаемой промежуточной продукцией и нерасфасованными лекарственными средствами при получении необходимо обращаться как с исходным сырьем.

18. При производстве продукции должна быть исключена перекрестная контаминация – загрязнение исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией.

19. Перекрестную контаминацию следует предотвращать с помощью соответствующих технических и/или организационных мероприятий. Эти мероприятия и их эффективность следует периодически проверять в соответствии с письменно прописанными процедурами.

20. К техническим мероприятиям, направленным на предотвращение или сведению к приемлемому минимуму перекрестной контаминации, в частности, относятся:

проект, конструкция и эксплуатация производственных участков должны минимизировать возможности для перекрестной контаминации в процессе производства продукции, технического обслуживания (помещений, оборудования и технических систем) и очисток;

производство продукции, которая представляет наиболее высокий риск контаминации, должно осуществляться на отдельных участках (отдельные производственные помещения, отдельное оборудование и отдельные системы подготовки и кондиционирования воздуха), которые должны быть изолированы от других помещений и зон;

использование, при необходимости, «закрытых систем» для процессов производства и передачи сырья, материала или продукта между оборудованием, или физических барьерных систем (изоляторов);

применение мер по предотвращению образования и распространения пыли (например, с помощью местных вытяжек);

использование оборудования или его комплектующих (оснастки) только для производства одного продукта. Это особенно критично для оснастки и комплектующих, которые трудно поддаются очистке;

использование оборудования, спроектированного и сконструированного с учетом обеспечения максимальной простоты очисток;

обеспечение производственных помещений/зон соответствующими воздушными шлюзами, передаточными боксами, а также надлежащими перепадами давления;

исключение рециркуляции или повторного поступления в производственные помещения/зоны необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

использование для очистки емкостного оборудования, при необходимости и где это возможно, автоматической системы очистки (CIP – cleaning-in-place) с подтвержденной эффективностью;

наличие отдельных помещений/зон для мойки оборудования, его сушки и хранения.

21. К организационным мероприятиям, направленным на предотвращение перекрестной контаминации, в частности, относятся:

организация производства на основе принципа кампаний (с разделением по времени), с последующей эффективной очисткой;

хранение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция с высоким риском перекрестной контаминации;

(keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed)

применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью. При этом сами процедуры очистки не должны представлять риска перекрестной контаминации. Использование процедур генеральной очистки на основе принципа кампаний;

подробное протоколирование процедур очисток, гарантирующих осуществление очисток в соответствии с письменно прописанными

процедурами. Использования этикеток маркировки производственных помещений и оборудования с обозначением их статуса;

осуществление надлежащего контроля проведения очисток, в том числе проведение проверок результатов очисток (испытание на наличие остатков веществ или продуктов, от которых проводилась очистка);

наличие специальных мероприятий по обращению с отходами, загрязненными промывными водами и загрязненной одеждой, выполняемых в соответствии с письменно прописанными процедурами;

протоколирование любых ситуаций разливания, рассыпания, иных случайных событий или отклонений от процедур, которые потенциально могут нести риск контаминации продукции;

обеспечение эффективного обучения персонала и соблюдения ним соответствующих процедур очистки и иных процедур, направленных на предотвращение перекрестной и иной контаминации.

22. Как правило, следует избегать производства продукции немедицинского назначения на участках и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств и действующих веществ. Однако, если это оправдано, производство такой продукции (например, ветеринарных препаратов, биологически активных добавок или аналогичных продуктов) может быть допустимо на этих же производственных участках и оборудовании, при условии, что применяются надлежащие меры по предотвращению перекрестной контаминации лекарственных средств и действующих веществ. Производство и/или хранение технических ядов, таких как пестициды, кроме случаев, когда они используются для производства лекарственных средств, и гербициды в зонах, используемых для производства и/или хранения лекарственных средств запрещается.

23. При обращении с исходным сырьем и материалами следует учитывать следующие требования:

а) исходное сырье следует заказывать и получать только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, если это возможно, непосредственно у производителя;

б) в каждой поставке контейнеры следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также соответствие между данными, указанными в сопроводительной документации (накладной) и на этикетках поставщика;

с) повреждения тары и любые другие факторы, которые потенциально могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья, должны быть исследованы, запрототолированы, а информация о них сообщена в отдел (службу, подразделение) контроля качества;

д) все поступающие исходное сырье и материалы необходимо проверять с целью гарантии того, что поставка соответствует заказу. Контейнеры (тара) при необходимости должны быть очищены и маркированы с указанием требуемой информации в соответствии с письменно прописанными процедурами;

е) исходное сырье и материалы, которые поступают, сразу после получения и вплоть до выдачи разрешения на их использование, следует

содержать в карантине с помощью отдельного хранения или соответствующих административных мер;

f) все исходное сырье и материалы должны храниться в условиях, определенных их производителем, с обеспечением разделения по сериям и с учетом оборачиваемости складского запаса;

g) если одна поставка исходного сырья или материалов состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную поставку в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование;

h) исходное сырье и материалы, находящиеся в складской зоне, должны быть соответствующим образом маркированы;

i) с помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждого контейнера с исходным сырьем;

j) допускается использовать в производстве только то исходное сырье и материалы, которые разрешены отделом (службой, подразделением) контроля качества, и срок годности которого не истек;

k) исходное сырье и материалы должны выдавать только назначенные лица в соответствии с письменной прописанной процедурой;

l) необходимо осуществлять независимую проверку каждого выданного в производство наименования и серии исходного сырья и материалов, а также его массы или объема; эта проверка должна быть запротоколирована;

m) исходные сырье и материалы, выданные для каждой серии, должны храниться рядом и быть четко маркированы как такие.

24. Контейнеры с исходным сырьем и нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны быть идентифицированы.

25. Готовую продукцию после ее производства и вплоть до выдачи разрешения на реализацию/отпуск следует содержать в карантине с помощью отдельного хранения или соответствующих административных мер.

Продукцию необходимо хранить в условиях в соответствии с требованиями спецификации и регистрационного досье (исследуемые лекарственные средства – в соответствии с требованиями досье исследуемого лекарственного средства), с обеспечением разделения по сериям и с учетом оборачиваемости складского запаса.

Перед выдачей разрешения на реализацию/отпуск продукции должна быть проведена оценка готовой продукции и документации, связанной с ее производством и контролем качества.

26. Технологический процесс производства продукции должны осуществлять и контролировать компетентные лица.

27. Любые действия, проводимые с исходным сырьем, материалами и продукцией, такие как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, распределение, обработка, упаковка и дистрибуция следует осуществлять в соответствии с письменными методиками или инструкциями и протоколировать.

28. Необходимо проводить проверки выходов (*expected yield*) и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет отклонений,

превышающих допустимые пределы. Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

29. Не допускается осуществлять одновременно или последовательно работы с различной продукцией в одном помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

30. На каждой стадии обработки исходное сырье, материалы, а также промежуточная, нерасфасованная и готовая продукция должны быть защищены от микробной и иной контаминации.

31. В течение всего времени обработки все используемое исходное сырье и материалы, контейнеры для промежуточной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием обрабатываемой продукции или материала, а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это целесообразно, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

32. Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, а их форма должна соответствовать принятой производителем. В дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например: в карантине, принято/разрешено, отбраковано, чистое и другие), рационально использовать цвета.

33. Должны быть проведены проверки, которые гарантируют надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одного помещения/зоны в другое (или между единицами оборудования).

34. Насколько это возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение, оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением при необходимости отдела контроля качества.

35. Доступ в производственные помещения/зоны должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

36. Закупка, приемка, контроль материалов первичной упаковки, вторичной упаковки и печатным материалам, а также обращение с ним следует осуществлять с учетом требований части 8 данной статьи. При этом:

а) печатные материалы необходимо хранить в достаточно безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать раздельно в закрытой таре для предотвращения перепутывания;

б) материалы упаковки и печатные материалы можно выдавать для использования только уполномоченному на это персоналу в соответствии с письменно прописанной процедурой;

с) каждой поставке или серии (партии) материала первичной или вторичной упаковки или печатного материала целесообразно, чтобы был присвоен специальный номер или идентификационный код;

d) просроченный или вышедший из употребления материал первичной или вторичной упаковки или печатный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать.

37. Перед началом любой операции технологического процесса должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

38. Промежуточную продукцию и нерасфасованные лекарственные средства необходимо хранить в соответствующих условиях.

39. Критические процессы производства лекарственных средств должны пройти валидацию.

40. Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

41. При составлении программ для операций по упаковке особое внимание следует уделить сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены. Разную продукцию не следует паковать в непосредственной близости друг от друга, за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

42. Очистку линий упаковки следует осуществлять согласно соответствующим письменным процедурам. Перед началом операций по упаковке должны быть приняты меры и проведен контроль, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любой продукции, материалов или документов, которые использовались ранее, если они не требуются для запланированной операции.

43. Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно обозначены на каждом упаковочном месте и/или линии.

44. Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отделение упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

45. Упаковки, приготовленные для фасовки, должны быть чистыми. Необходимо уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, в том числе физической (например, осколки стекла, кусочки фильтров, кусочки металла и другие).

46. Маркировку продукции следует осуществлять как можно быстрее после ее фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие методики, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочной маркировки.

47. Правильность выполнения любой операции штампования (например, номеров серий, дат окончания срока годности и другой информации), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Особое внимание следует уделять штампованию вручную, которое необходимо регулярно повторно проверять.

48. Особую осторожность необходимо соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также, когда штамповка осуществляется вне упаковочной линии. Этикетки в рулоне имеют преимущество над разрезанными этикетками для предотвращения перепутывания.

49. Следует проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кодов, счетчики и аналогичные приборы работают правильно.

50. Информация на материалах упаковки, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света и истиранию.

51. Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время составления баланса между количеством нерасфасованных лекарственных средств, материала упаковки, печатного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено (*satisfactorily accounted*) перед выпуском.

52. После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован. Возврат на склад материалов, на которых не проставлен номер серии, необходимо проводить в соответствии с письменно прописанной процедурой.

53. Производство лекарственных средств, подлежащих специальному контролю, осуществляется с учетом требований законодательства Грузии. При производстве таких лекарственных средств должно быть обеспечено ведение предметно-количественного учета на всех этапах производства.

54. Отбракованные сырье, материалы и продукцию следует четко маркировать как такие и хранить в отдельных помещениях/зонах с ограниченным доступом. Их необходимо либо возвращать поставщикам, либо уничтожать. Любое из выполненных действий должно быть санкционировано и запротоколировано уполномоченным на это персоналом.

55. Переработка отбракованных лекарственных средств может проводиться только в исключительных случаях, с учетом требований регистрационного досье и с соблюдением следующих условий:

а) переработка продукции разрешается только в том случае, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются требования спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с письменно прописанной и санкционированной процедурой после оценки существующего риска. Протокол переработки следует сохранять;

б) регенерацию всей серии или части предыдущих серий требуемого качества путем введения в серию такой же продукции на определенной стадии производственного процесса должно быть заранее санкционировано (и соответствовать требованиям регистрационного досье). Таковую регенерацию необходимо осуществлять в соответствии с установленной методикой после оценки риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Регенерацию следует протоколировать;

с) отделом контроля качества должна быть определена необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция.

56. Продукция, возвращенная из реализации, и та, которая не находилась под контролем производителя, подлежит уничтожению, за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным.

Вопрос о ее возврате в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменно прописанной процедурой. При проведении такой оценке должны быть приняты во внимание: тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции ее повторный выпуск или использование являются недопустимыми.

Любые действия с возвращенной продукцией подлежат соответствующему протоколированию.

Статья 24. Требования к системе обеспечения качества продукции

1. Качество производимых/импортируемых лекарственных средств должно быть обеспечено и поддерживаться на всех этапах их жизненного цикла (начиная с фармацевтической разработки, охватывая трансфер/перенос технологии их производства на производственный участок, последующий рутинный выпуск коммерческих серий продукции и заканчивая снятием продукции с производства).

Производителем/импортером должно быть разработано руководство по качеству или эквивалентный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства, направленное на обеспечение качества лекарственных средств при их производстве/импорте.

2. Высшее руководство производителя/импортера несет ответственность за обеспечение наличия эффективной системы управления качеством для достижения целей в области качества, а также за то, что функции, обязанности и полномочия персонала определены, доведены до его сведения и внедрены в рамках всей организации.

Высшее руководство производителя/импортера должно утвердить политику в области качества, где должны быть определены общие намерения и направление деятельности производителя/импортера в отношении качества, а также обеспечить постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством путем участия в проверках со стороны руководства.

3. Производитель должен обеспечить проведение всего необходимого контроля промежуточной продукции, а также контроль и мониторинг в производственном процессе. Результаты контролей и мониторингов должны быть отражены в протоколах производства и упаковки серии, включая любые отклонения, которые должны быть оценены и в отношении которых должны

быть приняты необходимые корректирующие и превентивные меры, позволяющие избежать возможных отклонений в последующем.

4. Любые существенные отклонения от прописанных процедур или выявленные несоответствия подлежат протоколированию и расследованию в соответствии с письменно прописанными процедурами с целью обнаружения (идентификации) причин, оценки их влияния на качество производимой/импортируемой продукции. По результатам расследований, при необходимости, следует выработать корректирующие и/или предупреждающие мероприятия, направленные на исключение (предупреждение) возникновения выявленных отклонений или несоответствий в дальнейшем.

5. Должны быть разработаны и функционировать процедуры оценки любых планируемых изменений, которые потенциально могут повлиять на качество производимой/импортируемой продукции. Планируемые изменения должны быть санкционированы до их реализации.

При необходимости об изменениях должно быть уведомлено Агентство в порядке, установленном в статье 10 данных Разрешительных условий.

После внедрения любых изменений должна быть проведена оценка, подтверждающая достижение цели и отсутствие непреднамеренного отрицательного влияния на качество продукта.

6. Все получаемые рекламации (жалобы) и другая информация, касающаяся качества продукции, должны быть зарегистрированы и тщательно рассмотрены в соответствии с письменно прописанными процедурами.

7. Действия, связанные с возвратами продукции, должны осуществляться в соответствии с письменно прописанными процедурами.

Возвращенная продукция должна быть соответствующим образом идентифицирована и храниться отдельно от запаса продукции, разрешенной к реализации. Решение о возможности повторной реализации возвращенных лекарственных средств или о признании их некачественными с присвоением статуса «брак» принимает уполномоченное лицо (QP).

8. Производитель/импортер должен иметь письменно прописанную процедуру отзыва продукции, которая может быть инициирована производителем, владельцем торговой лицензии, или Агентством. Отзыв продукции с известными или предполагаемыми дефектами инициируется, как минимум, в следующих случаях:

а) лекарственное средство вредное для здоровья человека при обычных условиях его применения;

б) отсутствует терапевтическая эффективность лекарственного средства;

в) соотношение риск/польза применения лекарственного средства не является положительным при обычных условиях его применения;

г) качественный и/или количественный состав продукции не соответствует заявленному в регистрационном досье;

д) контроль качества лекарственного средства и/или веществ, входящих в его состав, а также контроль на промежуточных стадиях производственного процесса не был проведен;

f) не были выполнены пострегистрационные обязательства.

Действия по отзыву продукции должны протоколироваться. По результатам выполнения отзыва должен быть составлен отчет, который должен содержать баланс между поставленным и возвращенным количеством отзываемой продукции.

Отозванная продукция должна быть соответствующим образом идентифицирована и храниться в отдельной изолированной зоне до принятия по решению о дальнейшем обращении с ней. Производитель/импортер обязан информировать Агентство о ходе и результатах процедуры отзыва.

9. Обращение с некачественной продукцией должно осуществляться в соответствии с требованиями законодательства Грузии и письменно прописанными процедурами производителя/импортера.

Некачественная продукция подлежит немедленному размещению в отдельных изолированных помещениях/зонах и последующей утилизации, если контрактами (договорами) на их поставку не предусмотрено иное. Некачественная продукция должна быть соответствующим образом идентифицирована и храниться в отдельной изолированной зоне.

Утилизация лекарственных средств и действующих веществ должна осуществляться в соответствии с требованиями законодательства Грузии и письменно прописанными процедурами.

10. В случае выполнения внешних (аутсорсинговых) работ между заказчиком и исполнителем должен быть письменный контракт (договор), в котором четко определены обязанности и ответственность каждой стороны, во избежание недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции или деятельности по производству продукции или импорту лекарственных средств.

Все действия, связанные с подготовкой и выполнением контракта, должны выполняться в соответствии с письменно прописанными процедурами, соответствующим образом согласовываться и контролироваться.

В случае необходимости должен быть определен порядок действий и ответственность уполномоченного лица (QP), выдающего разрешение на реализацию/отпуск каждой серии продукции.

11. Производитель/импортер должен регулярно проводить самоинспекции (внутренние аудиты) с целью контроля соответствия правилам надлежащего производства (GMP), данным Разрешительным условиям, а также законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств.

12. Производитель должен проводить регулярные периодические обзоры качества всех зарегистрированных производимых/импортируемых лекарственных средств, в том числе лекарственных средств, которые производятся только на экспорт. Регулярные периодические обзоры качества проводятся с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия каждого лекарственного средства действующим спецификациям, как на исходное сырье, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции и чтобы установить возможность усовершенствования продукции и

процесса. Такие обзоры, как правило, следует осуществлять и документировать ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры.

13. Производитель/импортер должен определить, какие работы (испытания) по квалификации и валидации и в каком объеме необходимо проводить. Область и объем таких работ могут быть определены с помощью системы управления рисками. Проведение квалификации и валидации должно планироваться и документироваться.

Статья 25. Требования к контролю качества при производстве лекарственных средств

1. Производитель должен иметь отдел (подразделение, службу) контроля качества.

2. Для обеспечения удовлетворительной работы отдела (подразделения, службы) контроля качества должна быть обеспечена его независимость от подразделений производства, что является основополагающим принципом. Руководителем отдела контроля качества должно быть лицо, имеющее соответствующую квалификацию и опыт работы, в распоряжении которого находится одна или несколько лабораторий.

Необходимо иметь в наличии достаточные ресурсы для гарантии того, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

3. Система контроля качества продукции должна отвечать следующим основным требованиям:

а) наличие надлежащих технических средств (помещения, оснащение, оборудование), обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств и готовой продукции, а также, при необходимости, для мониторинга окружающей среды в целях выполнения требований данных Разрешительных условий и правил надлежащего производства лекарственных средств (GMP);

б) отбор проб исходного сырья, упаковочных и иных материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств и готовой продукции должен осуществляться утвержденным персоналом и в соответствии с письменно прописанными методиками;

с) методы испытаний должны быть валидированы;

д) должны быть составлены протоколы, которые документально подтверждают, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и испытаниям действительно проведены. Любые отклонения должны быть запротоколированы и исследованы;

е) в состав готовой продукции должны входить действующие вещества и вспомогательные вещества (эксципиенты), которые соответствуют регистрационному досье (для исследуемого лекарственного средства – соответствуют досье исследуемого лекарственного средства) относительно качественного и количественного состава и другим требованиям спецификаций.

Готовая продукция должна иметь требуемую чистоту, быть вложена в надлежащие контейнеры (упаковки) и правильно маркирована;

f) протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья, материалов, промежуточной продукции, нерасфасованных лекарственных средств и готовой продукции, должны быть сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации, и оценку отклонений от установленных методик;

g) ни одна серия произведенных / импортируемых лекарственных средств не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как уполномоченное лицо (QP) удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье (для исследуемого лекарственного средства – требованиям досье исследуемого лекарственного средства) и имеющемуся у производителя/импортера разрешению на производство лекарственных средств;

h) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и готовых лекарственных средств, а при необходимости и нерасфасованных лекарственных средств, которое позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости). Образцы готовой продукции следует хранить в конечную (потребительской) упаковке.

4. Контроль качества не должен ограничиваться только лабораторными испытаниями. Служба (подразделение, отдел) контроля качества должна быть вовлечена в принятие всех решений, которые касаются вопросов качества продукции.

Отдел контроля качества может иметь также такие обязанности, как текущее (*on going*) изучение стабильности продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и другие обязанности. Их выполнение должно осуществляться в соответствии с письменно прописанными процедурами и протоколироваться.

5. Оценка готовой продукции должна охватывать все факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку конечной упаковки.

6. Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий может допускаться при наличии обоснованных причин. Проведение испытаний сторонними лабораториями должно быть отображено в протоколах контроля качества.

7. Для всех основных аналитических приборов необходимо вести журналы, в которых необходимо протоколировать в хронологическом порядке их использование, калибровки, техническое обслуживание, очистку, ремонтные работы с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.

8. В распоряжении отдела контроля качества должна находиться надлежащая документация, которая должна включать: спецификации; методики отбора проб; методики проведения испытаний и протоколы испытаний (включая аналитические рабочие листки, и/или лабораторные журналы); аналитические отчеты и/или сертификаты качества; данные мониторинга окружающей среды (если они требуются); протоколы валидации методов испытания (при необходимости); методики и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования, другую необходимую документацию.

Спецификации, используемые для контроля качества, должны соответствовать тем, которые имеются в регистрационном досье и должны быть составлены на сырье, материалы, промежуточную продукцию, нерасфасованные лекарственные средства и готовую продукцию.

9. Любую документацию по контролю качества серии продукции (аналитическое досье) необходимо хранить один год после истечения срока годности серии или не менее пяти лет после сертификации серии и выдачи разрешения на реализацию/отпуск уполномоченным лицом (QP) производителя (в зависимости от того, какой срок больше).

Кроме аналитического досье на серию продукции, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как, например, лабораторные журналы и/или протоколы.

10. Отбор проб следует осуществлять в соответствии с утвержденными письменными методиками, которые определяют:

- способ отбора пробы;
- оборудование (оснащение, инструменты), которое используется;
- количество пробы, которое должно быть отобрано;
- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- тип и состояние контейнеров, используемых для пробы;
- идентификацию контейнеров с отобранными пробами;
- любые специальные меры предосторожности, которые обязательны для выполнения (например, при отборе проб стерильных веществ, материалов или продуктов, небезопасных веществ или продуктов и другие);
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования (оснастки, инструментов, контейнеров) для отбора проб.

Контейнеры с отобранными пробами должны быть маркированы этикетками с указанием, как минимум, следующего: названия содержимого, номера серии, даты отбора пробы и контейнеров, из которых были отобраны пробы.

11. Переданные для испытаний контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии сырья или продукции, от которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля критически важных этапов процесса (например, его начала и/или окончания).

12. Все испытания должны проводиться в соответствии с утвержденными методами и в соответствии с требованиями спецификаций и регистрационного досье (при наличии).

13. Полученные результаты испытаний необходимо протоколировать и проверять, чтобы убедиться в их соответствии друг другу. Все вычисления необходимо тщательно проверять.

Протоколы проведения испытаний должны содержать, как минимум, следующие данные:

a) наименование исходного сырья, материала или продукции и, при необходимости, лекарственной формы;

b) номер серии и, при необходимости, название производителя и/или поставщика;

c) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

d) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, а также ссылки на все заключительные документы с результатами анализов;

e) даты проведения испытаний;

f) фамилии лиц, выполнивших испытания;

g) фамилии лиц, проверивших проведение и результаты испытаний и вычисления (при необходимости);

h) четкое заключение о соответствии объекта испытаний установленным к нему требованиям, о разрешении или об отклонении относительно возможности использования, дату и подпись ответственного лица.

14. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а его результаты – протоколировать.

15. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, титрованных растворов, мерной посуды, стандартных образцов и питательных сред.

Лабораторные реактивы, титрованные растворы, мерная посуда, стандартные образцы и питательные среды необходимо готовить согласно письменно прописанным процедурам.

Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы с указанием даты изготовления и подписью лица, которая их изготовила. На этикетках маркировки реактивов и питательных сред должны быть указаны сроки годности, а также особые условия хранения (при необходимости). Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний коэффициент поправки.

При необходимости, на контейнере следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов или стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед

использованием реактивов необходимо проведение их испытания на идентификацию и/или иное испытание.

16. Животные, используемые для проведения испытаний исходного сырья, материалов, промежуточных продуктов, нерасфасованных лекарственных средств и готовой продукции, перед использованием в испытаниях, при необходимости, должны содержаться в карантине. Животных нужно содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы. Необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

17. Производитель и/или владелец торговой лицензии на лекарственное средство, и/или импортер должны контролировать стабильность лекарственного средства после поступления на рынок Грузии. В договоре (контракте) между ними должны быть установлены обязанности относительно проведения текущего (on going) испытания стабильности. Не совсем понятно «после поступления на рынок», можно ли заменить после «регистрации лс в Грузии».

Статья 26. Требования к персоналу производителя/импортера

12. Производитель/импортер должен иметь необходимое количество сотрудников с необходимой квалификацией и практическим опытом работы.

13. Права, обязанности, полномочия и ответственность каждого сотрудника должны быть определены должностными инструкциями, оформленными в письменном виде. Круг обязанностей сотрудников не должен быть настолько большим, чтобы представлять какой-либо риск для качества производимых продуктов.

14. Не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

15. У производителя/импортера должна быть организационная схема, демонстрирующая уровень ответственности и взаимосвязи структурных подразделений и персонала, а также определено место уполномоченного лица (уполномоченных лиц) (QP) в ней.

16. Высшее руководство должно назначить руководящий (ключевой) персонал, к которому у производителя относятся: руководитель производства, руководитель отдела (подразделения, службы) контроля качества, а также руководитель службы (подразделения) обеспечения качества.

К ключевому персоналу относится также уполномоченное лицо (QP), требования к которому определены в статье 27 данных Разрешительных условий.

17. Как правило, ключевой персонал должен работать в режиме полного рабочего дня. Руководители производства и руководитель контроля качества должны быть независимы друг от друга. При необходимости, отдельные функции могут быть переданы другим сотрудникам. В зависимости от размера и организационной структуры компании может быть назначен отдельный руководитель отдела (подразделения, службы) обеспечения качества (управления качеством / гарантии качества).

18. Руководитель производства, как правило, должен иметь следующие обязанности:

- a) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;
- b) утверждать инструкции (письменно прописанные процедуры), касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;
- c) обеспечивать оценку и подписание производственных документов уполномоченным на это персоналом;
- d) обеспечивать квалификацию и техническое обслуживание своего подразделения, помещений и оборудования;
- e) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- f) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего подразделения с учетом конкретных потребностей.

19. Руководитель службы (подразделения, отдела) контроля качества как правило, должен иметь следующие обязанности:

- a) одобрять или отклонять (отбраковывать) исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную продукцию, нерасфасованные лекарственные средства и готовую продукцию;
- b) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний в рамках контроля качества и оценки соответствующих протоколов;
- c) утверждать (согласовывать) спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие письменно прописанные процедуры контроля качества;
- d) утверждать (согласовывать) кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор;
- e) обеспечивать проведение квалификации и техническое обслуживание помещений и оборудования своего подразделения;
- f) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- g) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего подразделения с учетом конкретных потребностей и особенностей.

20. Руководители производства и руководитель службы (подразделения, отдела) контроля качества, а также руководитель службы (подразделения) обеспечения качества, как правило, имеют некоторые общие и/или совместно выполняемые обязанности в отношении качества продукции, в частности, относительно разработки, эффективного внедрения, мониторинга и поддержания системы управления качеством (фармацевтической системы качества). Эти обязанности могут включать:

- a) согласование письменных процедур (методик/инструкций и других документов системы качества), в том числе исправлений, вносимых в них;
- b) мониторинг и контроль окружающей среды на производстве;
- c) надзор за соблюдением гигиены труда на предприятии;
- d) валидация процессов;

- e) обучение персонала;
- f) одобрение (*the approval*) поставщиков сырья и материалов и надзор за ними;
- g) одобрение (*the approval*) производителей, выполняющих работы по контракту (аутсорсинговая деятельность), а также других поставщиков внешних (аутсорсинговых) работ и надзор за ними;
- h) определение условий хранения исходного сырья, материалов и продукции, а также мониторинг за соблюдением этих условий;
- i) хранения протоколов;
- j) мониторинг соблюдения требований к обеспечению качества лекарственных средств при их производстве/импорте;
- k) проверки, исследование (анализ) и отбор проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции;
- l) участие во внутренних проверках процессов производства, контроля качества продукции, системы управления качеством и содействия постоянному их улучшению (совершенствованию);
- m) обеспечение своевременного и эффективного процесса информирования руководства и привлечение его внимания к рассмотрению вопросов качества.

21. Производитель/импортер должен обеспечить обучение всего персонала, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства, хранения или контроля качества продукции (включая технический и обслуживающий персонал, сотрудников, которые осуществляют уборку), а также всего другого персонала, деятельность которого может повлиять на качество продукции.

22. Каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение по теории и практике правил GMP и фармацевтической системе качества в соответствии с закрепленными за ним обязанностями.

23. Производитель/импортер должен обеспечить непрерывное обучение персонала.

24. Обучение персонала должно осуществляться в соответствии с программами обучения, которые составляются производителем/импортером самостоятельно.

25. Каждая процедура обучения должна быть запротоколирована. Практическая эффективность обучения должна периодически оцениваться и документироваться.

26. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность (например, в классифицируемых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсибилизирующие вещества) должен пройти специальное обучение.

27. Посетителей или сотрудников, которые не прошли обучение, как правило, нельзя допускать в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то их необходимо заранее проинформировать (проинструктировать), в частности относительно гигиенических требований к персоналу и

использованию защитной одежды. За ними должен быть обеспечен тщательный контроль.

28. Должны быть составлены детальные программы по гигиене труда, включающие письменные процедуры (инструкции, методики или иные документы системы качества), касающиеся здоровья персонала, соблюдения правил гигиены и обращения с защитной одеждой. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и/или контроля качества, должен понимать эти процедуры и строго их соблюдать. Руководящий персонал должен содействовать развитию программ по гигиене труда, которые необходимо детально изучать при обучении персонала.

29. При устройстве на работу каждый сотрудник должен пройти медицинский осмотр.

Медицинские осмотры должны проводиться периодически, с учетом необходимости для работы (влияние состояния здоровья персонала на продукцию или выполняемые процедуры) или здоровья персонала.

30. Должны быть приняты меры, которые бы гарантировали, насколько это возможно, чтобы ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не был занят в производстве продукции.

У производителя/импортера должны быть письменно прописанные процедуры (инструкции, методики или иные документы системы качества), в соответствии с которыми обеспечивается информирование ответственных лиц о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции.

31. Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям.

32. Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, табачные изделия или личные лекарственные средства в зонах производства и зонах хранения продукции. Должны быть запрещены любые действия, нарушающие гигиенические требования внутри производственных зон или в любой другой зоне, если они могут негативно повлиять на продукцию.

33. Необходимо избегать прямого контакта между руками оператора (или иного персонала) и открытой продукцией и любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

34. Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

35. Требования к квалификации, процедурам обучения, гигиене, состоянию здоровья персонала должны учитывать любые специфические требования к производству особых групп продукции (например, стерильных лекарственных средств).

Статья 27. Требования к уполномоченному лицу (QP) производителя/импортера лекарственных средств

12. Владелец разрешения на производство/импорт лекарственных средств обязан иметь в своем распоряжении услуги, по крайней мере, одного уполномоченного лица (QP) для каждого производственного участка.

13. Уполномоченное лицо (QP) владельца разрешения на производство лекарственных средств должно быть аттестовано Агентством, и данные об этом должны быть внесены в реестр уполномоченных лиц (QP) в установленном законодательством Грузии порядке.

14. Уполномоченное лицо (QP) должно соответствовать следующим квалификационным требованиям:

с) иметь высшее образование не ниже магистра или приравненное к нему соответствующее образование по одной из следующих специальностей: фармация, химия, фармацевтическая химия и технология, биология;

переговорить серьезно, хотят оставить только фармацию, фарм химия и фармацевтическая технология. Магистр или приравненное к нему соответствующее образование специалиста.

Можно добавить:

Уполномоченное лицо, осуществляющее сертификацию биологических лекарственных средств и/или биологических действующих веществ, должно иметь высшее образование по специальности биология не ниже магистра или приравненное к нему соответствующее образование;

Уполномоченное лицо, осуществляющее сертификацию действующих веществ, получаемых химическим синтезом, должно иметь высшее образование по специальности химия не ниже магистра или приравненное к нему соответствующее образование;

Уполномоченное лицо, осуществляющее сертификацию только импортируемых лекарственных средств должно иметь высшее образование по специальности фармация не ниже магистра или приравненное к нему соответствующее образование;

d) обладать практическим опытом работы (не менее 2 лет) на одном или нескольких предприятиях, имеющих разрешение на производство лекарственных средств, в области контроля качества лекарственных средств и/или проведения испытаний и проверок, необходимых для обеспечения качества лекарственных средств.

15. Уполномоченное лицо (QP) обязано:

а) обеспечивать функционирование системы качества лекарственных средств при их производстве и/или импорте;

б) сертифицировать каждую серию лекарственного средства или действующего вещества, произведенного в Грузии, на соответствие требованиям законодательства и регистрационного досье;

с) сертифицировать каждую серию зарегистрированного лекарственного средства, которая ввозится (импортируется) в Грузию, на соответствие требованиям регистрационного досье после проведения контроля качества в порядке, установленном законодательством Грузии.

Сертификация серии лекарственного средства уполномоченным лицом (QP) – процедура подтверждения в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии, уполномоченным лицом (QP) того, что серия лекарственного средства произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и законодательства относительно производства, контроля качества и обеспечения качества лекарственных средств.

16. Обязанности уполномоченного лица (QP) могут быть переданы только другому уполномоченному лицу (QP). Распределение ответственности между уполномоченными лицами должно быть четко определено и прописано в документации производителя/импортера.

17. Уполномоченное лицо (QP) должно поддерживать свою компетентность посредством регулярного обучения.

18. Уполномоченное лицо (QP) должно иметь доступ ко всей документации, к протоколам, отчетам, досье серий и любым иным записям, имеющей отношение к производству/импорту, хранению, контролю качества, обеспечению качества производимой продукции или импортируемых лекарственных средств (в том числе к регистрационным досье, валидационной документации, контрактам и иным документам).

19. Владелец разрешения на производство лекарственных средств может заменить уполномоченное лицо (QP) только по согласованию с Агентством. Замена уполномоченного лица (QP) требует переоформления соответствующего приложения к разрешению в порядке, утвержденном разрешительными условиями.

20. В случае установления Агентством при проведении государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств фактов нарушения уполномоченным лицом (QP) своих

обязанностей, предусмотренных данной статьей данного Закона, Агентство может принять решение исключить его из реестра уполномоченных лиц (QP) в порядке, утвержденном постановлением Правительства Грузии.

Статья 28. Требования к владельцу разрешения на производство лекарственных средств в части импорта

1. При осуществлении импорта лекарственных средств владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта должен соответствовать данным Разрешительным условиям.

2. Ввоз на территорию Грузии фальсифицированных лекарственных средств, некачественных лекарственных средств, а также лекарственных средств с истекшим сроком годности запрещен.

Ввоз на территорию Грузии незарегистрированных лекарственных средств запрещен, за исключением случаев, предусмотренных законом Грузии «О лекарственных средствах».

3. Срок годности готовых лекарственных средств, зарегистрированных в Грузии, которые ввозятся на территорию Грузии, должен составлять не менее половины срока, определенного производителем, при условии, если годности готового лекарственного средства составляет менее одного года, или не менее как шесть месяцев при условии, если срок годности готового лекарственного средства составляет более одного года.

4. Владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта, осуществляющий импорт лекарственных средств, обязан ввозить лекарственные средства таким образом, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств.

5. Для осуществления деятельности по импорту лекарственных средств владелец разрешения на производство в части импорта обязан:

а) соблюдать принципы и правила надлежащего производства лекарственных средств (GMP);

б) соблюдать требования правил надлежащей дистрибуции лекарственных средств (GDP) при осуществлении дистрибуции импортируемых лекарственных средств;

с) соблюдать требования законодательства Грузии относительно качества лекарственных средств во время их импорта, транспортировки, хранения и реализации;

д) обеспечить наличие уполномоченного лица (уполномоченных лиц) (QP), которое является ответственным за выдачу разрешение на реализацию/отпуск импортируемого лекарственного средства;

е) иметь в наличии соответствующую материально-техническую базу, квалифицированный персонал, а также условия для обеспечения качества импортируемых лекарственных средств, которые должны соответствовать требованиям данных Разрешительных условий, а также нормативных документов по импорту, хранению, контролю качества, оптовой реализации импортируемых лекарственных средств.

6. Импорт каждого наименования лекарственного средства должен осуществляться импортером в соответствии с контрактом (договором) с производителем или поставщиком этого лекарственного средства. В контракте должно быть определено, как минимум, следующее:

а) ответственность за качество, безопасность и эффективность импортируемых лекарственных средств с учетом требований регистрационного досье, законодательства Грузии и данных Разрешительных условий;

б) взаимодействие уполномоченных лиц (QP) производителя и импортера при выдаче разрешения на выпуск серии лекарственного средства, в случае контракта между импортером и непосредственным производителем, или взаимодействие уполномоченного лица импортера (QP) и ответственного лица поставщика (RP) в случае контракта между импортером и поставщиком (который не является производителем). В случае импорта лекарственного средства по контракту с поставщиков (который не является производителем этого лекарственного средства) импортер должен наладить взаимодействие с уполномоченным лицом (QP) производителя этого лекарственного средства;

с) обязанности сторон относительно рассмотрения рекламаций, обращения с возвратами, а также отзывами из обращения лекарственных средств, включая вопросы утилизации (уничтожения) несоответствующей и отзываемой продукции;

д) мероприятия по предупреждению поставок по импорту некачественных, неправильно маркированных, фальсифицированных, незарегистрированных лекарственных средств, в том числе в отношении нерасфасованных лекарственных средств;

е) вопросы обеспечения надлежащих условий транспортировки, хранения архивных и контрольных образцов. А также другие вопросы обеспечения качества импортируемых лекарственных средств.

7. Импортер должен хранить документы, подтверждающие закупку, ввоз на территорию Грузии, хранение, транспортировку, реализацию, утилизацию импортированных лекарственных средств и предоставлять их в Агентство в случае необходимости (например, при отзыве лекарственных средств, при расследованиях, связанных с подозрением в фальсификации лекарственных средств).

8. Каждая поставка по импорту каждой серии лекарственного средства должна быть задокументирована в соответствии с письменной процедурой, утвержденной импортером, и содержать, как минимум, следующую информацию:

а) наименование лекарственного средства;

б) дату получения лекарственного средства;

- с) наименование поставщика и производителя лекарственного средства;
- д) номер серии лекарственного средства;
- е) общее количество и число полученных упаковочных единиц серии лекарственного средства.

9. У импортера должны быть письменные процедуры по внутренней маркировке, карантину и хранению импортируемых лекарственных средств и, если необходимо, других материалов.

10. Лекарственные средства, ввозимые на территорию Грузии, должны сопровождаться сертификатами качества на каждую серию, выданными производителем. Такие сертификаты качества могут выдаваться производителем как в бумажном, так и в электронном виде.

Импортёр должен хранить сертификаты качества производителя на серии импортируемых лекарственных средств в течение одного года после истечения срока годности серии лекарственного средства или в течение пяти лет с даты производства (в зависимости от того, какой срок дольше).

11. Владелец разрешения на производство лекарственных средств в части импорта обязан обеспечить проведение их контроля качества в соответствии с требованиями регистрационного досье и законодательства Грузии в сфере обращения лекарственных средств.

12. Импортёр должен обеспечить хранение достаточного количества контрольных образцов ввозимых лекарственных средств для проведения их испытаний в процессе хранения (при необходимости). Образцы необходимо хранить в потребительской упаковке.

13. Необходимо иметь письменные процедуры отбора образцов, которые устанавливают методологию отбора образцов, количество, которое необходимо отобрать, меры предосторожности, необходимые для того, чтобы избежать контаминации лекарственного средства или риска потери его качества.

14. При осуществлении импорта лекарственных средств импортёр обязан иметь спецификации (актуализированные версии) на каждое ввозимое лекарственное средство.

15. У импортера должны быть протоколы реализации импортированных лекарственных средств, которые необходимо формировать на электронных или бумажных носителях и хранить на каждую серию лекарственного средства с целью облегчения процедуры отзыва любой серии продукции, если в этом возникнет необходимость.

Статья 29. Специальные требования к производству отдельных групп лекарственных средств

1. Производство наиболее критичных с точки зрения безопасности для пациента лекарственных средств – стерильных лекарственных средств, биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств, а также лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы – должно осуществляться в соответствии с данными Разрешительными условиями

и правилами надлежащего производства лекарственных средств (GMP), а именно:

- a) производство стерильных лекарственных средств – в соответствии с требованиями приложения 1 правил GMP;
- b) производство биологических действующих веществ и биологических лекарственных средств – в соответствии с требованиями приложения 2 правил GMP;
- c) производство лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы – в соответствии с приложением 14 правил GMP.

2. Стерильность лекарственных средств, подлежащих конечной стерилизации (стерилизации в герметичной укупоренных контейнерах / первичных упаковках), должна быть обеспечена с помощью следующих мероприятий:

- a) соответствующая разработка лекарственного средства,
- b) знание микробиологических характеристик исходного сырья и вспомогательных материалов (например, газов и смазок), а также, по возможности, их контроль;
- c) контроль контаминации в процессе производства с целью предупреждения попадания микроорганизмов в лекарственное средство и их размножения. Это обычно достигается посредством очистки и санитарной обработки поверхностей, контактирующих с продукцией, предупреждением контаминации из воздуха посредством проведения соответствующих работ в чистых помещениях, контроля ограничения времени ведения процесса и, в соответствующих случаях, стадий надлежащей фильтрации;
- d) предупреждение путаницы между потоками стерильной и нестерильной продукции;
- e) сохранение целостности контейнеров со стерильной продукцией;
- f) процесс стерилизации (с достижением требуемой надежности стерилизации);
- g) система качества в целом, включающая систему обеспечения стерильности, например, контроль изменений, обучение персонала, письменные методики, контроль при выпуске, плановое профилактическое техническое обслуживание оборудования и технических систем, анализ несоответствий, предупреждение ошибок, допускаемых персоналом, валидация, калибровка и другие мероприятия.

Статья 30. Специальные требования к производству исследуемых лекарственных средств

56. Разрешение на производство исследуемых лекарственных средств не требуется для подготовки исследуемых лекарственных средств к применению перед использованием, если такая подготовка осуществляется в медицинских учреждениях лицами, которые имеют полномочия осуществлять такие процедуры, а также, если исследуемые лекарственные средства предназначены исключительно для использования в этих учреждениях.

К подготовке исследуемого лекарственного средства к применению перед использованием относится:

a) растворение или диспергирование исследуемого лекарственного средства для введения субъекту клинического испытания; или

b) разведение или смешивание исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(средств) с другим веществом (веществами), которое применяют как носитель с целью введения.

Смешивание нескольких ингредиентов вместе, включая действующее вещество, с целью получения исследуемого лекарственного средства не является подготовкой к применению перед использованием.

Процесс подготовки к применению исследуемых лекарственных средств перед использованием следует проводить насколько возможно непосредственно перед введением.

Такой процесс должен быть определен в заявке на проведение клинических испытаний / досье исследуемого лекарственного средства и в протоколе клинического испытания или в другом соответствующем документе, сопровождающем клиническое испытание.

57. Исследуемые лекарственные средства должны быть произведены в соответствии с принципами и правилами надлежащего производства лекарственных средств (GMP), в том числе для того, чтобы обеспечить постоянство от серии к серии того же самого исследуемого лекарственного средства, используемого в одном или в разных клинических испытаниях, а также для адекватного документирования и обоснования изменений в ходе разработки исследуемого лекарственного средства.

58. Система управления качеством производителя должны охватывать процедуры, связанные с производством, хранением, контролем качества и обращением с исследуемым лекарственным средством.

59. В отношении исследуемого лекарственного средства допустимо, что: знания относительно силы действия, токсичности, алергизирующее действие исследуемого лекарственного средства могут быть неполными;

может отсутствовать валидация процесса;

спецификации на исследуемое лекарственное средство и инструкции по производству могут быть изменены в процессе разработки. При этом следует обеспечить полный контроль и прослеживаемость изменений;

60. Весь персонал, деятельность которого связана с исследуемыми лекарственными средствами, должен пройти соответствующее обучение в отношении требований, специфических для исследуемых лекарственных средств.

Для каждой серии производимого исследуемого лекарственного средства должны быть определены лица, которые отвечают за производство и за контроль качества исследуемого лекарственного средства.

61. Уполномоченное лицо (QP), дающее разрешение на отпуск (с целью использования для проведения клинических испытаний) исследуемых лекарственных средств должно иметь глубокие знания по фармацевтической разработке и процессам клинических испытаний.

62. Конструкция оборудования и помещений, методы испытаний и приемлемые пределы, которые применяют после очистки, должны учитывать, что сила действия, токсичность, алергизирующее действие исследуемого лекарственного средства могут быть неполными. В связи с этим производство исследуемых лекарственных средств должно быть организовано по принципу кампаний (если это применимо), а также следует учитывать растворимость исследуемого лекарственного средства при определении методики очистки.

63. Спецификации на исходное сырье, материалы первичной упаковки, промежуточную продукцию, нерасфасованные и готовые лекарственные средства, а также производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько исчерпывающими, насколько это позволяет текущий уровень знаний. Их следует периодически оценивать в ходе разработки и при необходимости актуализировать. В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, современная технология, нормативные и фармакопейные требования. Новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживание. Любые изменения, которые могут иметь последствия для качества исследуемого лекарственного средства, в частности, для стабильности и биоэквивалентности, следует вносить в соответствии с письменной методикой.

Следует протоколировать причины внесения изменений; должны быть исследованы и задокументированы последствия изменения в отношении качества исследуемого лекарственного средства и любых текущих клинических испытаний.

64. Заказ производителю на изготовление должен содержать требование на изготовление и/или упаковку определенного количества единиц исследуемого лекарственного средства, и/или его транспортировки. Такой заказ производителю имеет право сделать только спонсор или лицо, действующее от его имени. Заказ должен быть изложен в письменном виде (на бумажном носителе или в электронной форме) и сформулирован таким образом, чтобы избежать разночтения. В заказе должны быть ссылки на досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство и на соответствующий протокол клинического испытания.

65. Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство необходимо постоянно актуализировать в соответствии с ходом процесса разработки лекарственного средства, обеспечивая соответствующую прослеживаемость предыдущих версий. Досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство должны содержать такие документы (или ссылки на них):

- a) спецификации и аналитические методики на исходное сырье, упаковочные материалы, промежуточную продукцию, нерасфасованные лекарственные средства и готовые исследуемые лекарственные средства;
- b) способы производства;
- c) испытания в процессе производства и методы;
- d) утвержденная копия этикетки;

- е) соответствующие протоколы клинических испытаний и коды рандомизации, если необходимо;
- ф) соответствующие технические соглашения с заказчиками, если необходимо;
- г) данные по стабильности;
- h) условия хранения и транспортировки.

Приведенный перечень не устанавливает ограничения и не является исчерпывающим. Содержание досье спецификация на исследуемое лекарственное средство может варьировать в зависимости от лекарственного средства и стадии его разработки. Информация должна составлять основу для оценки соответствия с целью сертификации и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии, осуществляемые уполномоченным лицом (QP), эта информация должна быть для него доступной. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные уполномоченные лица (QP); приемлемо вести отдельные досье для каждого участка, в которых содержится ограниченная информация, имеющая отношение к деятельности на соответствующих участках.

66. Информацию, содержащуюся в досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство, следует использовать для создания письменных инструкций по изготовлению (технологическая инструкция), упаковке (инструкция по упаковке), проведению контроля качества, условиям хранения и транспортировки исследуемого лекарственного средства. При этом следует учитывать следующее:

для каждой производственной операции технологического процесса или поставки должны быть четкие и достаточные письменные инструкции и письменные протоколы. Если операция не является повторяемой, при отсутствии необходимости производственную рецептуру и технологические инструкции допустимо не составлять. Для подготовки окончательной версии документов, которые будут использоваться при рутинном производстве после получения торговой лицензии на лекарственное средство, особое значение имеют протоколы;

исследуемые лекарственные средства, как правило, упаковывают индивидуальным способом для каждого субъекта клинического испытания. Количество единиц исследуемых лекарственных средств, которая подлежит упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и количества архивных образцов, которые следует сохранять. Необходимо составить балансы, с целью гарантии, что на каждой стадии процесса было посчитано правильное количество каждой серии каждого необходимого исследуемого лекарственного средства;

протоколы производства серии исследуемого лекарственного средства должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности производственных операций. Эти протоколы должны содержать все замечания, которые касаются производства и контролей и обоснования использованных процедур или внесенных изменений,

которые расширяют существующие знания об исследуемом лекарственном средстве и позволяют усовершенствовать производственные операции.

67. На этапе разработки следует установить критические параметры и точки контроля в процессе производства, используемые для контроля процесса производства. Временные параметры технологического процесса и точки контроля в процессе производства устанавливаются на основании приобретенного опыта, в том числе полученного из предыдущих работ по разработке. Ключевой персонал должен уделять особое внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании опыта, приобретенного при изготовлении. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованными, учитывая имеющиеся знания.

68. Помещения и оборудование, используемые для производства исследуемых лекарственных средств, должны быть квалифицированными.

В случае стерильных исследуемых лекарственных средств валидацию процессов стерилизации следует осуществлять по тем же стандартам, что и для зарегистрированных лекарственных средств. Если необходимо, для гарантии безопасности исследуемых лекарственных средств, получаемых с помощью биотехнологии, необходимо доказать инактивацию/удаление вирусов и/или других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами.

69. Если исследуемое лекарственное средство модифицируют (по отношению к референтному лекарственному средству), необходимо иметь в распоряжении сведения (например, о стабильности, сравнительной растворимости, биодоступности и т.д.), которые доказывают, что такие изменения не повлияют в значительной мере на характеристики качества исследуемого лекарственного средства.

Дата окончания срока годности исследуемого лекарственного средства, указанная на оригинальной упаковке, может не подходить для этого лекарственного средства, если оно было перепаковано в другой контейнер, который может не обеспечивать эквивалентную защиту или может быть несовместим с лекарственным средством. Поэтому спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой следует использовать такое лекарственное средство; при этом следует учитывать природу этого лекарственного средства, характеристики контейнера и условия, в которых будет храниться данное лекарственное средство. Эту дату следует обосновать; она должна быть не больше, чем дата окончания срока годности, указанная на начальной упаковке. Дата окончания срока годности должна согласовываться с длительностью клинического испытания.

70. Если исследуемое лекарственное средство кодируют, должна быть система, которая обеспечивает достижение и сохранение кодировки, но при необходимости позволяет идентифицировать закодированные («слепые») исследуемые лекарственные средства, в том числе номера серий, до операции по кодированию. Следует обеспечить возможность быстрой идентификации лекарственного средства в случаях острой необходимости.

Необходимо иметь письменно прописанные процедуры, в которых описаны: создание, защита, распределение, обработка и сохранение любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых лекарственных средств, а также механизмы раскодирования. Соответствующие протоколы необходимо сохранять.

В досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство должны быть предусмотрены мероприятия по предупреждению неумышленного раскодирования вследствие разницы во внешнем виде разных серий упаковочных материалов.

71. Упаковка и маркировка исследуемых лекарственных средств являются более сложными процессом с большим риском сложно выявляемых ошибок, по сравнению с процессами упаковки и маркировки зарегистрированных лекарственных средства, особенно когда используются «слепые» препараты с подобным внешним видом. В связи с этим необходимо учитывать следующее:

должны быть предприняты меры для сведения к минимуму риска перепутывания лекарственных средств путем выполнения соответствующих процедур и/или применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала во время упаковки исследуемых лекарственных средств на участках упаковки, на которых возможна одновременная упаковка разных лекарственных средств на одной упаковочной линии;

должны быть разработаны мероприятия по контролю неправильной маркировки, такие как составление баланса этикеток, очистки линии, контроль в процессе производства, выполняемые персоналом, который прошел соответствующее обучение;

упаковка должна обеспечить условия, чтобы исследуемое лекарственное средство оставалось в надлежащем состоянии во время транспортировки и хранения в промежуточных пунктах назначения. Должно быть заметным любое вмешательство или открытие вторичной упаковки во время транспортирования.

72. Маркировка исследуемых лекарственных средств должна быть такой, чтобы обеспечить защиту субъекта клинического испытания, давать возможность идентифицировать лекарственное средство и испытание, а также способствовать правильному применению исследуемого лекарственного средства. На этикетке должна быть следующая информация (если не обосновано ее отсутствие, например, применением централизованной электронной системы рандомизации):

1) название (имя), адрес и номер телефона спонсора, учреждения, участвующего в клиническом испытании или исследователя/ответственного исследователя (основное контактное лицо для информирования относительно исследуемого лекарственного средства, клинического испытания и срочного раскодирования). Адрес и номер телефона исследователя/ответственного исследователя может не содержаться на этикетке, если субъекту клинического испытания предоставлены аннотация-вкладыш или карточка, где указаны эти данные, и инструкции субъекту клинического испытания все время держать их при себе;

m) лекарственная форма, путь введения, количество дозированных единиц и, в случае открытых испытаний, название/идентификатор, а также сила действия;

n) номер серии и/или код для идентификации содержимого упаковки;

o) номер (код) клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, учреждения, участвующего в клиническом испытании, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

p) идентификационный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита;

q) фамилия и имя исследователя, если оно не указано в соответствии с пунктами a) или d);

r) аннотация-вкладыш (может быть сделана ссылка на другой пояснительный документ, предназначенный для субъекта клинического испытания или лица, которое вводит лекарственное средство);

s) надпись: «Только для клинических испытаний» или аналогичная формулировка;

t) условия хранения;

u) период использования с указанием месяца и года и таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственное средство, срок годности или дата повторного контроля);

v) надпись: «Хранить в недоступном для детей месте», за исключением случаев, когда исследуемое лекарственное средство субъекты клинических испытаний не берут домой.

Данные, указанные в пунктах a) – k) части 17 данной статьи, должны быть приведены на официальном языке (языках) страны, где будет применяться исследуемое лекарственное средство. Данные, приведенные в части 21 данной статьи, должны находиться как на первичной упаковке, так и на вторичной упаковке, кроме первичных упаковок в случаях, описанных в частях 18 и 19 данной статьи. Также может содержаться информация на других языках.

73. Лекарственное средство, в первичной упаковке вместе с вторичной упаковкой, которые следует оставлять вместе, на вторичной упаковке которого содержатся данные, приведенные в части 17 данной статьи, на этикетке первичной упаковки или любого закупоривающего дозирующего устройства, скрывающего первичную упаковку, необходимо указать следующую информацию:

f) название (имя) спонсора, учреждения, участвующего в клиническом испытании, или исследователя;

g) лекарственная форма, путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения), количество дозированных единиц и, в случае открытых испытаний, название/идентификатор, а также сила действия;

h) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

i) номер (код) клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, учреждение, участвующее в клиническом испытании, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

j) идентификационный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита.

74. Если первичной упаковкой является блистер или первичная упаковка имеет малый размер (например, ампулы), на которую не могут быть размещены данные, приведенные в части 17 данной статьи, должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей все эти данные. При этом на первичной упаковке должны быть указаны:

f) название (имя) спонсора, учреждения, участвующего в клиническом испытании, или исследователя;

g) путь введения (можно не указывать для твердых лекарственных форм для орального применения) и в случае открытых испытаний название/идентификатор, а также сила действия;

h) номер серии и/или код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

i) номер (код) клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, учреждение, участвующее в клиническом испытании, исследователя и спонсора, если все это не указано в другом месте;

j) идентификационный номер субъекта клинического испытания и, при необходимости, номер визита.

75. Для пояснения информации, указанной в частях 17, 18, 19 данной статьи, могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережение и/или инструкции по обращению с лекарственным средством.

76. На оригинальную упаковку дополнительно должна быть нанесена маркировка, содержащая следующую информацию:

a) название (имя) спонсора, учреждения, участвующего в клиническом испытании, или исследователя;

b) номер (код) испытания, позволяющий идентифицировать учреждение, участвующее в клиническом испытании, исследователя и субъекта клинического испытания.

Данные должны быть нанесены таким образом, чтобы не закрыть оригинальную этикетку.

Данные, указанные в данной части данной статьи наносятся в случаях, когда:

нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

во время клинического испытания используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные согласно законодательства Грузии;

в клиническом испытании принимают участие субъекты клинического испытания с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, указанным в аннотации-вкладыше, утвержденном при регистрации.

77. Если необходимо изменить дату использования исследуемого лекарственного средства, следует нанести дополнительную этикетку на исследуемое лекарственное средство. Эта дополнительная этикетка должна содержать новую дату, до которой следует использовать лекарственное средство, а также повторять номер серии. Ее можно наклеивать сверху на старую дату использования, но не на исходный номер серии, что связано с контролем качества. Эту операцию можно осуществлять на производственном участке, имеющем разрешение на производство лекарственных средств. Если обосновано, это может осуществляться в учреждении, участвующем в клиническом испытании, в соответствии с требованиями законодательства Грузии. Операцию следует проводить в соответствии с принципами GMP, в соответствии со специальными письменными процедурами и, при необходимости, по контракту. Дополнительное этикетирование следует документировать в документах клинического испытания и в протоколах серии.

78. В связи с тем, что процессы производства исследуемых лекарственных средств могут быть не стандартизированы или не в полной мере валидированы, испытания по контролю качества приобретают большее значение для гарантии того, что каждая серия отвечает своей спецификации.

Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство и согласно информации, предоставленной спонсором Агентству при получении разрешения на проведение клинического испытания. Следует проводить и протоколировать проверку эффективности кодирования исследуемого лекарственного средства.

79. Должны храниться контрольные образцы и архивные образцы:

а) контрольный образец – образец из серии исходного сырья, упаковочного материала, лекарственного средства в первичной упаковке или готового лекарственного средства, которые сохраняют для проведения испытания в случае возникновения такой необходимости. Если позволяет стабильность, следует хранить контрольные образцы с критических промежуточных стадий производства (например, для которых необходимы аналитические испытания и выдача разрешения на дальнейшее использование) или образцы промежуточной продукции, которые транспортируют вне сферы контроля производителя;

б) архивный образец – образец упакованной единицы из серии готового лекарственного средства для каждого упаковочного цикла/периода клинических испытаний. Его хранят с целью идентификации (например, если возникнет необходимость предъявления упаковки, маркировки, аннотации-вкладыша, номера серии, даты окончания срока годности).

Во случаях, когда контрольные и архивные образцы представлены как полностью упакованные единицы, их можно рассматривать как взаимозаменяемые. Контрольные и архивные образцы исследуемого лекарственного средства, в том числе закодированного исследуемого лекарственного средства, следует хранить, как минимум, два года после завершения или официального прекращения последнего клинического

испытания, при проведении которого была использована эта серия, в зависимости от того, какой период длиннее.

Следует уделить внимание хранению архивных образцов до тех пор, пока не будет составлен отчет о клинических испытаниях, чтобы обеспечить возможность подтверждения идентичности исследуемого лекарственного средства при расследовании в случае противоречивых результатов клинических испытаний.

80. Место хранения контрольных и архивных образцов должно быть определено в контракте между спонсором и производителем(ями). К контрольным и архивным образцам, при необходимости, должна быть обеспечена возможность своевременного доступа со стороны Агентства.

Контрольные образцы исследуемого лекарственного средства следует хранить в Грузии. В исключительных случаях такие образцы могут сохраняться у производителя, которые находится не в Грузии, при условии, что это обосновано и задокументировано в контракте между спонсором, импортером в Грузии и производителем и согласовано с Агентством. Контрольных образцов должно быть достаточное количества, как минимум, для двух полных испытаний серии согласно спецификации на исследуемое лекарственное средство, представленное для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Для архивных образцов является приемлемым сохранение информации относительно окончательно упакованных единиц в виде письменных или электронных протоколов, если такие протоколы содержат достаточную информацию.

81. Исследуемые лекарственные средства не могут быть отпущены (с целью использования для проведения клинических испытаний) без разрешения уполномоченного лица (QP). Разрешение на выпуск исследуемых лекарственных средств (с целью проведения клинических испытаний) дается уполномоченным лицом (QP) с учетом требований правил надлежащего производства (GMP).

82. Перед выдачей разрешения на выпуск каждой серии исследуемого лекарственного средства для ее сертификации должна быть проведена оценка:

b) протоколов серии, в том числе протоколы контроля качества, протоколы контроля в процессе производства и иных протоколов, свидетельствующих о соответствии исследуемого лекарственного средства досье спецификаций на исследуемое лекарственное средство, заказу, протоколу и коду рандомизации. Эти протоколы должны содержать все отклонения или запланированные изменения, а также любые последующие дополнительные проверки или испытания; они должны быть полными и согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с системой качества производителя;

- c) условий производства;
- d) валидационного статуса технических средств, процессов и методов;
- e) окончательной упаковки;
- f) результатов любых анализов или испытаний;
- g) отчетов о стабильности;
- h) источников поставки, условий хранения и транспортировки;

- i) отчетов об аудитах системы качества производителя;
- j) всех других факторов, которые уполномоченное лицо (QR) считает значимыми для качества серии исследуемого лекарственного средства.

83. Исследуемые лекарственные средства должны оставаться под контролем спонсора. Спонсор должен гарантировать, что вся подробная информация, изложенная в заявке на проведение клинического испытания и информация, рассмотренная уполномоченным лицом (QR), соответствует той информации, на основании которой Агентством выдано разрешение на проведение клинических испытаний. Должно быть соответствующее соглашение между спонсором и производителем о соблюдении этого требования.

84. Транспортировку исследуемых лекарственных средств следует осуществлять согласно инструкций (письменно прописанных процедур), предоставленных в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

85. Следует хранить подробный перечень поставок, составленный производителем. Особое внимание следует уделять идентификации адресата (получателя).

86. Передачу исследуемых лекарственных средств из одного места проведения клинических испытаний в другое следует проводить только в исключительных случаях. Такие передачи должны осуществляться в соответствии с письменными процедурами. Необходимо проверить историю исследуемого лекарственного средства за тот период, когда оно находилось вне контроля производителя (например, с помощью отчетов мониторов клинического испытания или протоколов регистрации условий хранения на предыдущем месте проведения клинических исследований). Такая проверка должна быть частью оценки пригодности исследуемого лекарственного средства для передачи; к ней необходимо привлекать уполномоченное лицо (QR). Исследуемое лекарственное средство следует вернуть производителю для перемаркировки, если необходимо, и для сертификации уполномоченным лицом (QR). Следует хранить протоколы и обеспечивать полную прослеживаемость.

87. В случае поступления рекламации, связанной с качеством исследуемого лекарственного средства должно быть проведено расследование, результаты и выводы по которому должны быть обсуждены между производителем и спонсором (если это не одно и то же лицо). К этому следует привлекать уполномоченное лицо (QR) и тех сотрудников, которые отвечают за соответствующее клиническое испытание, чтобы оценить любое потенциальное влияние на испытание, разработку исследуемого лекарственного средства и субъектов клинического испытания.

88. Процедуры возвратов исследуемых лекарственных средств и протоколирование этого возврата должны быть согласованы спонсором и производителем (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор должны понимать свои обязанности в отношении процедуры возврата. Спонсор должен обеспечить, чтобы поставщик любого референтного лекарственного средства или других лекарственных средств, используемых в клиническом

испытании, имел систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любой поставки лекарственного средства.

Возвращенные исследуемые лекарственные средства должны быть четко идентифицированы; их следует хранить в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо сохранять протоколы возвратов с описаниями возвращенных исследуемых лекарственных средств.

89. Спонсор является ответственным за уничтожение (утилизацию) неиспользованных и/или возвращенных исследуемых лекарственных средств, поэтому исследуемые лекарственные средства не могут быть уничтожены без предварительной письменной санкции спонсора.

Для каждого производственного участка и каждого периода испытания спонсор или лицо, действующее от его имени, должны протоколировать, составлять баланс движения исследуемого лекарственного средства и контролировать количество исследуемых лекарственных средств, которые поставлены, использованы и возвращены. Уничтожение неиспользованных исследуемых лекарственных средств, предназначенных для данного клинического испытания либо данного периода клинического испытания в каждом учреждении, участвующем в клиническом испытании, следует осуществлять только после того, как будут исследованы и удовлетворительно объяснены любые расхождения и будет составлен баланс. Протоколирование операций уничтожения необходимо вести таким образом, чтобы за все операции можно было отчитаться. Протоколы следует хранить у спонсора.

Если имеет место уничтожение исследуемых лекарственных средств, спонсору должно быть предоставлено акт об уничтожении с обязательным указанием даты уничтожения. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания) и действительное количество уничтоженных исследуемых лекарственных средств.

Приложение 1
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу разрешения

Соискатель:

(полное наименование юридического лица /
фамилия и имя индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель соискателя:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица)

(документ, удостоверяющий личность и данные этого документа)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес фактической деятельности – адрес места осуществления деятельности, места нахождения
производственного участка производителя и/или склада импортера)

Руководитель производителя/импортера
(если это не одно лицо с руководителем соискателя):

(фамилия, имя, отчество руководителя производителя / импортера)

(личный номер)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического
лица/индивидуального предпринимателя _____

Сайт соискателя: _____

Способы оперативной связи:

Телефон для срочных контактов _____

(указать круглосуточно работающие телефоны)

Другие средства срочной связи _____

(указать способы срочной связи)

Прошу выдать разрешение на осуществление деятельности по производству лекарственных средств с правом осуществления следующей деятельности:

Деятельность	ДА или НЕТ
Производство готовых лекарственных средств по полному технологическому циклу	
Производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	
Упаковка закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
Производство исследуемых лекарственных средств	
Производство действующих веществ	
Производство лекарственных средств в части импорта	
Производства лекарственных средств в части переупаковки и/или перемаркировки импортируемых готовых лекарственных средств (без вскрытия первичной упаковки)	

указать: ДА
или НЕТ

Перечень лекарственных форм и групп лекарственных средств (в том числе исследуемых лекарственных средств), действующих веществ, производство и/или импорт которых планируется или осуществляется, а также информация о видах деятельности, связанных с производством лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, действующих веществ и производство в части импорта лекарственных средств, которые намерен осуществлять соискатель, приведены в приложении.

При осуществлении деятельности по производству/импорту лекарственных средств намерен осуществлять:

производство/импорт лекарственных средств, подлежащих специальному контролю в части:	производство по полному технологическому циклу	
	производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	
	упаковку закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
	производство в части импорта	
	производство в части переупаковки и/или перемаркировки импортируемых готовых лекарственных средств (без вскрытия первичной упаковки)	
	производство исследуемых лекарственных средств, подлежащих специальному контролю	
производство действующих веществ, являющихся наркотическими средствами или психотропными веществами (подлежащими специальному контролю)		
производство/импорт радиофармацевтических лекарственных средств	производство по полному технологическому циклу	
	производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	
	упаковку закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
	производство в части импорта	
	производство исследуемых радиофармацевтических лекарственных средств	
производство/импорт гомеопатических лекарственных средств	производство по полному технологическому циклу	
	производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	

	упаковку закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
	производство в части импорта	
	производство исследуемых гомеопатических лекарственных средств	
производство лекарственных средств, содержащих бета-лактамы антибиотики	производство по полному технологическому циклу	
	производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	
	упаковку закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
	производство в части импорта	
	производство исследуемых гомеопатических лекарственных средств, содержащих бета-лактамы антибиотики	

указать: ДА
или НЕТ

На момент подачи Заявки:

являюсь владельцем разрешения на розничную реализацию лекарственных средств	
являюсь владельцем разрешения на оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств	
являюсь владельцем разрешения на производство лекарственных средств	

указать: ДА
или НЕТ

К данной заявке прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

С порядком получения разрешения на производство/импорт лекарственных средств ознакомлен.

Разрешительным условиям осуществления деятельности по производству лекарственных средств соответствую и обязуюсь их выполнять.

Должность

Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя

« ____ » _____ 20 ____ г.

подпись

М.П.

(для юридического лица)

Отметка о принятии заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку	
« ____ » _____ 20 ____ г.			
		(фамилия, инициалы)	(подпись)

Приложение 2
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

Приложение № 1 к заявке на получение
разрешения на производство лекарственных
средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

Содержание досье производственного участка

1. Общая информация о производителе/импортере

1.1. Контактная информация о производителе/импортере:

a) привести полное название и юридический адрес производителя/импортера:

b) привести название и почтовый адрес производственного участка, на который составлено данное досье;

c) привести контактную информацию производителя/импортера, включая телефоны, которые работают круглосуточно, а так же персонал, с которым следует контактировать в случае необходимости (при выявлении некачественной продукции или в случае отзыва продукции);

d) привести идентификационный номер производственного участка, например GPS (Global Positioning System – глобальная система навигации и определения места нахождения), номер D-U-N-S (Data Universal Numbering System — данные универсальной номерной системы) – уникальный идентификационный номер, присвоенный Dun & Bradstreet, или номер другой системы определения географического места нахождения.

1.2. Информация о разрешении на производство лекарственных средств и деятельности в рамках разрешения на производство лекарственных средств (в том числе на производство в части импорта лекарственных средств).

a) предоставить в виде приложения к данному досье копию разрешения на производство лекарственных средств и дать ссылку на ведомственный реестр разрешений на производство лекарственных средств, который ведется Агентством (при наличии разрешения);

b) привести краткое описание деятельности по производству/импорту, экспорту, дистрибуции, иной деятельности, связанной с обращением лекарственных средств, на которую выданы разрешения, сертификаты или иные разрешительные документы компетентными органами других стран;

c) привести в виде приложения к данному досье перечень видов продукции, которые производятся/импортируются;

d) предоставить информацию о проверках (инспекциях) производственного участка, проведенных за последние 5 лет, с обозначением дат, стран, чьи компетентные органы проводили проверку (инспекцию). К информации приложить копию (копии) сертификата GMP.

1.3. Информация о любой другой деятельности на производственном участке:

привести описание деятельности на производственном участке, которая не связана с производством/импортом и последующей реализацией лекарственных средств.

2. Система управления качеством:

2.1. Система управления качеством производителя/импортера:

a) привести краткое описание системы управления качеством;
b) привести информацию об ответственности за функционирование и поддержание системы качества, включая информацию об участии высшего руководства производителя/импортера в системе качества;

c) привести информацию о деятельности, в части которой производственный участок сертифицирован на соответствие требованиям GMP (или такая сертификация предполагается)

2.2. Процедура выдачи разрешения на реализацию готовой продукции:

a) привести детальное описание требований к уполномоченному лицу (уполномоченным лицам) (QP), осуществляющему сертификацию серии продукции;

b) описать процедуру сертификации серии продукции;

c) привести описание роли уполномоченного лица (QP) в процедурах карантина и выпуске продукции, а также в оценке соответствия производимой/импортируемой продукции требованиям регистрационного досье;

d) привести информацию о соглашении или о распределении обязанностей между уполномоченными лицами (QP) (если в процессе сертификации серии взаимодействует несколько уполномоченных лиц (QP));

e) привести краткую информацию о применении при производстве продукции процессно-аналитической технологии или выпуска по параметрам.

2.3. Управление поставками и организациями, выполняющими работы по контракту;

a) привести краткое описание цепочки поставок и программ внешнего аудита;

b) привести краткое описание системы квалификации производителей и поставщиков действующих веществ;

c) описать кратко мероприятия по обеспечению безопасности продукции в отношении губчатой энцефалопатии (TSE — Transmitting animal spongiform encephalopathy);

d) описать кратко мероприятия, которые принимаются при подозрении или выявлении фальсифицированной продукции (в том числе нерасфасованных лекарственных средств, действующих и вспомогательных веществ);

е) привести информацию об использовании сторонней научной, аналитической или иной технической помощи в отношении производства/импорта и контроля качества

ф) привести в виде приложения к данному досье перечень контрактных производителей и лабораторий, включая их адреса, контактную информацию о них, цепочки поставок для деятельности по контрактному производству;

г) привести краткое описание распределения ответственности между заказчиком и исполнителем в отношении соблюдения требований регистрационного досье, если это не описано в п.2.2.

2.4. Система управления рисками:

а) привести краткое описание применяемой системы риск-менеджмента (Quality Risk Management);

б) привести информацию о сфере применения и направленности системы риск-менеджмента, включая краткое описание любой деятельности по управлению рисками, которая осуществляется на корпоративном уровне, на уровне данного производственного участка производителя/фармацевтического склада импортера, а так же при оценке поставок (поставщиков).

2.5. Обзоры качества продукции:

привести краткое описание применяемой методологии обзоров по качеству

3. Персонал

а) привести описание организационной схемы с обозначением структурных подразделений, должностей персонала, участвующих в управлении качеством, производстве, контроле качества, включая ключевой персонал, в том числе уполномоченное лицо (уполномоченных лиц) (QP) (организационную схему привести в виде приложения к данному досье);

б) привести информацию о количестве сотрудников, которые заняты в управлении качеством, производстве, контроле качества, хранении и дистрибуции.

4. Помещения и оборудование

4.1. Помещения

Краткое описание предприятия (производственного участка)

а) привести краткое описание всего предприятия – размер, основные сооружения. Информацию об использовании одних или разных сооружений для размещения участков, производящих продукцию для разных рынков (например, для внутреннего рынка, на экспорт в страны-члены ЕС. в другие страны), если такое применяется

б) привести краткое описание производственного участка (на который составлено данное досье);

с) привести в приложении к данному досье соответствующую схему (схемы) зон производственного участка с экспликацией помещений (в том числе с обозначением предназначенности помещений) обозначением классификации помещений, перепадами давления (направлениями потока воздуха), направлениями основных потоков сырья и персонала;

d) привести в виде приложения к данному досье схему (схемы) помещений зон хранения (складов) с экспликацией помещений, в том числе с обозначением зон для хранения и обработки токсичных, сенсибилизирующих и небезопасных веществ, при наличии таковых);

e) привести краткое описание специальных условий хранения и их обеспечения в зонах хранения (складах).

4.1.1. Краткое описание системы обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC):

описать принципы в отношении обеспечения производственных участков надлежащим воздухом (прежде всего в отношении классифицируемых зон), требования к воздуху (в том числе параметры микроклимата), привести информацию о применении, принципах и уровне рециркуляции воздуха и другую информацию, критически важную для описания и понимания систем HVAC.

4.1.2. Краткое описание системы обеспечения водой фармацевтического качества:

привести информацию о видах воды фармацевтического качества, которые применяются при производстве продукции и характеристики ее качества;

привести в приложении к данному досье соответствующую схему (схемы) систем воды фармацевтического качества.

4.1.3. Краткое описание других технических систем:

привести краткое описание технических систем (кроме систем воздуха и систем воды фармацевтического качества), которые критически важны и применяются в производстве продукции на участке (например, система чистого пара, система сжатого воздуха, система азота и другие).

4.2. Оборудование

4.2.1. Перечень основного производственного оборудования и оборудования лабораторий контроля качества:

привести в приложении к данному досье перечень основного производственного оборудования и основного оборудования лабораторий контроля качества.

4.2.2. Описание системы очисток и санитарной обработки:

привести краткое описание методов очистки и санитарной обработки поверхностей, которые контактируют с продукцией (в т.ч. информация относительно применения ручной очистки, СІР-очистки и др.).

4.2.3. Критические компьютеризированные системы:

привести описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения производства и обеспечения качества продукции при ее производстве (в том числе при производстве и в части импорта).

5. Документация

a) привести общее описание системы подлежащей документации;

b) в случае, если документация и протоколы (в том числе данные в отношении фармаконадзора, при наличии таковых) хранятся за пределами места

нахождения описываемого производственного участка производителя, привести: перечень видов таких документов, адреса по которым они хранятся, приблизительное время для получения этих документов из архива, находящегося за пределами производственного участка производителя (фармацевтического склада импортера).

6. Технологический процесс

6.1. Виды продукции

а) привести по тексту или в виде приложения к данному досье перечень лекарственных форм и лекарственных средств, которые производятся на участке (или импортируются), в том числе исследуемых лекарственных средств, а так же общие схемы процессов производства каждой лекарственной формы. В отношении исследуемых лекарственных средств – привести также информацию об отличии подходов к их производству по сравнению с серийно выпускаемыми коммерческими продуктами (производственные зоны, персонал и другая критически важная информация);

б) привести краткое описание специфики работы с токсичными, сенсibiliзирующими и небезопасными продуктами;

с) дать информацию о видах продукции, которая производится с использованием «закрытых схем», специально предназначенных технических систем, осуществлении производства на основе принципа кампаний (при применении таковых);

д) привести информацию о применении процессно-аналитической технологии и связанных с ней компьютеризированных систем (при использовании).

6.2. Валидация процессов

а) дать краткое описание общей политики в отношении валидации процессов;

б) описать политику в отношении повторной обработки и переработки.

6.3. Управление сырьем, материалами и продукцией и складское хранение

а) привести краткую информацию о мероприятиях по обращению с сырьем (*действующие вещества и вспомогательные вещества*), материалами упаковки (*материалы первичной упаковки, материалы вторичной упаковки, печатные материалы*), нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешений на использование и на реализацию/выпуск продукции;

б) привести краткое описание мероприятий системы обращения с браком сырья, материалов и продукции.

7. Контроль качества

Привести краткое описание деятельности по контролю качества на производственном участке, о проведении физических, химических,

микробиологических, а при необходимости биологических и других испытаниях.

8. Дистрибуция, рекламации, брак, отзыв продукции

8.1. Дистрибуция (часть, которая находится в ответственности производителя)

а) привести краткое описание – кому реализуется продукция, которая производится/импортируется – типы компаний (например, владельцы разрешений / лицензий на производство лекарственных средств, на дистрибуцию лекарственных средств, другие), их местонахождения (например, в Грузии, в странах ЕС, в США, в других странах);

б) привести описание применяемой системы оценки того, что каждый потребитель, которому поставляется производимая/импортируемая продукция имеет право получать (закупать) лекарственные средства;

д) привести краткое описание системы обеспечения надлежащих условий хранения производимой/импортируемой продукции при ее транспортировке (например, система мониторинга/контроля температуры);

е) привести информацию о мероприятиях (методах) прослеживаемости продукции при ее дистрибуции;

ф) привести описание применяемых мероприятий, направленных на предотвращение попадания производимой/импортируемой продукции в незаконное обращение.

8.2. Рекламация, дефекты (некачественная продукция) и отзыв продукции –

Привести краткое описание системы рассмотрения рекламаций, обращения с несоответствующей продукцией и процедур отзыва продукции.

9. Самоинспекции

Привести краткое описание системы самоинспекций, сделав акцент на критериях выбора зон и объектов, которые должны быть охвачены во время плановых внутренних аудитов, а также на практических мероприятиях и действиях после проведения самоинспекции.

Обязательные приложения к досье производственного участка:

- | | |
|---------------|---|
| Приложение 1. | Копия разрешения на производство лекарственных средств |
| Приложение 2. | Перечень лекарственных форм, производство которых осуществляется |
| Приложение 3. | Копия действующего сертификата (сертификатов) GMP (при наличии) |
| Приложение 4. | Перечень контрактных производителей и лабораторий и схема цепочек поставки для таких внешних (аутсорсинговых) работ |
| Приложение 5. | Организационная схема |

- Приложение 6. Планы (схемы) зон производственного участка с экспликацией помещений (в том числе с обозначением предназначённости помещений) обозначением классификации помещений, перепадами давления (направлениями потока воздуха), направлениями основных потоков сырья и персонала, а так же и общие схемы процессов производства каждой лекарственной формы
- Приложение 7. Схемы систем воды фармацевтического
- Приложение 8. Перечень основного производственного и лабораторного оборудования

Приложение 3
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

Приложение № 2 к заявке на получение
разрешения на производство лекарственных
средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

**Перечень
лекарственных форм и групп продукции,
производство и/или импорт которых планируется или осуществляется**

№	Лекарственные формы и группы лекарственных средств, а также действующих веществ, производство и/или импорт которых планируется или осуществляется, и информация о видах производственной деятельности, с ними связанными	ДА или НЕТ
1	ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (продукции)	
1.1	Стерильные лекарственные средства (Sterile Products)	
1.1.1	<i>Лекарственные средства, произведенные в асептических условиях (операции производства лекарственных форм) Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)</i>	
1.1.1.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>	
1.1.1.2	Лиофилизаты <i>Lyophilisates</i>	
1.1.1.3	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
1.1.1.4	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquid</i>	
1.1.1.5	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>	
1.1.1.6	<i>Другие лекарственные средства, производимые в асептических условиях (указать какие) Other aseptically prepared products (free text)</i>	
1.1.2	<i>Лекарственные средства, которые проходят термическую стерилизацию</i>	

	(операции производства лекарственных форм) <i>Terminally sterilised</i> (processing operations for the following dosage forms)	
1.1.2.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>	
1.1.2.2	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
1.1.2.3	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquids</i>	
1.1.2.4	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>	
1.1.2.5	Другие лекарственные средства, проходящие термическую стерилизацию (указать какие) <i>Other terminally sterilised prepared products</i> (free text)	
1.1.3	<i>Только сертификация серий стерильных продуктов</i> <i>(Batch certification only)</i>	
1.2	Нестерильные лекарственные средства (Non-sterile products)	
1.2.1	<i>Нестерильные лекарственные средства</i> (операции производства лекарственных форм) <i>Non-sterile products</i> (processing operations for the following dosage forms)	
1.2.1.1	Твердые желатиновые капсулы <i>Capsules, hard shell</i>	
1.2.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>	
1.2.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>	
1.2.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>	
1.2.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>	
1.2.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>	
1.2.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>	
1.2.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>	
1.2.1.9	Препараты под давлением <i>Pressurised preparations</i>	
1.2.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>	
1.2.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	

1.2.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>	
1.2.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>	
1.2.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>	
1.2.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterile medicinal products</i> (free text)	
1.2.2	Только сертификация серий нестерильных лекарственных средств (Batch certification only)	
1.3	Биологические лекарственные средства (Biological medicinal products)	
1.3.1	Биологические лекарственные средства (перечень видов продукции) Biological medicinal products (list of product types)	
1.3.1.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>	
1.3.1.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>	
1.3.1.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>	
1.3.1.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>	
1.3.1.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>	
1.3.1.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>	
1.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>	
1.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)	
1.3.2	Только сертификация серии биологических лекарственных средств (перечень видов продукции) Batch certification only (list of product types)	
1.3.2.1	Лекарственные средства, полученные из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>	
1.3.2.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>	
1.3.2.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>	
1.3.2.4	Лекарственные средства генной терапии	

	<i>Gene therapy products</i>	
1.3.2.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>	
1.3.2.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>	
1.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>	
1.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)	
1.4	Другие продукты или производственная деятельность Other products or manufacturing activity	
1.4.1	Производство / Manufacture of :	
1.4.1.1	Растительные лекарственные средства <i>Herbal products</i>	
1.4.1.2	Гомеопатические лекарственные средства <i>Homoeopathic products</i>	
1.4.1.3	Другие (указать какие) <i>Other</i> (free text)	
1.4.2	Стерилизация действующих веществ / вспомогательных веществ / готовой продукции: <i>Sterilisation of active substances/excipients/finished product:</i>	
1.4.2.1	Фильтрация <i>Filtration</i>	
1.4.2.2	Стерилизация сухим жаром <i>Dry heat</i>	
1.4.2.3	Стерилизация паром <i>Moist heat</i>	
1.4.2.4	Химическая <i>Chemical</i>	
1.4.2.5	Гамма-излучение <i>Gamma irradiation</i>	
1.4.2.6	Электронное облучение <i>Electron beam</i>	
1.4.3	Другое (указать) <i>Other</i> (free text)	
1.5	Упаковка Packaging	
1.5.1	Первичная упаковка <i>Primary packing</i>	
1.5.1.1	Капсулы твердые желатиновые <i>Capsules, hard shell</i>	
1.5.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>	

1.5.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>	
1.5.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>	
1.5.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>	
1.5.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>	
1.5.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>	
1.5.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>	
1.5.1.9	Препараты под давлением <i>Pressurised preparations</i>	
1.5.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>	
1.5.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
1.5.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>	
1.5.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>	
1.5.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>	
1.5.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterilised medicinal products (free text)</i>	
1.5.2	Вторичная упаковка <i>Secondary packing</i>	
1.6	Контроль качества <i>Quality control testing</i>	
1.6.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>	
1.6.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>	
1.6.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>	
1.6.4	Биологический контроль <i>Biological</i>	

2	ИМПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
2.1	Контроль качества импортируемых лекарственных средств (Quality control testing of imported investigational medicinal products)	

2.1.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>	
2.1.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>	
2.1.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>	
2.1.4	Биологический контроль <i>Biological</i>	
2.2	Сертификация серий импортируемых лекарственных средств (Batch certification of imported investigational medicinal products)	
2.2.1	<i>Стерильные лекарственные средства (Sterile products)</i>	
2.2.1.1	Лекарственные средства, произведенные в асептических условиях (<i>Aseptically prepared</i>)	
2.2.1.2	Лекарственные средства, которые проходят термическую стерилизацию (<i>Terminally sterilised</i>)	
2.2.2	<i>Нестерильные лекарственные средства (Non-sterile products)</i>	
2.2.3	<i>Биологические лекарственные средства (Biological products)</i>	
2.2.3.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>	
2.2.3.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>	
2.2.3.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>	
2.2.3.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>	
2.2.3.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>	
2.2.3.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>	
2.2.3.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>	
2.2.3.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)	
2.3	Другая производственная деятельность по импорту (Other importation activities)	
2.3.1	Участок физического импорта <i>Site of physical importation</i>	
2.3.2	Импорт промежуточной и нерасфасованной продукции	

	<i>Importation of intermediate which undergoes further processing</i>	
2.3.3	Импорт биологических действующих веществ (субстанций) Biological active substance	
2.2.4	<i>Другая деятельность по импорту (указать какая)</i> <i>Other (free text)</i>	

3	ПРОИЗВОДСТВО ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
3.1	Стерильные исследуемые лекарственные средства (Sterile investigation medicinal products)	
3.1.1	<i>Производство в асептических условиях</i> (операции производства лекарственных форм) <i>Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)</i>	
3.1.1.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>	
3.1.1.2	Лиофилизаты <i>Lyophilisates</i>	
3.1.1.3	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
3.1.1.4	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquid</i>	
3.1.1.5	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>	
3.1.1.6	<i>Другие лекарственные средства, производимые в асептических условиях (указать какие)</i> <i>Other aseptically prepared products (free text)</i>	
3.1.2	<i>Термическая стерилизация</i> (операции производства лекарственных форм) <i>Terminally sterilised</i> (processing operations for the following dosage forms)	
3.1.2.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>	
3.1.2.2	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
3.1.2.3	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquids</i>	
3.1.2.4	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>	
3.1.2.5	<i>Другие лекарственные средства, проходящие термическую стерилизацию (указать какие)</i> <i>Other terminally sterilised prepared products (free text)</i>	
3.1.3	<i>Только сертификация серий стерильных исследуемых лекарственных средств (Batch certification only)</i>	

3.2	Нестерильные исследуемые лекарственные средства (Non-sterile products)	
3.2.1	Нестерильные продукты (операции производства лекарственных форм) Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)	
3.2.1.1	Твердые желатиновые капсулы <i>Capsules, hard shell</i>	
3.2.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>	
3.2.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>	
3.2.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>	
3.2.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>	
3.2.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>	
3.2.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>	
3.2.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>	
3.2.1.9	Препараты под давлением <i>Pressurised preparations</i>	
3.2.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>	
3.2.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
3.2.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>	
3.2.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>	
3.2.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>	
3.2.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterile medicinal products</i> (free text)	
3.2.2	Только сертификация серий нестерильных лекарственных средств (Batch certification only)	
3.3	Биологические исследуемые лекарственные средства (Biological Investigation medicinal products)	
3.3.1	Биологические лекарственные средства (перечень видов продукции) Biological medicinal products (list of product types)	
3.3.1.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой	

	крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>	
3.3.1.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>	
3.3.1.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>	
3.3.1.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>	
3.3.1.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>	
3.3.1.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>	
3.3.1.7	Лекарственные средства генной инженерии <i>Tissue engineered products</i>	
3.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)	
3.3.2	Только сертификация серии биологических исследуемых лекарственных средств (перечень видов продукции) <i>Batch certification only (list of product types)</i>	
3.3.2.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>	
3.3.2.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>	
3.3.2.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>	
3.3.2.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>	
3.3.2.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>	
3.3.2.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>	
3.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>	
3.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)	
3.4	Другие исследуемые лекарственные средства или производственная деятельность // Other investigation medicinal products or manufacturing activity	
3.4.1	Производство <i>Manufacture of :</i>	
3.4.1.1	Растительные лекарственные средства	

	<i>Herbal products</i>	
3.4.1.2	Гомеопатические лекарственные средства <i>Homoeopathic products</i>	
3.4.1.3	Другие (указать какие) <i>Other (free text)</i>	
3.4.2	Стерилизация действующих веществ / вспомогательных веществ / готовой продукции: <i>Sterilisation of active substances/excipients/finished product: -</i>	
3.4.2.1	Фильтрация <i>Filtration</i>	
3.4.2.2	Стерилизация сухим жаром <i>Dry heat</i>	
3.4.2.3	Стерилизация паром <i>Moist heat</i>	
3.4.2.4	Химическая <i>Chemical</i>	
3.4.2.5	Гамма-излучение <i>Gamma irradiation</i>	
3.4.2.6	Электронное облучение <i>Electron beam</i>	
3.4.3	Другое (указать) <i>Other (free text)</i>	
3.5	Упаковка Packaging	
3.5.1	Первичная упаковка <i>Primary packing</i>	
3.5.1.1	Капсулы твердые желатиновые <i>Capsules, hard shell</i>	
3.5.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>	
3.5.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>	
3.5.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>	
3.5.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>	
3.5.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>	
3.5.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>	
3.5.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>	
3.5.1.9	Препараты под давлением <i>Pressurised preparations</i>	

3.5.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>	
3.5.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>	
3.5.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>	
3.5.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>	
3.5.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>	
3.5.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterilised medicinal products</i> (free text)	
3.5.2	Вторичная упаковка <i>Secondary packing</i>	
3.6	Контроль качества Quality control testing	
3.6.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>	
3.6.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>	
3.6.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>	
3.6.4	Биологический контроль <i>Biological</i>	

4	ПРОИЗВОДСТВО ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ (субстанций)	
4.1	Действующие вещества (субстанции) (Active pharmaceutical Ingredients)	
4.1.1	Производство действующих веществ химическим синтезом <i>Manufacture of active substance by chemical synthesis</i>	
4.1.1.1	Производство промежуточной продукции при производстве действующих веществ <i>Manufacture of active substance intermediates</i>	
4.1.1.2	Производство технического действующего вещества <i>Manufacture of crude active substance</i>	
4.1.1.3	Получение солей / стадии очистки (указать какие, например, кристаллизация) <i>Salt formation / Purification steps</i> (free text - e.g. crystallisation)	
4.1.1.4	Другие процессы (указать какие) <i>Other</i> (free text)	
4.1.2	Экстракция действующего вещества из источника	

	природного происхождения <i>Extraction of Active Substance from Natural Sources</i>	
4.1.2.1	Экстракция из растительного сырья <i>Extraction of substance from plant source</i>	
4.1.2.2	Экстракция из сырья животного происхождения <i>Extraction of substance from animal source</i>	
4.1.2.3	Экстракция из сырья человеческого происхождения <i>Extraction of substance from human source</i>	
4.1.2.4	Экстракция из сырья минерального происхождения <i>Extraction of substance from mineral source</i>	
4.1.2.5	Модификация экстрагированного вещества (указать тип сырья) <i>Modification of extracted substance (specify source)</i>	
4.1.2.6	Очистка экстрагированных веществ (указать тип сырья) <i>Purification of extracted substance (specify source)</i>	
4.1.2.7	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>	
4.1.3	Производство биологических действующих веществ <i>Manufacture of active substance by biological processes</i>	
4.1.3.1	Ферментация <i>Fermentation</i>	
4.1.3.2	Культивирование клеток (указать тип клеток – например, млекопитающие, бактерии) <i>Cell Culture (specify cell type – e.g. mammalian / bacterial)</i>	
4.1.3.3	Выделение / Очистка <i>Isolation / Purification</i>	
4.1.3.4	Модификация <i>Modification</i>	
4.1.3.5	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>	
4.1.4	Производство стерильных субстанций <i>Manufacture of sterile</i>	
4.1.4.1	Производство в асептических условиях <i>Aseptically preparation</i>	
4.1.4.2	Производство с термической стерилизацией <i>Terminally preparation</i>	
4.1.5	Общее завершение стадий производства <i>General Finishing Steps</i>	
4.1.5.1	Обработка физическими методами (указать – какими, например, сушка, измельчение / микронизация, калибровка) <i>Physical processing steps (specify – e.g. drying, milling / micronisation, sieving)</i>	
4.1.5.2	Упаковка в первичную упаковку <i>Primary packaging</i>	

4.1.5.3	Упаковка во вторичную упаковку (в т.ч. маркировка) <i>Secondary packaging (including labeling)</i>	
4.1.5.4	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>	
4.2	Контроль качества действующих веществ (Quality control testing of active pharmaceutical products)	
4.2.1	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>	
4.2.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>	
4.2.3	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>	
4.2.4	Биологический контроль <i>Biological</i>	
4.3	Сертификация серий действующих веществ (Batch certification of active pharmaceutical products)	
4.4	Другая деятельность, связанная с производством действующих веществ (Other production API activities)	
	Другая деятельность связанная с производством действующих веществ (указать какая) // <i>Other (free text)</i>	

Должность

Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя

« ____ » _____ 20__ г.

подпись

М.П.

(для юридического лица)

Приложение 4
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

Приложение № 3 к заявке на получение
разрешения на производство лекарственных
средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

ИНФОРМАЦИЯ
об уполномоченном лице / уполномоченных лицах (QR)

**При осуществлении деятельности по производству лекарственных средств
буду пользоваться услугами следующих уполномоченных лиц (QR):**

Уполномоченное лицо (QR) № _____

Общая информация об уполномоченном лице (QR)	
Фамилия, Имя, Отчество	
Документ, удостоверяющий личность и данные этого документа	
Личный номер / идентификационный номер	
Должность	
Контактный телефон, электронная почта (e-mail)	

Информация об образовании уполномоченного лица (QR)	
Образование	
Учебное заведение, которое окончил	
№ диплома и дата его выдачи	
2-е образование (при наличии)	
2-е учебное заведение (при наличии)	

№ 2-го диплома и дата его выдачи	
----------------------------------	--

Дополнительное обучение уполномоченного лица (QR)	
Повышение квалификации и дополнительное обучение: – когда, где, по какой тематике, наличие сертификатов (по каждому значительному обучению)	

Научная квалификация уполномоченного лица (QR) (при наличии)	
Научная степень	
№ диплома, кем и когда выдан	
2-я научная степень (при наличии)	
№ 2-го диплома, кем и когда выдан	

Опыт работы уполномоченного лица (QR)	
Стаж работы уполномоченного лица (QR) у соискателя	
Общий стаж работы по специальности	
Опыт предыдущей работы: – период, место работы, должности	

Другая дополнительная информация о квалификации уполномоченного лица (QR)	
Дополнительные данные о квалификации и опыте работы уполномоченного лица	

Информация об аттестации уполномоченного лица (QR)	
Информация о прохождении аттестации уполномоченным лицом в Агентстве	

Примечание: в случае наличия нескольких уполномоченных лиц (QR) информация о каждом из них подается по форме, приведенной в данном приложении

*Должность
Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального
предпринимателя*

« ____ » _____ 20 ____ г.

Подпись

*М.П.
(для юридических лиц)*

Приложение 5
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных средств

Приложение № 4 к заявке на получение разрешения на
производство лекарственных средств

(указать номер, под которым зарегистрирована заявка)

Ведомости
о наличии материально-технической базы
для обеспечения качества и контроля качества лекарственных средств
(в том числе нерасфасованных лекарственных средств) при их производстве и/или их импорте
и/или действующих веществ при их производстве

6. Перечень зарегистрированных лекарственных средств, производство или импорт которых осуществляется / намерен осуществлять соискатель и информация о месте нахождения материально технической базы для их производства и контроля качества

№	Торговое название	МНН	Упаковка	Номер и дата решения о выдаче торговой лицензии		Место производства, контроля качества и сертификации (указать: у соискателя или по контракту; если по контракту – указать компанию и страну)				
				в Грузии	в других странах (указать страны)	производство нерасфасованного продукта	первичная упаковка	вторичная упаковка	контроль качества готового продукта	сертификация серии

Примечание: при заполнении формы, лекарственные средства следует сгруппировать по формам в соответствии с Перечнем лекарственных форм и групп лекарственных средств производство и/или импорт которых планируется или осуществляется, который подается вместе с заявкой на получение разрешения на производство (импорт) лекарственных средств (приложение 3 к Разрешительным условиям осуществления деятельности по производству лекарственных средств)

7. Информация о возможности проведения контроля качества производимой продукции

№	Объект контроля	Самостоятельный контроль в собственной лаборатории (указать: проводится полностью / частично / не проводится)	Контроль в сторонней лаборатории (если проводится – указать: проводится полностью или частично)	Показатели, которые контролируются в сторонней лаборатории (указать: все или отдельные показатели, если сторонняя лаборатория привлекается)
1	Сырье – действующие вещества			
2	Сырье – вспомогательные вещества (эксципиенты)			
3	Материалы первичной упаковки			
4	Материалы вторичной упаковки			
5	Промежуточная продукция			
6	Нерасфасованная продукция			
7	Готовая продукция			
8	Вода фармацевтического качества			
9	Технологические среды (сжатый воздух, азот, чистый пар и др.)			
10	Мониторинги среды на производственных участках			
11	Исследуемые лекарственные средства			
12	Лабораторные испытания при фармацевтической работе (если проводится)			
13	Лабораторные испытания при валидации (если проводятся)			
14	<i>Другие объекты испытания – указать какие</i>			

8. Информация о качестве продукции, которая производится (импортируется), за последний год

Период: с _____ 20____ г. по _____ 20 ____ г.

№	претензии	Количество наименований и серий	Перечень наименований продукции и номера серий
1	Количество обоснованных претензий к качеству продукции (которая производится или импортируется)		- - - - -
1.1	– в т.ч. по результатам государственного контроля качества		
1.2	– в т.ч. на основании обращения потребителей		
2	Количество отзывов из обращения в Грузии		- - - - -
2.1	– в т.ч. по решению Агентства		
2.2	– в т.ч. по решению производителя / импортера или владельца торговой лицензии		
3	Количество отзывов в стране-экспортере (только для импортеров и для производителей, осуществляющих упаковку продукции, закупаемой по импорту в форме in bulk)		
	<i>указать страну</i>		
3.1	– в т.ч. по решению компетентного органа страны		
3.2	– в т.ч. по решению производителя / владельца торговой лицензии		
4	Количество отозванной продукции производителя в других странах (только для производителя-резидента)		- - - - -
	<i>указать страну</i>		
3.1	– в т.ч. по решению компетентного органа страны		

3.2	– в т.ч. по решению производителя / владельца торговой лицензии		
5	Количество продукции, реализация которой запрещалась / приостанавливалась Агентством		
6	Количество продукции реализация которой запрещалась / приостанавливалась в других странах (только для производителя-резидента)		
7	Количество продукции, в отношении которой приостанавливалась Агентством действие торговой лицензии (параллельной торговой лицензии)		

Дата составления ведомостей:

« ____ » _____ 20__ г.

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя соискателя –
юридического лица или индивидуального предпринимателя*

подпись

М.П. (для юридического лица)

Приложение 6
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

(наименование органа, выдающего разрешение)

ОПИСЬ № _____
документов, поданных соискателем/владельцем разрешения на
производство лекарственных средств

на:

(указать: заявка или уведомление)

от:

(полное наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя)

Адрес места осуществления деятельности соискателя/владельца разрешения на
производство лекарственных средств (местонахождения производственного
участка):

Дата подачи заявки или уведомления: « ____ » _____ 20 ____ г

№ регистрации заявки или
уведомления

N п/ п	Наименование документа	Отметка о наличии и количество листов в документе	Примечание
1	2	3	4

Документы принял:

Ответственное лицо органа, выдающего
разрешения

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г. _____
(Фамилия, инициалы) (подпись)

Копию описи получил:

Соискатель / владелец разрешения на
производство лекарственных средств
(или его законный представитель)

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г. _____
(Фамилия, инициалы) (подпись)

Приложение 7
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

РАЗРЕШЕНИЕ
на осуществление деятельности
по производству лекарственных средств

№ _____

Владелец разрешения:

Юридический адрес
владельца разрешения:

Адрес места осуществления
деятельности по производству
(импорту) лекарственных средств:

№ и дата решения Агентства о
выдаче данного разрешения:

Предмет разрешения:

Производство готовых лекарственных средств по полному технологическому циклу	
Производство нерасфасованной продукции (в форме in bulk), как готовой продукции (с последующей реализацией)	
Упаковка закупаемых нерасфасованных лекарственных средств (из формы in bulk)	
Производство исследуемых лекарственных средств	
Производство действующих веществ	
Производство лекарственных средств в части импорта	
Производства лекарственных средств в части переупаковки и/или перемаркировки импортируемых готовых лекарственных средств (без вскрытия первичной упаковки)	

указать: ДА
или НЕТ

Сфера действия данного разрешения определяется приложением № 1 к данному разрешению, которое является его неотъемлемой частью

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства
« ____ » _____ 20 ____ г.

подпись
М.П

Приложение 8
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по производству
лекарственных средств

Приложение № 1 к разрешению на
производство лекарственных средств

**ИНФОРМАЦИЯ
О ВИДАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ,
КОТОРЫЕ РАЗРЕШАЮТСЯ
владельцу разрешения на производство лекарственных средств**

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Владельцу разрешения на производство лекарственных средств разрешаются следующие виды деятельности, связанные с производством лекарственных средств, исследуемых лекарственных средств, нерасфасованных лекарственных средств, действующих веществ, производством в части импорта зарегистрированных лекарственных средств:

1	ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (продуктов)
1.1	Стерильные лекарственные средства (Sterile Products)
1.1.1	<i>Лекарственные средства, произведенные в асептических условиях (операции производства лекарственных форм) Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)</i>
1.1.1.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>
1.1.1.2	Лиофилизаты <i>Lyophilisates</i>
1.1.1.3	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>
1.1.1.4	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquid</i>
1.1.1.5	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>
1.1.1.6	<i>Другие лекарственные средства, производимые в асептических условиях (указать какие) Other aseptically prepared products (free text)</i>

1.1.2	Лекарственные средства, которые проходят термическую стерилизацию (операции производства лекарственных форм) Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms)
1.1.2.1	Жидкости в контейнерах большого объема <i>Large volume liquids</i>
1.1.2.2	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>
1.1.2.3	Жидкости в контейнерах малого объема <i>Small volume liquids</i>
1.1.2.4	Твердые лекарственные формы и имплантаты <i>Solids and implants</i>
1.1.2.5	Другие лекарственные средства, проходящие финишную стерилизацию (указать какие) <i>Other terminally sterilised prepared products</i> (free text)
1.1.3	Только сертификация серий стерильных лекарственных средств (Batch certification only)
1.2	Нестерильные лекарственные средства (Non-sterile products)
1.2.1	Нестерильные лекарственные средства (операции производства лекарственных форм) Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)
1.2.1.1	Твердые желатиновые капсулы <i>Capsules, hard shell</i>
1.2.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>
1.2.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>
1.2.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>
1.2.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>
1.2.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>
1.2.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>
1.2.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>
1.2.1.9	Препараты под давлением <i>Pressurised preparations</i>
1.2.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>
1.2.1.11	Мягкие лекарственные формы

	<i>Semi-solids</i>
1.2.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>
1.2.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>
1.2.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>
1.2.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterile medicinal products (free text)</i>
1.2.2	Только сертификация серий нестерильных лекарственных средств (Batch certification only)
1.3	Биологические лекарственные средства (Biological medicinal products)
1.3.1	Биологические лекарственные средства (перечень видов продукции) <i>Biological medicinal products (list of product types)</i>
1.3.1.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>
1.3.1.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>
1.3.1.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>
1.3.1.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>
1.3.1.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>
1.3.1.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>
1.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>
1.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products (free text)</i>
1.3.2	Только сертификация серии (перечень видов продукции) <i>Batch certification only (list of product types)</i>
1.3.2.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>
1.3.2.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>
1.3.2.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>
1.3.2.4	Лекарственные средства генной терапии

	<i>Gene therapy products</i>
1.3.2.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>
1.3.2.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>
1.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>
1.3.1.8	<i>Другие биологические лекарственные средства</i> (указать какие) <i>Other biological medicinal products</i> (free text)
1.4	Другие продукты или производственная деятельность Other products or manufacturing activity
1.4.1	<i>Производство</i> <i>Manufacture of :</i>
1.4.1.1	Растительные лекарственные средства <i>Herbal products</i>
1.4.1.2	Гомеопатические лекарственные средства <i>Homoeopathic products</i>
1.4.1.3	<i>Другие</i> (указать какие) <i>Other</i> (free text)
1.4.2	<i>Стерилизация действующих веществ / вспомогательных веществ / готовой продукции:</i> <i>Sterilisation of active substances / excipients / finished product:</i>
1.4.2.1	Фильтрация (стерилизующая) <i>Filtration</i>
1.4.2.2	Стерилизация сухим жаром <i>Dry heat</i>
1.4.2.3	Стерилизация паром <i>Moist heat</i>
1.4.2.4	Стерилизация химическая <i>Chemical</i>
1.4.2.5	Стерилизация гамма-излучением <i>Gamma irradiation</i>
1.4.2.6	Стерилизация электронным облучением <i>Electron beam</i>
1.4.3	<i>Другое (указать)</i> <i>Other (free text)</i>
1.5	Упаковка Packaging
1.5.1	<i>Первичная упаковка</i> <i>Primary packing</i>
1.5.1.1	Капсулы твердые желатиновые <i>Capsules, hard shell</i>
1.5.1.2	Мягкие желатиновые капсулы

	<i>Capsules, soft shell</i>
1.5.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>
1.5.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>
1.5.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>
1.5.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>
1.5.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>
1.5.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>
1.5.1.9	Лекарственные средства под давлением <i>Pressurised preparations</i>
1.5.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>
1.5.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>
1.5.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>
1.5.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>
1.5.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>
1.5.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterilised medicinal products (free text)</i>
1.5.2	Вторичная упаковка <i>Secondary packing</i>
1.6	Контроль качества <i>Quality control testing</i>
1.6.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>
1.6.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>
1.6.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>
1.6.4	Биологический контроль <i>Biological</i>
2	ИМПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
2.1	Контроль качества импортируемых лекарственных средств (Quality control testing of imported medicinal products)

2.1.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>
2.1.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>
2.1.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>
2.1.4	Биологический контроль <i>Biological</i>
2.2	Сертификация серий импортируемых лекарственных средств (Batch certification of imported medicinal products)
2.2.1	<i>Стерильные лекарственные средства (Sterile products)</i>
2.2.1.1	Лекарственные средства, произведенные в асептических условиях <i>(Aseptically prepared)</i>
2.2.1.2	Лекарственные средства, которые проходят термическую стерилизацию <i>(Terminally sterilised)</i>
2.2.2	<i>Нестерильные лекарственные средства (Non-sterile products)</i>
2.2.3	<i>Биологические лекарственные средства (Biological products)</i>
2.2.3.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>
2.2.3.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>
2.2.3.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>
2.2.3.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>
2.2.3.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>
2.2.3.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>
2.2.3.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>
2.2.3.8	<i>Другие биологические лекарственные средства (указать какие) Other biological medicinal products (free text)</i>
2.3	Другая производственная деятельность по импорту лекарственных средств (Other importation activities)
2.3.1	Участок физического импорта <i>Site of physical importation</i>
2.3.2	Импорт промежуточной и нерасфасованной продукции <i>Importation of intermediate which undergoes further processing</i>

2.3.3	Импорт биологических действующих веществ (субстанций) Biological active substance
2.2.4	Другая деятельность по импорту (указать какая) Other (free text)

3	ИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
3.1	Стерильные исследуемые лекарственные средства (Sterile investigation medicinal products)
3.1.1	Производство в асептических условиях (операции производства лекарственных форм) Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)
3.1.1.1	Жидкости в контейнерах большого объема Large volume liquids
3.1.1.2	Лиофилизаты Lyophilisates
3.1.1.3	Мягкие лекарственные формы Semi-solids
3.1.1.4	Жидкости в контейнерах малого объема Small volume liquid
3.1.1.5	Твердые лекарственные формы и имплантаты Solids and implants
3.1.1.6	Другие исследуемые лекарственные средства, производимые в асептических условиях (указать какие) Other aseptically prepared products (free text)
3.1.2	Термическая стерилизация (операции производства лекарственных форм) Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms)
3.1.2.1	Жидкости в контейнерах большого объема Large volume liquids
3.1.2.2	Мягкие лекарственные формы Semi-solids
3.1.2.3	Жидкости в контейнерах малого объема Small volume liquids
3.1.2.4	Твердые лекарственные формы и имплантаты Solids and implants
3.1.2.5	Другие исследуемые лекарственные средства, проходящие финишную стерилизацию (указать какие) Other terminally sterilised prepared products (free text)
3.1.3	Только сертификация серий стерильных исследуемых лекарственных средств (Batch certification only)
3.2	Нестерильные исследуемые лекарственные средства

	(Non-sterile products)
3.2.1	Нестерильные лекарственные средства (операции производства лекарственных форм) Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)
3.2.1.1	Твердые желатиновые капсулы <i>Capsules, hard shell</i>
3.2.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>
3.2.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>
3.2.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>
3.2.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>
3.2.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>
3.2.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>
3.2.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>
3.2.1.9	Лекарственные средства под давлением <i>Pressurised preparations</i>
3.2.1.10	Источники радионуклидов <i>Radionuclide generators</i>
3.2.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>
3.2.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>
3.2.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>
3.2.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>
3.2.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterile medicinal products (free text)</i>
3.2.2	Только сертификация серий нестерильных исследуемых лекарственных средств (Batch certification only)
3.3	Биологические исследуемые лекарственные средства (Biological Investigation medicinal products)
3.3.1	Биологические лекарственные средства (перечень видов продукции) Biological medicinal products (list of product types)
3.3.1.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы

	<i>Blood products</i>
3.3.1.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>
3.3.1.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>
3.3.1.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>
3.3.1.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>
3.3.1.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>
3.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>
3.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products (free text)</i>
3.3.2	Только сертификация серии биологических исследуемых лекарственных средств (перечень видов продукции) <i>Batch certification only (list of product types)</i>
3.3.2.1	Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или человеческой плазмы <i>Blood products</i>
3.3.2.2	Иммунологические лекарственные средства <i>Immunological products</i>
3.3.2.3	Лекарственные средства клеточной терапии <i>Cell therapy products</i>
3.3.2.4	Лекарственные средства генной терапии <i>Gene therapy products</i>
3.3.2.5	Биотехнологические лекарственные средства <i>Biotechnology products</i>
3.3.2.6	Лекарственные средства, получаемые экстракцией из материалов человеческого или животного происхождения <i>Human or animal extracted products</i>
3.3.1.7	Лекарственные средства тканевой инженерии <i>Tissue engineered products</i>
3.3.1.8	Другие биологические лекарственные средства (указать какие) <i>Other biological medicinal products (free text)</i>
3.4	Другие исследуемые лекарственные средства или производственная деятельность <i>Other investigation medicinal products or manufacturing activity</i>
3.4.1	Производство <i>Manufacture of :</i>
3.4.1.1	Растительные лекарственные средства <i>Herbal products</i>

3.4.1.2	Гомеопатические лекарственные средства <i>Homoeopathic products</i>
3.4.1.3	Другие (указать какие) <i>Other (free text)</i>
3.4.2	Стерилизация действующих веществ / вспомогательных веществ / готовой продукции: <i>Sterilisation of active substances/excipients/finished product:</i>
3.4.2.1	Фильтрация <i>Filtration</i>
3.4.2.2	Стерилизация сухим жаром <i>Dry heat</i>
3.4.2.3	Стерилизация паром <i>Moist heat</i>
3.4.2.4	Химическая <i>Chemical</i>
3.4.2.5	Гамма-излучение <i>Gamma irradiation</i>
3.4.2.6	Электронное облучение <i>Electron beam</i>
3.4.3	Другое (указать) <i>Other (free text)</i>
3.5	Упаковка Packaging
3.5.1	Первичная упаковка <i>Primary packing</i>
3.5.1.1	Капсулы твердые желатиновые <i>Capsules, hard shell</i>
3.5.1.2	Мягкие желатиновые капсулы <i>Capsules, soft shell</i>
3.5.1.3	Жевательные резинки <i>Chewing gums</i>
3.5.1.4	Импрегнированные матрицы <i>Impregnated matrices</i>
3.5.1.5	Жидкости для наружного применения <i>Liquids for external use</i>
3.5.1.6	Жидкости для применения внутрь <i>Liquids for internal use</i>
3.5.1.7	Медицинские газы <i>Medicinal gases</i>
3.5.1.8	Другие твердые лекарственные формы <i>Other solid dosage forms</i>
3.5.1.9	Лекарственные средства под давлением <i>Pressurised preparations</i>
3.5.1.10	Источники радионуклидов

	<i>Radionuclide generators</i>
3.5.1.11	Мягкие лекарственные формы <i>Semi-solids</i>
3.5.1.12	Суппозитории <i>Suppositories</i>
3.5.1.13	Таблетки <i>Tablets</i>
3.5.1.14	Трансдермальные пластыри <i>Transdermal patches</i>
3.5.1.15	Другие нестерильные лекарственные средства (указать какие) <i>Other non-sterilised medicinal products (free text)</i>
3.5.2	Вторичная упаковка <i>Secondary packing</i>
3.6	Контроль качества Quality control testing
3.6.1	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>
3.6.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>
3.6.3	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>
3.6.4	Биологический контроль <i>Biological</i>

4	ПРОИЗВОДСТВО ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ (субстанций)
4.1	Производство действующих веществ (Active pharmaceutical Ingredients)
4.1.1	Производство действующих веществ химическим синтезом <i>Manufacture of active substance by chemical synthesis</i>
4.1.1.1	Производство промежуточной продукции при производстве действующих веществ <i>Manufacture of active substance intermediates</i>
4.1.1.2	Производство технического действующего вещества <i>Manufacture of crude active substance</i>
4.1.1.3	Получение солей / стадии очистки (указать какие, например, кристаллизация) <i>Salt formation / Purification steps</i> (free text - e.g. crystallisation)
4.1.1.4	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>
4.1.2	Экстракция действующего вещества из природных источников <i>Extraction of Active Substance from Natural Sources</i>
4.1.2.1	Экстракция из растительного сырья

	<i>Extraction of substance from plant source</i>
4.1.2.2	Экстракция из сырья животного происхождения <i>Extraction of substance from animal source</i>
4.1.2.3	Экстракция из сырья человеческого происхождения <i>Extraction of substance from human source</i>
4.1.2.4	Экстракция из сырья минерального происхождения <i>Extraction of substance from mineral source</i>
4.1.2.5	Модификация экстрагированного вещества (указать тип сырья) <i>Modification of extracted substance (specify source)</i>
4.1.2.6	Очистка экстрагированных веществ (указать тип сырья) <i>Purification of extracted substance (specify source)</i>
4.1.2.7	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>
4.1.3	<i>Производство биологических действующих веществ</i> <i>Manufacture of active substance by biological processes</i>
4.1.3.1	Ферментация <i>Fermentation</i>
4.1.3.2	Культивирование клеток (указать тип клеток – например, млекопитающие, бактерии) <i>Cell Culture (specify cell type – e.g. mammalian / bacterial)</i>
4.1.3.3	Выделение / Очистка <i>Isolation / Purification</i>
4.1.3.4	Модификация <i>Modification</i>
4.1.3.5	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>
4.1.4	<i>Производство стерильных субстанций</i> <i>Manufacture of sterile</i>
4.1.4.1	Производство в асептических условиях <i>Aseptically preparation</i>
4.1.4.2	Производство с термической стерилизацией <i>Terminally preparation</i>
4.1.5	<i>Общее завершение стадий производства</i> <i>General Finishing Steps</i>
4.1.5.1	Обработка физическими методами (указать – какими, например, сушка, измельчение / микронизация, калибровка) <i>Physical processing steps</i> (specify – e.g. drying, milling / micronisation, sieving)
4.1.5.2	Упаковка в первичную упаковку <i>Primary packaging</i>
4.1.5.3	Упаковка во вторичную упаковку (в т.ч. маркировка) <i>Secondary packaging (including labeling)</i>
4.1.5.4	Другие процессы (указать какие) <i>Other (free text)</i>

4.2	Контроль качества действующих веществ (Quality control testing of active pharmaceutical products)
4.2.1	Физико-химический контроль <i>Chemical/Physical</i>
4.2.2	Контроль микробиологической чистоты <i>Microbiological: non-sterility</i>
4.2.3	Микробиологический контроль: стерильность <i>Microbiological: sterility</i>
4.2.4	Биологический контроль <i>Biological</i>
4.3	Сертификация серий действующих веществ (Batch certification of active pharmaceutical products)
4.4	Другая деятельность, связанная с производством действующих веществ (Other production API activities)
	<i>Другая деятельность связанная с производством действующих веществ (указать какая) Other (free text)</i>

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

« ____ » _____ 20 ____ г.

подпись

М.П.

Примечание:

1. В данное приложение вносятся только те виды деятельности, связанные с производством (производством в части импорта) лекарственных средств, которые разрешаются владельцу разрешения на производство (на производство в части импорта) лекарственных средств, с соблюдением нумерации этих видов, приведенные в данном приложении.
Виды деятельности, на которые действие разрешения не распространяются, в оформляемое и выдаваемое владельцу разрешения данное приложение не вносятся.
2. Руководителем Агентства должна быть подписана каждая страница приложения.
3. На каждой странице приложения справа вверху должно быть указано «Продолжение приложения № 1 к Разрешению № ____».

Приложение 9
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по производству
лекарственных средств

Приложение № 2 к разрешению на
производство лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ
об уполномоченном лице / уполномоченных лицах (QR)
владельца разрешения на производство лекарственных средств

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Владелец разрешения на производство лекарственных средств по месту осуществления деятельности по производству (производству в части импорта) лекарственных средств (местонахождению производственного участка) пользуется услугами следующих уполномоченных лиц (QR)¹²⁷:

QR № 1 : _____
(Фамилия, Имя, Отчество)

(личный номер)

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20__ г.

М.П.

¹²⁷ в случае наличия нескольких уполномоченных лиц (QR) информация о каждом из них приводится по форме, приведенной в данном приложении

Приложение 10
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

Приложение № 3 к разрешению на производство
лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ
о проверках (инспекциях) владельца разрешения
на производство лекарственных средств

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20__ г.

Информация о проведении проверок (инспекций) владельца разрешения по адресу места осуществления деятельности по производству (производству в части импорта) лекарственных средств (местонахождению производственного участка):

Дата (даты) проведения проверки (инспекции)	№ и дата решения Агентства о проведении проверки (инспекции)	Предмет проверки (инспекции)	Дата и № акта проверки (инспекции)	Наличие или отсутствие замечаний

Должность
Фамилия, инициалы руководителя Агентства

« ____ » _____ 20__ г.

подпись

М.П.

Приложение 11
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных средств

ЖУРНАЛ
учета заявок на получение разрешений, заявок на внесение изменений в разрешительное дело,
заявок на выдачу дубликата разрешения и выдачи разрешений
на осуществление деятельности по производству (импорту) лекарственных средств

№	Дата регистрации	Предмет заявки	Информация о заявителе			
			полное наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя	адрес местонахождения юридического лица или места проживания физического лица – индивидуального предпринимателя	адрес фактического места осуществления деятельности (местонахождения производственного участка)	Номер регистрации и идентификационный номер налогоплательщика юридического лица или индивидуального предпринимателя
1	2	3	4	5	6	7

Решение Агентства о выдаче / отказе в выдаче // о выдаче дубликата // о внесении изменений // об аннулировании // о приостановки разрешений	Дата принятия решения	Название документа (разрешение / изменение / дубликат разрешения)	Серия и номер бланка разрешения / дубликата разрешения	Фамилия, инициалы законного представителя соискателя / владельца разрешения	Отметка о выдаче разрешения / дубликата разрешения (дата выдачи)	Примечание
8	9	10	11	12	13	14

Приложение 12
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

УВЕДОМЛЕНИЕ
об изменениях
в разрешение на производство лекарственных средств

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель:

(фамилия, имя, отчество руководителя юридического лица
или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождение производственного участка)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического лица, или
индивидуального предпринимателя:

Информация об имеющемся разрешении:

№ разрешения	Дата выдачи разрешения
	« ____ » _____ 20__ г.

Прошу внести изменения в заявку и/или документы, прилагаемые к заявке на получение разрешения на производство лекарственных средств.

Изменение:	внеплановые		планируемые	
	требуется внесения изменений в разрешительное свидетельство или приложения к нему		не требуется внесения изменений в разрешительное свидетельство или приложения к нему	
	формального характера		неформального характера	
		(указать: ДА или НЕТ)	(указать: ДА или НЕТ)	

Характер изменения:	Изменения формального характера	
	изменение наименования владельца разрешения – наименование юридического лица или фамилии, имени, отчества индивидуального предпринимателя	
	изменение юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя	
	изменение названия юридического адреса юридического лица или места жительства индивидуального предпринимателя;	
	изменение – переименование адреса места осуществления деятельности по производству (производству в части импорта) лекарственных средств	
	другие аналогичные изменения - (указать – какие)	
	Изменения неформального характера	
	смена уполномоченного лица (QP)	

	расширение деятельности, связанной с производством (производством в части импорта лекарственных средств) – в отношении информации о видах деятельности, которая разрешена владельцу разрешения на производство лекарственных средств	
	другие изменения, которые потенциально могут нести риск потери качества лекарственных средств при их производстве/импорте (указать – какие)	

(указать:
ДА или
НЕТ)

Суть изменения и его причины:

(изложить суть вносимого изменения и его обоснованные причины)

К данному уведомлению прилагаются:

№ п/п	Наименование прилагаемых документов

Должность

Фамилия, инициалы руководителя владельца разрешения на производство лекарственных средств – юридического лица или индивидуального предпринимателя

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П. (для юридического лица)

Отметка о принятии уведомления:

Дата принятия (регистрации) уведомления	№ регистрации уведомления	Ответственное лицо, принявшее уведомление	
« ____ » _____ 20 ____ г.			

(фамилия, инициалы)

(подпись)

Приложение 13
к разрешительным условиям осуществления
деятельности по производству лекарственных
средств

Приложение № _____¹²⁸
к разрешению на производство лекарственных
средств

Дата принятия решения Агентством о принятии
изменения

« ____ » _____ 20 ____ г.

Изменение
к разрешению на производство лекарственных средств
и/или приложений к нему

№ разрешения	дата выдачи
	« ____ » _____ 20 ____ г.

Содержание изменения:

Должность

Фамилия, инициалы руководителя Агентства

подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

М.П.

¹²⁸ Указать следующий порядковый номер приложения к разрешительному свидетельству

Приложение 14
к разрешительным условиям
осуществления деятельности по производству
лекарственных средств

(наименование органа, выдающего разрешения)

ЗАЯВКА
на выдачу дубликата разрешения

Владелец разрешения:

(полное наименование юридического лица /
фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя)

Юридический адрес:

(место государственной регистрации юридического лица /
место проживания индивидуального предпринимателя)

Руководитель владельца разрешения:

(фамилия и имя, отчество руководителя юридического лица
или индивидуального предпринимателя)

(документ, удостоверяющий личность индивидуального предпринимателя)

(контактный телефон, адрес электронной почты)

Фактический адрес:

(адрес места осуществления деятельности – местонахождения производственного участка)

Номер регистрации и идентификационный номер
налогоплательщика юридического лица, или
индивидуального предпринимателя: _____

Информация о разрешении:

№ разрешения	Дата выдачи разрешения
---------------------	-------------------------------

	« ____ » _____ 20__ г.
--	------------------------

Прошу выдать дубликат следующих документов:

№ п/п	Наименование документа (разрешения и/или приложений к разрешению)

Обоснование необходимости выдачи дубликата:

_____ (указать причину)

Должность

*Фамилия, инициалы руководителя владельца
разрешения на производство лекарственных
средств – юридического лица или
индивидуального предпринимателя*

подпись

« ____ » _____ 20__ г.

М.П. (для юридического лица)

Отметка о принятии заявки:

Дата принятия (регистрации) заявки	№ регистрации заявки	Ответственное лицо, принявшее заявку	
« ____ » _____ 20__ г.			
		(фамилия, инициалы)	(подпись)

Постановляющая часть постановления Правительства Грузии «Об утверждении требований к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств»

На исполнение статьи 13 Закона Грузии «О лекарственных средствах»:

Статья 1

Утвердить требования к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств (далее – Руководство по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств), которые прилагаются.

Статья 2

Установить, что:

данное постановление вступает в силу с 1 января 2018 года;

до 1 января 2018 года данное постановление носит добровольный характер.

УТВЕРЖДЕНО
постановлением Правительства
Грузии
от _____ 20__ г. № _____

Руководство по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Общие положения

1. Данное Руководство по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств (далее – Руководство) содержит требования к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Целью данного Руководства является определить требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности лекарственных средств, а также определить условия, при которых исследования биоэквивалентности *in vivo* могут быть заменены исследованиями *in vitro*.

2. Данное Руководство подготовлено в целях гармонизации национальных норм и правил по проведению исследований биоэквивалентности с:

2.1) Руководством по исследованию биоэквивалентности (Guideline on the Investigation of Bioequivalence) CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr** от 20.01.2010, опубликованным Европейским медицинским агентством (далее – ЕМА);

2.2) Приложением IV к Руководству по исследованию биоэквивалентности «Представление биофармацевтических и биоаналитических данных в разделе 2.7.1 регистрационного досье на лекарственное средство» (Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1») от 17.11.2011.

3. Органом, ответственным за реализацию данного Руководства, является Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (далее – Агентство).

4. Исследования биоэквивалентности лекарственных средств должны проводиться в соответствии с данным Руководством и с соблюдением принятых в Грузии правил надлежащих доклинических (лабораторных) исследований (GLP) (далее – Правила GLP) и правил надлежащих клинических испытаний (GCP) (далее – Правила GCP).

5. Лекарственное средство, биоэквивалентность и биодоступность которого исследуется (далее – тестируемое лекарственное средство), должно производиться с соблюдением принятых в Грузии правил надлежащего производства (GMP) (далее – Правила GMP).

6. Действие данного Руководства распространяется на всех лиц, задействованных в разработке и исследованиях биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств, предусмотренных данным Руководством и Правилами GCP, а также владельцев торговых лицензий (заявителей), которые формируют регистрационные досье на лекарственные средства, Агентство и привлекаемых им инспекторов и экспертов.

7. Данное Руководство необходимо применять вместе с такими документами:

7.1) Порядком государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, а также порядком экспертизы лекарственных средств, утвержденным постановлением Правительства Грузии (далее – Порядок государственной регистрации лекарственных средств);

7.2) научными руководствами по вопросам проведения клинических испытаний лекарственных средств, опубликованными ЕМА и/или Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (далее – ICH)¹²⁹;

¹²⁹ В отношении научных руководств по вопросам проведения клинических испытаний лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованные ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА и/или ICH.

7.3) научными руководствами по вопросам качества лекарственных средств, опубликованными ЕМА и/или ИСН¹³⁰.

Статья 2. Сфера применения Руководства

1. Данное Руководство применяется к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств системного действия с немедленным высвобождением.

2. Требования к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств с модифицированным высвобождением, трансдермальных лекарственных средств и оральных ингаляционных лекарственных средств приведены в соответствующих руководствах, опубликованных ЕМА¹³¹.

3. Сфера применения данного Руководства ограничивается лекарственными средствами, содержащими химические соединения.

4. Требования к проведению исследований сопоставимости биологических лекарственных средств с референтным биологическим лекарственным средством приведены в отдельных руководствах для подобных биологических лекарственных средств (биосимиляров), опубликованных ЕМА¹³².

5. Основные принципы данного Руководства не применимы к растительным лекарственным средствам, действующие вещества которых не так хорошо охарактеризованы, как химические соединения.

¹³⁰ В отношении научных руководств по вопросам качества лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованные ИСН на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА и/или ИСН.

¹³¹ В отношении научных руководств по вопросам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств с модифицированным высвобождением, трансдермальных лекарственных средств и оральных ингаляционных лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА.

¹³² В отношении научных руководств для подобных биологических лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА.

6. Приведенные в данном Руководстве требования к планированию и проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств могут также применяться к сравнительным исследованиям биодоступности при изучении различных лекарственных форм (составов) при разработке нового лекарственного средства, содержащего новое химическое соединение; а также к сравнительным исследованиям биодоступности в случае гибридного лекарственного средства или при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, которые приводят к расширению торговой лицензии, которые основываются не только на данных биоэквивалентности.

7. Данным Руководством предусматриваются условия, при соблюдении которых исследования биодоступности проводить не требуется, а именно:

7.1) главой 6 данного Руководства – в случае дополнительной силы действия (дозировки) лекарственного средства;

7.2) приложением 2 к данному Руководству – для определенных типов лекарственных форм;

7.3) приложением 3 к данному Руководству – в случае возможности применения процедуры биоейвер на основании биофармацевтической системы классификации (далее – БСК).

8. Данное Руководство применяется при формировании и проведении экспертизы регистрационных досье, сопровождающих заявку о государственной регистрации генерического лекарственного средства согласно Порядку государственной регистрации лекарственных средств.

9. Данное Руководство может также применяться при формировании и проведении экспертизы регистрационных досье, сопровождающих следующие типы заявок о государственной регистрации лекарственного средства:

9.1) полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

9.2) смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

9.3) заявка о государственной регистрации гибридного лекарственного средства;

9.4) заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией.

10. Данное Руководство также применяется при формировании и проведении экспертизы материалов по внесению изменений в регистрационное досье на лекарственное средство (включая изменения, которые приводят к

расширению торговой лицензии) согласно Порядку государственной регистрации лекарственных средств.

11. Данное Руководство не применяется в случаях, когда биоэквивалентность определенных концентраций лекарственного средства референтному лекарственному средству не может быть продемонстрирована. В таких случаях проводятся фармакодинамические или клинические испытания лекарственного средства согласно соответствующим руководствам, опубликованным ЕМА и/или ИСН¹³³.

Статья 3. Термины и определения

1. Термины, которые используются в данном Руководстве, имеют следующее значение:

1.1) **аналит** (*analyte*) – измеряемое химическое соединение; аналитом может быть действующее вещество, биомолекула или ее производное, метаболит и/или продукт распада в биологической жидкости;

1.2) **биовейвер** (*biowaiver*) – процедура доказательства эквивалентности лекарственного средства референтному лекарственному средству без проведения исследований *in vivo*;

1.3) **доза лекарственного средства** (*dose*) – количество действующего вещества лекарственного средства на одно применение (однократное или многократное);

1.4) **модифицированное высвобождение** (*modified release*) – высвобождение из лекарственной формы, для которой характеристики высвобождения действующего вещества (а именно, временной интервал и/или место) выбраны таким образом, чтобы достичь терапевтических целей или удобства применения лекарственного средства. Эти цели не могут быть достигнуты при использовании обычных лекарственных форм, таких как раствор или лекарственная форма с немедленным высвобождением. К твердым лекарственным формам для орального применения с модифицированным

¹³³ В отношении научных руководств по вопросам проведения фармакодинамических или клинических испытаний лекарственных средств следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованные ИСН на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА и/или ИСН.

высвобождением относятся лекарственные средства как с отсроченным, так и с пролонгированным высвобождением;

1.5) **немедленное высвобождение** (*immediate release*) – высвобождение, при котором лекарственное средство растворяется в содержимом желудочно-кишечного тракта без отсрочки начала или без пролонгирования процесса растворения или абсорбции действующего вещества;

1.6) **преквалификация лекарственного средства Всемирной организацией здравоохранения** – процедура оценки Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) качества, безопасности и эффективности лекарственного средства;

1.7) **энантиомеры** (*enantiomers*) – соединения с такой же молекулярной формулой, что и действующее вещество, но которые отличаются пространственным расположением атомов в молекуле, и которые являются не совмещаемыми в пространстве зеркальными отображениями.

2. Термины биодоступность (*bioavailability*), биоэквивалентность (*bioequivalence*), владелец торговой лицензии (заявитель) (*marketing authorisation holder (applicant)*), генерическое лекарственное средство (*generic medicinal product*), действующее вещество (*active substance*), лекарственная форма (*dosage form*), лекарственное средство (*medicinal product*), оригинальное (инновационное) лекарственное средство (*original (innovative) medicinal product*), референтное лекарственное средство (*reference medicinal product*), сила действия лекарственного средства (*strength of the medicinal product*), спецификация (*specification*), фармацевтически альтернативные лекарственные средства (*pharmaceutical alternatives*), фармацевтически эквивалентные лекарственные средства (*pharmaceutical equivalences*), используемые в данном Руководстве, толкуются в соответствии с Законом Грузии «О лекарственных средствах».

3. Термины биофармацевтическая система классификации (БСК) (*biopharmaceutics classification system (BCS)*), гибридное лекарственное средство (*hybrid medicinal product*), исследование биоэквивалентности (*bioequivalence study*), исследование эквивалентности *in vitro* (*in vitro equivalence test*), критерий приемлемости (*acceptance criteria, limit*), медицинский газ (*medicinal gas*), новое действующее вещество лекарственного средства (*new active substance of the medicinal product*), процедура биовейвер на основании БСК (*BCS-based biowaiver*), регистрационная процедура (*authorisation procedure*), используемые в данном Руководстве, толкуются в соответствии с Порядком государственной регистрации лекарственных средств.

4. Другие термины, используемые в данном Руководстве, толкуются в соответствии с другими нормативно-правовыми актами Грузии.

Статья 4. Условные обозначения

В данном Руководстве используются следующие условные обозначения:

$Ae_{(0-t)}$ – общая экскреция с мочой неизмененного действующего вещества лекарственного средства с момента введения лекарственного средства до временной точки t ;

$AUC_{(0-t)}$ – площадь под кривой концентрация в плазме/время с момента введения лекарственного средства до последней определяемой концентрации во временной точке t ;

$AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под кривой концентрация в плазме/время, экстраполированная до бесконечности;

$AUC_{(0-\tau)}$ – площадь под кривой концентрация в плазме/время в интервале, который соответствует стационарному состоянию;

$AUC_{(0-72ч)}$ – площадь под кривой концентрация в плазме/время с момента введения лекарственного средства до 72 часов;

C_{max} – максимальная концентрация аналита в плазме;

$C_{max, ss}$ – максимальная концентрация аналита в плазме в стационарном состоянии;

residual area (остаточная площадь) – экстраполированная площадь ($AUC_{(0-\infty)}$ - $AUC_{(0-t)}$)/ $AUC_{(0-\infty)}$;

R_{max} – максимальная скорость экскреции с мочой;

t_{max} – время достижения C_{max} ;

$t_{max, ss}$ – время достижения $C_{max, ss}$;

$t_{1/2}$ – период полувыведения аналита из плазмы;

λ_z – константа скорости терминальной элиминации;

$SmPC$ – краткая характеристика лекарственного средства.

Статья 5. Предпосылки

1. Два лекарственных средства, содержащих то же действующее вещество, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными, а их биодоступность (скорость и степень) после введения в одной и той же молярной дозе укладывается в пределы заранее установленных критериев приемлемости. Эти критерии приемлемости устанавливаются для обеспечения сопоставимости характеристик лекарственных средств *in vivo*, то есть для установления подобности по безопасности и эффективности.

2. Для оценки скорости и степени абсорбции действующего вещества в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая концентрация в плазме/время. Выбранные фармакокинетические параметры и заранее установленные критерии приемлемости позволяют сделать окончательное заключение о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных средств. AUC (площадь под кривой концентрация/время) отображает степень воздействия (величину экспозиции). C_{\max} (максимальная концентрация в плазме, то есть пик экспозиции) и t_{\max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) являются параметрами, на которые влияет скорость абсорбции.

3. Концепция биоэквивалентности является основной для генерического лекарственного средства. Целью подтверждения биоэквивалентности лекарственных средств является доказать эквивалентность генерического и референтного лекарственных средств в биофармацевтическом исследовании, для того чтобы экстраполировать результаты доклинических исследований и клинических испытаний, проведенных в отношении референтного лекарственного средства, на генерическое лекарственное средство.

4. Наличие в регистрационном досье на лекарственное средство данных исследований биоэквивалентности может требоваться в случае других лекарственных средств, например, в случае лекарственного средства с фиксированной комбинацией (комбинированного лекарственного средства), гибридного лекарственного средства. Кроме того представление данных исследований биоэквивалентности может потребоваться и при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, включая изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство.

РАЗДЕЛ II. ДИЗАЙН, ПРОВЕДЕНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Статья 6. Обоснование и представление в регистрационном досье на лекарственное средство данных о проведенных исследованиях биоэквивалентности

1. Количество (объем) и дизайн исследований биоэквивалентности должны быть обоснованы и зависят от физико-химических характеристик действующего вещества, его фармакокинетических свойств и пропорциональности состава лекарственного средства. В частности, следует учитывать линейность фармакокинетики, необходимость проведения исследований в зависимости от

приема пищи (после приема пищи и натошак), необходимость проведения энантиоселективного анализа, а также возможность применения процедуры биовейвер для дополнительных сил действия (дозировок) лекарственного средства, как это указано в главах 4, 5 и 6 данного Руководства.

2. Перечень всех основных исследований, проведенных для лекарственного средства, то есть исследований биоэквивалентности лекарственного средства (тот же состав лекарственного средства и производственный процесс) референтному лекарственному средству должен быть представлен в разделе 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство.

3. Исследования должны включаться в перечень всех основных исследований, проведенных для лекарственного средства, независимо от их результатов.

4. В отношении всех проведенных исследований лекарственного средства владелец торговой лицензии (заявитель) должен представить полные отчеты, за исключением пилотных исследований, для которых достаточно представить краткий обзор (синопсис) исследования, в соответствии с научным руководством ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports)¹³⁴.

5. Полные отчеты пилотных исследований предоставляются владельцем торговой лицензии (заявителем) по запросу Агентства.

6. Раздел 2.7 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство также должен содержать краткий обзор (синопсис) исследований биоэквивалентности или сравнительной биодоступности лекарственного средства, проведенных при разработке лекарственного средства.

Глава 1. Дизайн исследования

Статья 7. Общие принципы

Исследование должно быть спланировано таким образом, чтобы эффект лекарственного средства можно было отличить от влияния других факторов.

¹³⁴ Следует применять научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

Статья 8. Стандартный дизайн исследования

1. При сравнении двух лекарственных средств рекомендуется рандомизированный, перекрестный дизайн исследования с однократным введением дозы лекарственного средства, включающий два периода и две последовательности.

2. Периоды введения лекарственного средства должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов для исследования биоэквивалентности лекарственных средств (далее – субъекты исследования) в начале второго периода исследования. Обычно, для этого достаточно не менее пяти периодов полувыведения.

Статья 9. Альтернативный дизайн исследования

1. В некоторых случаях, при условии, что дизайн исследования и статистические анализы научно обоснованы, в качестве альтернативы могут рассматриваться другие хорошо изученные дизайны исследования, такие как параллельный дизайн – для веществ с очень длительным $t_{1/2}$, и повторный (репликативный) дизайн, например для веществ с высоковариабельными фармакокинетическими характеристиками, как указано в главе 10 данного Руководства.

2. Если исследование с однократным введением дозы лекарственного средства не может быть проведено на здоровых добровольцах по причинам, связанным с переносимостью, и если невозможно проведение такого исследования у пациентов, допускается проведение исследования с многократным введением дозы лекарственного средства у пациентов.

3. В редких случаях, когда недостаточная чувствительность аналитического метода препятствует точному определению концентрации аналита в плазме после однократного введения дозы лекарственного средства, и когда концентрации в стационарном состоянии достаточно высокие, чтобы достоверно их измерить, в качестве альтернативы исследованию с однократным введением дозы лекарственного средства допустимо проведение исследования с многократным введением дозы лекарственного средства. Однако ввиду того, что исследование с многократным введением дозы лекарственного средства является менее чувствительным для определения различий в C_{max} , такой дизайн исследования

может быть приемлем только в том случае, если владелец торговой лицензии (заявитель) сможет однозначно доказать, что:

- 3.1) чувствительность аналитического метода не может быть улучшена, и
- 3.2) невозможно достоверно измерить концентрацию исходного соединения после однократного введения дозы лекарственного средства, принимая при этом во внимание то, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо использовать дозы, превышающие терапевтические, как указано в главе 6 данного Руководства.

4. Принимая во внимание последние разработки в методологии биоаналитического анализа, маловероятно, что исходное соединение лекарственного средства не может быть измерено точно и правильно. Поэтому использование дизайна исследования с многократным введением дозы лекарственного средства вместо дизайна с однократным введением дозы лекарственного средства в силу недостаточной чувствительности аналитического метода допустимо только в исключительных случаях.

5. В исследованиях со стационарным состоянием отмывочный период после введения дозы лекарственного средства в первом периоде может перекрывать нарастание концентрации аналита во втором периоде, при условии, что продолжительность такого нарастания достаточно длительная и составляет не менее пяти конечных $t_{1/2}$.

Глава 2. Референтное и тестируемое лекарственные средства

Статья 10. Референтное лекарственное средство

1. При государственной регистрации генерического лекарственного средства и гибридного лекарственного средства заявка о государственной регистрации должна содержать информацию о референтном лекарственном средстве, к которому в соответствующих исследованиях биодоступности продемонстрирована биоэквивалентность лекарственного средства, поданного с целью государственной регистрации в Грузии.

2. В разделе 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье на лекарственное средство «Информация для заявок о государственной регистрации генерического лекарственного средства, гибридного лекарственного средства, подобного биологического лекарственного средства (биосимиляра)» должно быть приведено обоснование выбора референтного лекарственного средства.

3. Референтным лекарственным средством должно быть лекарственное средство, которое было зарегистрировано или зарегистрировано в любой стране на основании полного регистрационного досье по одному из следующих типов заявки о государственной регистрации лекарственного средства:

3.1) полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

3.2) смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

3.3) библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением);

3.4) заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией;

3.5) заявка информированного согласия.

4. Референтное лекарственное средство в первую очередь должно быть оригинальным (инновационным) лекарственным средством.

5. В случаях, когда для лекарственных средств оригинальное (инновационное) лекарственное средство не может быть установлено в принципе, а в некоторых случаях оно может отсутствовать на рынке, при выборе референтного лекарственного средства владелец торговой лицензии (заявитель) должен придерживаться следующего алгоритма:

5.1) оригинальное (инновационное) лекарственное средство, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Грузии, приобретенное на рынке Грузии;

5.2) оригинальное (инновационное) лекарственное средство, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в любой стране со строгой регуляторной системой, приобретенное на рынке этой страны (при невозможности выполнения пункта 1) данной части);

5.3) лекарственное средство, включенное в перечень референтных лекарственных средств, рекомендованных ВОЗ, и приобретенное на рынке страны, в которой расположен производитель, приведенный в данном перечне (при невозможности выполнения пунктов 1) и 2) данной части);

5.4) оригинальное (инновационное) лекарственное средство, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в любой стране, приобретенное на рынке этой страны (при невозможности выполнения пунктов 1), 2) и 3) данной части);

5.5) лекарственное средство, выбор которого обоснован владельцем торговой лицензии (заявителем) с учетом таких критериев (при невозможности выполнения пунктов 1), 2), 3) и 4) данной части):

5.5.1) регистрация лекарственного средства в странах со строгой регуляторной системой;

5.5.2) преквалификация лекарственного средства ВОЗ;

5.5.3) использование лекарственного средства в клинической практике, задокументированное в опубликованной научной литературе; и

5.5.4) длительное и беспроблемное наблюдение за применением лекарственного средства в пострегистрационном периоде. Кроме того данное лекарственное средство должно соответствовать требованиям к качеству, установленным фармакопеей, используемой в Грузии.

6. Лекарственное средство, являющееся предметом заявки о государственной регистрации генерического лекарственного средства или заявки о государственной регистрации гибридного лекарственного средства, или заявки о внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии генерического/гибридного лекарственного средства, как правило, сравнивается с соответствующей лекарственной формой референтного лекарственного средства, если она размещена на рынке.

7. При внесении изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии на лекарственное средство, зарегистрированное по полной и независимой или смешанной заявке о государственной регистрации, и при наличии нескольких лекарственных форм такого лекарственного средства, в качестве референтного лекарственного средства рекомендовано использовать лекарственную форму, которая была изначально зарегистрирована (и для которой были проведены исследования безопасности и эффективности), если она находится в рынке.

8. Выбор референтного лекарственного средства для его использования в исследованиях биоэквивалентности является обязанностью владельца торговой лицензии (заявителя) и должен основываться на результатах количественного определения действующего вещества и данных о растворении лекарственного средства. Количественное содержание действующего вещества в серии, используемой в качестве тестируемого лекарственного средства, не должно отличаться более чем на 5% от количественного содержания действующего вещества в серии референтного лекарственного средства, если владельцем торговой лицензии (заявителем) не обосновано другое. Количественное содержание действующего вещества в серии тестируемого и референтного лекарственных средств должно определяться с помощью методики (процедуры), используемой для рутинного контроля качества тестируемого лекарственного средства.

9. Владелец торговой лицензии (заявитель) с помощью количественного определения действующего вещества и данных о растворении лекарственного средства должен документально подтвердить выбор репрезентативной серии референтного лекарственного средства. При выборе серии референтного лекарственного средства для использования в исследовании биоэквивалентности рекомендуется изучить несколько серий референтного лекарственного средства.

Статья 11. Тестируемое лекарственное средство

1. Тестируемое лекарственное средство, использованное в исследовании биоэквивалентности, должно быть репрезентативным лекарственному средству, которое будет размещено на рынке, что должно быть изучено и обосновано владельцем торговой лицензии (заявителем). Например, для твердых лекарственных форм системного действия для орального применения:

1.1) тестируемое лекарственное средство, как правило, отбирается из серии, размер которой составляет как минимум 1/10 промышленной серии или 100 000 единиц лекарственных форм, в зависимости от того, который из объемов больше, если владельцем торговой лицензии (заявителем) не обосновано другое;

1.2) производство использованных серий тестируемого лекарственного средства должно обеспечивать высокий уровень гарантии того, что лекарственное средство и процесс производства будут воспроизведены в промышленном масштабе. Если объем промышленной серии меньше 100 000 единиц лекарственных форм, для исследования биоэквивалентности необходимо использовать промышленную серию в полном объеме;

1.3) характеристика (описание) и требования спецификации критических показателей качества лекарственного средства, таких как растворимость, должны быть установлены на тестируемой серии, то есть серии для клинических испытаний, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;

1.4) образцы из дополнительных пилотных и/или промышленных серий лекарственного средства, которое подается с целью проведения регистрационной процедуры, должны сравниваться с образцами из серии тестируемого лекарственного средства, использованной в исследовании биоэквивалентности; они должны демонстрировать подобные профили растворения *in vitro* в подходящих условиях проведения теста на растворение, как указано в приложении 1 к данному Руководству.

2. Для первых трех промышленных серий лекарственного средства в твердой лекарственной форме системного действия для орального применения должны быть проведены сравнительные исследования профиля растворения. Если промышленные серии не доступны на момент подачи заявки, владельцу торговой лицензии (заявителю) запрещено размещать лекарственное средство на рынке до

тех пор, пока не будут завершены сравнительные исследования профиля растворения.

3. Владелец торговой лицензии (заявитель) должен представить результаты сравнительных исследований профиля растворения первых трех промышленных серий лекарственного средства в твердой лекарственной форме системного действия для орального применения по запросу Агентства. Если полученные результаты исследований профиля растворения не подтверждают его подобие, владелец торговой лицензии (заявитель) должен представить эти результаты в Агентство с предложенными мерами для достижения подобия профилей растворения.

4. Для других лекарственных форм системного действия с немедленным высвобождением обоснование репрезентативности серии тестируемого лекарственного средства должно проводиться согласно частям 1-3 данной статьи.

Статья 12. Упаковка референтного и тестируемого лекарственных средств

1. Референтное и тестируемое лекарственные средства должны быть упакованы индивидуально для каждого субъекта исследования и для каждого периода исследования перед их отправкой к месту проведения исследования или непосредственно в месте проведения исследования.

2. Упаковку (в том числе маркировку) лекарственных средств следует осуществлять в соответствии с правилами GMP (включая приложение 13 к правилам GMP), которые эквивалентны правилам GMP, принятым в Грузии.

3. Должна быть предусмотрена возможность безошибочного определения лекарственного средства, введенного каждому субъекту исследования в каждом периоде исследования. Поэтому необходимо подробно документировать упаковку, маркировку и введение лекарственных средств субъектам исследования. Такая документация должна содержать описание всех мер предосторожности, предпринятых для предотвращения и обнаружения потенциальных (возможных) ошибок в дозировании. Рекомендуются использовать этикетки с отрывным корешком.

Глава 3. Субъекты исследования

Статья 13. Количество субъектов

Количество субъектов исследования, включенных в исследование, должно основываться на соответствующем расчете размера выборки. Минимальное количество субъектов, оцениваемых в исследовании биоэквивалентности, должно быть 12.

Статья 14. Отбор субъектов исследования

1. Группа субъектов исследования должна быть подобрана таким образом, чтобы была обеспечена возможность выявления различий между лекарственными средствами. С целью снижения вариабельности, не связанной с различиями между лекарственными средствами, исследования, как правило, необходимо проводить у здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда введение лекарственного средства неприемлемо для здоровых добровольцев по причинам безопасности и приводит к тому, что исследование становится неэтичным. В большинстве случаев модель исследования *in vivo* с участием здоровых добровольцев для установления различий между сравниваемыми лекарственными средствами считается приемлемой и позволяет экстраполировать результаты на популяции, у которых одобрено применение референтного лекарственного средства (лица пожилого возраста, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью и другие).

2. Критерии включения субъектов в исследование и исключения из него должны быть четко прописаны в протоколе исследования. Субъекты исследования должны быть в возрасте 18 лет и старше и предпочтительно иметь индекс массы тела $18,5 - 30 \text{ кг/м}^2$.

3. Отбор субъектов исследования проводится по данным клинических лабораторных тестов (исследований), истории болезней и медицинского обследования. В зависимости от терапевтического класса (фармакотерапевтической группы), к которому принадлежит лекарственное средство, и его профиля безопасности, может потребоваться проведение специального медицинского обследования и принятие мер предосторожности до, во время и по завершении исследования. Субъекты исследования могут быть любого пола, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста. Предпочтительно, чтобы субъекты исследования были не курящими и не имели в анамнезе алкогольной зависимости или злоупотребления лекарственными средствами. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей лекарственного средства следует предусмотреть фенотипирование и/или генотипирование субъектов исследования.

4. В исследованиях с параллельным дизайном, группы субъектов должны сравниваться по всем известным переменным, которые могут повлиять на фармакокинетику действующего вещества (например, возраст, масса тела, пол, этническая принадлежность, курение, ускоренный/замедленный метаболизм). Это является важной предпосылкой для получения достоверных результатов в таких исследованиях.

5. Если известно, что тестируемое действующее вещество вызывает побочные реакции, а фармакологические эффекты или риски считаются неприемлемыми для здоровых добровольцев, в качестве субъектов исследования, предприняв необходимые меры предосторожности и установив соответствующее наблюдение, вместо здоровых добровольцев могут быть включены пациенты.

Глава 4. Проведение исследования

Статья 15. Стандартизация исследования

1. Чтобы свести к минимуму вариабельность всех вовлеченных факторов, за исключением факторов, обусловленных свойствами сравниваемых лекарственных средств, условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в связи с чем, стандартизации подлежат диета, прием жидкости и физические нагрузки субъектов исследования.

2. Должно быть установлено время приема пищи. Субъекты исследования не должны принимать пищу, как минимум за 8 часов до приема лекарственных средств, если не обосновано другое. Поскольку прием жидкости может повлиять на прохождение через желудок лекарственных форм для орального применения, тестируемое и референтное лекарственные средства следует запивать стандартным объемом жидкости (не менее 150 мл). Воду можно пить по желанию, за исключением 1 часа до и после приема лекарственного средства; прием пищи запрещен в течение 4 часов после приема лекарственного средства. Пищу, потребляемую после приема лекарственного средства, необходимо стандартизировать по составу и времени приема в течение достаточного периода времени (например, 12 часов).

3. Если исследование должно проводиться после еды, прием лекарственного средства по отношению к пище рекомендуется осуществлять в соответствии с SmPC референтного лекарственного средства. Если такие сведения отсутствуют в SmPC референтного лекарственного средства, то субъекты должны начать прием пищи за 30 минут до приема лекарственного средства и продолжительность приема пищи должна составлять не более 30 минут.

4. Поскольку биодоступность действующего вещества из лекарственной формы может зависеть от длительности прохождения через желудочно-кишечный тракт и интенсивности регионарного кровотока, может понадобиться стандартизировать положение тела и физическую активность субъекта исследования.

5. В течение определенного периода до и во время исследования субъекты исследования должны воздерживаться от приема пищи и напитков, которые могут повлиять на функцию сердечно-сосудистой или пищеварительной системы, печени и/или почек (например, алкогольные напитки или некоторые фруктовые соки, такие как грейпфрутовый).

6. Субъекты исследования не должны принимать какие-либо сопутствующие лекарственные средства (включая растительные лекарственные средства) в течение соответствующего периода до и во время исследования. Однако применение контрацептивов допускается.

7. Если прием сопутствующих лекарственных средств неизбежен и субъекты исследования принимают эти лекарственные средства, например, для купирования побочных явлений (например, головной боли), то их применение должно документироваться (с указанием дозы и времени применения) и должно быть изучено возможное их влияние на исход исследования. Изредка из соображений безопасности или переносимости всем субъектам исследования назначают сопутствующие лекарственные средства (например, антагонисты опиоидных рецепторов, противорвотные средства). В этом случае необходимо изучить возможность лекарственного взаимодействия или влияния на биоаналитическую методику, что может сказаться на результатах исследования.

8. Лекарственные средства, которые согласно SmPC референтного лекарственного средства используются исключительно в комбинации с другим лекарственным средством (например, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ применяются только в комбинации с ритонавиром), могут исследоваться или в указанной комбинации, или без применения сопутствующего лекарственного средства.

9. В исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ необходимо, по возможности, контролировать факторы, которые могут повлиять на их базовый уровень (например, строгий контроль принимаемой пищи).

Статья 16. Время отбора образцов

1. Для адекватного описания профиля концентрация в плазме/время необходимо отобрать достаточное количество образцов. В целях получения достоверной оценки максимального воздействия (пика экспозиции) необходимо предусмотреть частый отбор образцов вблизи предполагаемого t_{\max} . В частности, график отбора образцов должен быть составлен так, чтобы C_{\max} не являлась первой точкой на кривой концентрация в плазме/время. Также график отбора образцов должен достаточно длительно охватывать кривую концентрация в плазме/время, чтобы обеспечить надежную оценку степени воздействия (экспозиции). Это достигается, когда $AUC_{(0-t)}$ перекрывает не менее 80% от $AUC_{(0-\infty)}$. Для достоверной оценки константы скорости терминальной элиминации (необходимой для достоверной оценки $AUC_{(0-\infty)}$) в течение терминальной логарифмически линейной фазы следует отобрать не менее 3-4 образцов. Поскольку для лекарственных форм с немедленным высвобождением фаза абсорбции не превышает 72 часа, то для сравнения степени воздействия (экспозиции) в качестве альтернативы $AUC_{(0-t)}$ может использоваться AUC , усеченная до 72 часов ($AUC_{(0-72 \text{ ч.})}$). Поэтому для любых лекарственных форм с немедленным высвобождением независимо от $t_{1/2}$ анализа, отбор образцов в течение периода более 72 часов не требуется.

2. В исследованиях с многократным введением дозы для точного определения $AUC_{(0-\tau)}$ необходимо отобрать «преддозовый» образец непосредственно перед (в течение 5 минут) приемом лекарственного средства, а последний образец – в течение 10 минут номинального времени для интервала дозирования, то есть интервала между приемами лекарственного средства.

3. Если в качестве биологического материала, в котором определяется содержание действующего вещества, выбрана моча, ее, как правило, необходимо собирать в течение не менее трех $t_{1/2}$. Однако, в соответствии с рекомендациями по отбору образцов плазмы, сбор мочи в течение более 72 часов не требуется. Если необходимо определять скорость экскреции, интервалы между отборами образцов в фазе абсорбции должны быть, по возможности, как можно короче, как указано также в главе 5 данного Руководства.

4. Для эндогенных веществ график отбора образцов должен позволить описать их базовое содержание (профиль) для каждого субъекта исследования в каждом периоде исследования. Как правило, базовый профиль определяется на 2-3 образцах, отобранных перед применением лекарственного средства. В других случаях, чтобы учесть циркадные колебания базового содержания эндогенного вещества, отбор образцов требуется проводить с регулярной периодичностью в

течение 1-2 дней перед применением лекарственного средства, как указано также в главе 5 данного Руководства.

Статья 17. Состояния натощак или после приема пищи

1. Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят натощак, поскольку считается, что это состояние является наиболее чувствительным для выявления потенциального отличия между сравниваемыми лекарственными средствами. Если в SmPC референтного лекарственного средства его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно SmPC референтного лекарственного средства его следует применять исключительно после еды, то исследование биоэквивалентности проводят после приема пищи.

2. Однако для лекарственных средств со специфическими свойствами лекарственной формы (например, микроэмульсии, твердые дисперсии) исследование биоэквивалентности проводят как натощак, так и после приема пищи; указанное правило не применяется, если лекарственное средство необходимо принимать либо строго натощак, либо после еды.

3. Если требуется проведение обоих видов исследования (как натощак, так и после приема пищи), то допустимо проводить два отдельных перекрестных исследования с двумя периодами или одно перекрестное исследование с четырьмя периодами.

4. В исследованиях, когда прием лекарственного средства осуществляется после приема пищи, состав пищи должен соответствовать рекомендациям SmPC референтного лекарственного средства. Если в SmPC референтного лекарственного средства отсутствуют какие-либо рекомендации по этому поводу, то пища должна быть высококалорийной (приблизительно 800 – 1 000 ккал), с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности пищи). На белки должно приходиться около 150 ккал, на углеводы – около 250 ккал и на жиры – 500 – 600 ккал. Необходимо описать состав пищи относительно содержания в ней белков, жиров и углеводов (в граммах, абсолютном и относительном (%) содержании калорий).

Глава 5. Исследуемые параметры

Статья 18. Фармакокинетические параметры

1. При оценке фармакокинетических параметров необходимо использовать фактическое время отбора образцов. В исследованиях биоэквивалентности после однократного приема дозы лекарственного средства определяют $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} и t_{max} . В исследованиях биоэквивалентности с периодом отбора образцов в течение 72 часов и с определением концентрации в точке 72 часа описывать $AUC_{(0-\infty)}$ и остаточную площадь нет необходимости; достаточно документировать сведения о AUC , усеченной в точке 72 часа ($AUC_{(0-72 \text{ ч.})}$). Дополнительно могут быть описаны такие параметры, как λ_z и $t_{1/2}$.

2. Для лекарственных средств с немедленным высвобождением в исследованиях биоэквивалентности в стационарном состоянии необходимо определять $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$ и $t_{max,ss}$.

3. При использовании в качестве биологического материала мочи необходимо определять $Ae_{(0-t)}$ и, если возможно, R_{max} .

4. Для определения фармакокинетических параметров в исследованиях биоэквивалентности используют некомпартментальные методы. Использование компартментальных методов для оценки параметров неприемлемо.

Статья 19. Исходное соединение или его метаболиты

1. Общие рекомендации

В принципе оценка биоэквивалентности должна базироваться на измерении концентраций исходного соединения, поскольку для определения различий между лекарственными средствами по скорости абсорбции C_{max} исходного соединения обычно является более чувствительным показателем, чем C_{max} его метаболита.

2. Неактивные пролекарственные средства

Для неактивных пролекарственных средств также рекомендуется проводить исследование биоэквивалентности в отношении исходного соединения. Определять концентрацию активного метаболита не требуется. Однако некоторые пролекарственные средства могут быть в низких концентрациях в плазме и быстро элиминироваться из кровотока, что затрудняет подтверждение биоэквивалентности по исходному соединению. В этом случае допускается подтверждать биоэквивалентность для основного активного метаболита без измерения концентрации исходного соединения. В контексте данного Руководства исходное соединение считается неактивным пролекарственным средством, если у такого соединения отсутствует или очень низкий вклад в клиническую эффективность лекарственного средства.

3. Использование данных о метаболите вместо данных об активном исходном соединении

Использование сведений о метаболите вместо данных об активном исходном соединении не рекомендуется. Такая замена допустима лишь в том случае, если владелец торговой лицензии (заявитель) сможет надлежаще обосновать, что чувствительность аналитического метода в отношении измерения исходного соединения не может быть улучшена, и что после введения однократной дозы лекарственного средства достоверно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо использовать высшую однократную дозу, как указано также в главе 6 данного Руководства. Принимая во внимание последние разработки в методологии биоаналитического анализа, маловероятно, что исходное вещество лекарственного средства не может быть измерено точно и правильно. Поэтому использование данных о метаболите вместо данных об активном исходном соединении допустимо лишь в исключительных случаях. При осуществлении такой замены, владелец торговой лицензии (заявитель) обязан представить все имеющиеся сведения, подтверждающие, что воздействие (экспозиция) метаболита отображает воздействие (экспозицию) исходного соединения, и что в терапевтических дозах образование метаболита не является насыщаемым процессом.

Статья 20. Энантиомеры

1. Для измерения концентрации энантиомера допускается, как правило, использование ахиральных биоаналитических методов. Концентрацию каждого энантиомера необходимо измерять при выполнении всех нижеперечисленных условий:

- 1.1) энантиомеры демонстрируют разную фармакокинетику;
- 1.2) энантиомеры демонстрируют выраженные различия в фармакодинамике;
- 1.3) степень воздействия (величину экспозиции) (AUC) энантиомеров различается по причине различий в скорости абсорбции.

2. Концентрацию каждого энантиомера необходимо измерять, если все условия, предусмотренные частью 1 данной статьи, выполняются или сведения о них отсутствуют. Если фармакологической активностью обладает только один из энантиомеров, а фармакологическая активность другого энантиомера низкая или полностью отсутствует, то достаточно подтвердить биоэквивалентность только для активного энантиомера.

Статья 21. Использование данных об экскреции с мочой

Если достоверно определить профиль концентрация/время исходного соединения в плазме невозможно, то для определения степени воздействия (экспозиции) в качестве замены данных концентрации в плазме допустимо использование данных об экскреции с мочой. Однако необходимо четко обосновать использование данных мочи при оценке максимального воздействия (экспозиции). Если можно определить достоверные данные о C_{\max} в плазме, то для оценки биоэквивалентности эти данные необходимо представить наряду с данными степени воздействия (экспозиции), полученной при использовании мочи. При использовании данных об экскреции с мочой владелец торговой лицензии (заявитель) обязан представить все имеющиеся сведения, подтверждающие, что экскреция с мочой отражает воздействие (экспозицию) в плазме.

Статья 22. Эндогенные вещества

1. Если исследуемое действующее вещество является эндогенным, то вычисление фармакокинетических параметров необходимо осуществлять с поправкой на его базовое содержание, чтобы вычисляемые фармакокинетические параметры относились к дополнительным концентрациям, полученным вследствие приема лекарственного средства. При условии приемлемой переносимости дозы лекарственного средства и если дополнительную концентрацию эндогенного вещества, превышающую базовую концентрацию, которая достигается после приема лекарственного средства, можно достоверно измерить, в исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ допустимо применение доз, превышающих терапевтические дозы. Если после введения различных доз эндогенного вещества разница в воздействии (экспозиции) ранее не была установлена, ее необходимо определить либо в пилотном исследовании, либо в рамках (как часть) основного исследования биоэквивалентности с использованием различных доз референтного лекарственного средства, как гарантия того, что использование этих доз позволит определить потенциальные различия между лекарственными средствами.

2. В протоколе исследования необходимо заранее определить и обосновать правильный метод, используемый для поправки на базовое содержание эндогенного вещества. В качестве метода предпочтительно использовать стандартный метод вычитания: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема лекарственного средства, либо AUC эндогенного вещества, определенная до приема лекарственного средства. Изредка, когда концентрация эндогенного вещества после приема лекарственного

средства существенно превышает базовую, поправка на фоновое содержание эндогенного вещества может не требоваться.

3. В исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ напрямую оценить наличие эффекта переноса не представляется возможным, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность при выборе длительности отмывочного периода, которая должна быть достаточной.

Глава 6. Исследуемые силы действия лекарственного средства

Статья 23. Выбор исследуемой силы действия лекарственного средства

1. Если государственной регистрации подлежат несколько сил действия (дозировок) лекарственного средства, то в зависимости от пропорциональности состава между различными силами действия (дозировками) и другими свойствами лекарственного средства, описанными ниже, исследование биоэквивалентности может быть проведено в отношении одной или двух дозировок. Выбор исследуемой силы действия (дозировки) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

2. Если фармакокинетика нелинейна (то есть непропорциональное увеличение AUC с увеличением дозы принимаемого лекарственного средства), между разными силами действия (дозировками) лекарственного средства могут быть различия в чувствительности определения потенциальных различий между сравниваемыми лекарственными средствами. В рамках данного Руководства фармакокинетика считается линейной, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой силы действия (дозировки) (то есть дозировки, используемой в исследовании биоэквивалентности) и силы действия (дозировки), в отношении которой(ых) проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25%. Для оценки линейности владелец торговой лицензии (заявитель) должен изучить и критически оценить всю доступную научную литературу в отношении пропорциональности дозы. Линейность подтверждается, если различия между скорректированными по дозе AUC находятся в пределах $\pm 25\%$.

3. Если для силы (сил) действия (дозировки(ок)), обладающей наибольшей чувствительностью в отношении установления потенциального отличия между сравниваемыми лекарственными средствами, продемонстрирована биоэквивалентность, то в отношении другой(их) силы (сил) действия (дозировки(ок)) исследования биоэквивалентности *in vivo* могут не проводиться.

Статья 24. Общие условия применения процедуры биоейвер (отказа от проведения исследования биоэквивалентности *in vivo*)

1. Исследования биоэквивалентности *in vivo* дополнительной(ых) силы (сил) действия (дозировки(ок)) лекарственного средства могут не проводиться, если соблюдаются все следующие условия:

1.1) производственный процесс для различных сил действия (дозировок) лекарственного средства одинаковый;

1.2) качественный состав различных сил действия (дозировок) лекарственного средства одинаковый;

1.3) состав различных сил действия (дозировок) лекарственного средства количественно пропорционален, то есть отношение между содержанием каждого из вспомогательных веществ к содержанию действующего вещества (действующих веществ) совпадает для всех сил действия (дозировок) (для лекарственных средств с немедленным высвобождением данное требование не касается компонентов оболочек, компонентов оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). Если есть некоторые отклонения в количественной пропорциональности состава, то условие 1.3) все еще считается выполненным, если в отношении исследуемой силы действия (дозировки) и силы (сил) действия (дозировки(ок)), для которой(ых) не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются условия 1.3.1) и 1.3.2) или соблюдаются условия 1.3.1) и 1.3.3):

1.3.1) содержание действующего(их) вещества(в) менее 5% от массы ядра таблетки, массы содержимого капсулы;

1.3.2) содержание вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех сил действия (дозировок), а изменяется только содержание действующего вещества;

1.3.3) содержание наполнителя изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; содержание остальных вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы для рассматриваемых сил действия (дозировок) остается неизменным;

1.4) соответствующие данные растворения *in vitro* должны подтверждать отсутствие необходимости проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* дополнительной силы действия (дозировки), как указано в разделе III данного Руководства.

Статья 25. Линейная фармакокинетика

1. Если для лекарственного средства выполняются все условия, предусмотренные пунктами 1.1) - 1.4) части 1 статьи 24 данного Руководства,

достаточно подтвердить биоэквивалентность только в отношении одной силы действия (дозировки) лекарственного средства.

2. Обычно исследование биоэквивалентности проводится для наибольшей силы действия (дозировки) лекарственного средства. Для лекарственных средств с линейной фармакокинетикой и при условии высокой растворимости действующего вещества, как указано в приложении 3 к данному Руководству, допустимо проводить исследование биоэквивалентности с использованием силы действия (дозировки), меньшей максимальной. Выбор меньшей силы действия (дозировки) также может быть обоснован с позиций безопасности и/или переносимости, когда введение максимальной силы действия (дозировки) здоровым добровольцам неприемлемо. Кроме того, если чувствительность аналитического метода не позволяет достаточно точно измерить концентрации аналита в плазме после однократного введения максимальной силы действия (дозировки) лекарственного средства, допустимо применение более высокой дозы (предпочтительно использовать несколько таблеток с максимальной силой действия (дозировкой)). Выбранная доза может превышать максимальную терапевтическую дозу только в том случае, если она хорошо переносится здоровыми добровольцами, и отсутствуют ограничения по абсорбции или растворимости в такой дозе.

Статья 26. Нелинейная фармакокинетика

1. Для лекарственных средств с нелинейной фармакокинетикой, для которой характерно более чем пропорциональное увеличение AUC с увеличением дозы лекарственного средства в диапазоне терапевтической дозы, исследование биоэквивалентности, как правило, проводится с использованием максимальной силы действия (дозировки). Как и в случае с лекарственными средствами с линейной фармакокинетикой, выбор меньшей силы действия (дозировки) может быть обоснован с позиций безопасности и/или переносимости, когда введение максимальной силы действия (дозировки) здоровым добровольцам неприемлемо. Вследствие проблем с чувствительностью аналитического метода аналогично лекарственным средствам с линейной фармакокинетикой также допускается применение более высоких доз лекарственных средств с нелинейной фармакокинетикой.

2. Исследование биоэквивалентности лекарственных средств, для которых характерно менее чем пропорциональное увеличение AUC с увеличением дозы лекарственного средства в диапазоне терапевтической дозы, в большинстве случаев требуется проводить для максимальной и минимальной силы действия (дозировки) (или для силы действия (дозировки), фармакокинетика которой

находится в линейном диапазоне), то есть в этом случае проводится два исследования биоэквивалентности. Если нелинейность фармакокинетики не обусловлена ограниченной растворимостью действующего вещества лекарственного средства, а объясняется, например, насыщением транспортеров (переносчиков), и при условии, что соблюдаются условия, предусмотренные пунктами 1.1) - 1.4) части 1 статьи 24 данного Руководства, а сравниваемые (тестируемое и референтное) лекарственные средства не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведение исследования биоэквивалентности с наименьшей силой действия (дозировкой) (или дозировкой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне). Выбор других сил действия (дозировок) лекарственного средства может быть обоснован, если в виду проблем с чувствительностью аналитического метода проведение исследования с наименьшей силой действия (дозировкой) невозможно, или если по причинам безопасности и/или переносимости применение наибольшей силы действия (дозировки) лекарственного средства у здоровых добровольцев неприемлемо.

Статья 27. Исследование крайних вариантов (брекетинг)

1. Если исследование биоэквивалентности требуется провести более чем для двух сил действия (дозировок) лекарственного средства, например, вследствие различий в пропорциональности состава, может быть использован так называемый брекетинг-подход, позволяющий ограничиться проведением исследований крайних вариантов. В этом случае допустимо проведение двух исследований биоэквивалентности, при условии, что выбранные силы действия (дозировки) представляют собой крайние значения (экстремумы), например, максимальная и минимальная, или являются двумя силами действия (дозировками), наиболее резко отличающимися по составу, и поэтому любые отличия по составу других сил действия (дозировок) охватываются двумя проведенными исследованиями.

2. Если оценку биоэквивалентности необходимо осуществить натощак и после приема пищи и для двух сил действия (дозировок) вследствие нелинейной абсорбции или отклонений от пропорциональности состава, достаточно провести исследование натощак и после приема пищи только для одной силы действия (дозировки). Отсутствие необходимости проведения исследования биоэквивалентности натощак или после приема пищи для другой(их) силы (сил) действия (дозировки(ок)) может быть обосновано существующими данными и/или данными о фармакокинетике, полученными при изучении исследуемой силы действия (дозировки) из исследования, проведенного натощак и после приема пищи. При выборе условий проведения исследований (натощак или после

приема пищи) для изучения остальных сил действия (дозировок) предпочтение отдается условиям, наиболее чувствительным для выявления возможных различий между сравниваемыми лекарственными средствами.

Статья 28. Фиксированные комбинации (комбинированные лекарственные средства)

В отношении всех действующих веществ комбинированных лекарственных средств должны выполняться условия пропорциональности состава. При расчете содержания каждого действующего вещества комбинированного лекарственного средства остальные действующие вещества рассматриваются как вспомогательные вещества. Каждый слой двухслойных таблеток может рассматриваться независимо.

Глава 7. Методология биоаналитической части исследования

Статья 29. Общие положения

1. Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности должна проводиться в соответствии с Правилами GLP. В то же время, поскольку биоаналитические исследования при участии человека не входят в сферу действия Правил GLP, места проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности не подлежат обязательным проверкам (инспекциям) на соответствие Правилам GLP, которые проводятся компетентными органами других стран и/или Агентством в рамках государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств.

2. Для получения достоверных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, необходимо подробно описать используемые биоаналитические методики, полностью их валидировать и документировать. В каждом аналитическом цикле (серии аналитических опытов) в рамках исследования необходимо подтвердить пригодность (валидировать) методики с использованием образцов для контроля качества.

3. Основными характеристиками биоаналитической методики, необходимыми для обеспечения приемлемости ее выполнения и достоверности полученных аналитических результатов, являются: селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика (характеристика калибровочной кривой), правильность, точность и стабильность.

4. Поскольку концентрации до приема лекарственного средства должны определяться при 5% от C_{\max} или менее, нижний предел количественного определения методики должен составлять 1/20 от C_{\max} или ниже, как указано в статье 35 данного Руководства.

5. Проведение повторного анализа исследуемых образцов должно быть предусмотрено в протоколе исследования (и/или в стандартных операционных процедурах) до фактического начала такого анализа. Как правило, повторный анализ образцов субъектов исследования по фармакокинетическим причинам не допустим, что особенно важно для исследований биоэквивалентности, поскольку это может исказить результаты исследования.

6. Лица, осуществляющие анализ образцов, не должны знать о принимаемых субъектами исследования лекарственных средствах, то есть биоаналитическая часть исследования биоэквивалентности должна проводиться с ослеплением.

Глава 8. Оценка

Статья 30. Поправка на состав действующего вещества

В исследованиях биоэквивалентности фармакокинетические параметры, как правило, не корректируются, с учетом различий в количественном определении действующего вещества между сериями тестируемого и референтного лекарственных средств. Однако в исключительных случаях, когда нельзя найти серию референтного лекарственного средства, для которой содержание действующего вещества отличается менее 5% от содержания действующего вещества в тестируемом лекарственном средстве, как указано в главе 2 данного Руководства, поправка на состав действующего вещества допустима. Использование поправки на состав действующего вещества должно быть отображено в протоколе исследования, а также обосновано включением в протокол исследования результатов количественного определения действующего вещества в тестируемом и референтном лекарственных средствах.

Статья 31. Отбор субъектов исследования для анализа

1. Все субъекты исследования, принимавшие лекарственное средство, должны быть включены в статистический анализ, за исключением субъектов, участвовавших в перекрестном исследовании, у которых отсутствуют оцениваемые данные, как по тестируемому, так и по референтному лекарственному средству (или субъектов, участвовавших в исследовании с

параллельными группами, у которых отсутствуют оцениваемые данные одного периода).

2. Обработку данных всех субъектов исследования, принимавших лекарственное средство, необходимо осуществлять одинаково. В протоколе исследования не допускается предусматривать включение в анализ данных о «запасных» субъектах только с целью замены данных исключенных субъектов. Даже если в ходе исследования не было выбываний субъектов исследования из исследования, необходимо предусмотреть включение в анализ всех субъектов исследования, принявших лекарственное средство.

3. В исследовании с более чем двумя группами, принимающими лекарственное средство (например, трехпериодное исследование с двумя референтными лекарственными средствами (одно из Европейского Союза, а второе из США) или четырехпериодное исследование при приеме тестируемого и референтного лекарственных средств натощак и после приема пищи), необходимо осуществлять анализ по каждой сравниваемой паре, исключая данные, не относящиеся к сравниваемой паре.

Статья 32. Критерии исключения субъекта из анализа

1. Для объективной оценки результатов рандомизированных исследований необходимо, чтобы наблюдение и ведение всех субъектов исследования осуществлялось по единым правилам. Эти правила не должны зависеть от принимаемого лекарственного средства или исхода, поэтому решение об исключении субъекта исследования из статистического анализа должно приниматься до начала биоанализа (анализа образцов биоаналитическим методом) образцов.

2. Любая причина может являться критерием исключения субъекта исследования из анализа, если она заранее описана в протоколе исследования, а решение об исключении принято до начала биоанализа образцов. Однако вследствие снижения статистической мощности исследования, а также при необходимом минимуме в количестве 12 субъектов исследования, следует избегать исключения последних из исследования.

3. Примером критериев исключения результатов, полученных у субъекта исследования из анализа, могут являться рвота или диарея в ходе проведения отдельного периода исследования, которые могут исказить данные профиля концентрации в плазме/время. В исключительных ситуациях критерием

исключения субъекта исследования из анализа также может служить сопутствующее применение других лекарственных средств.

4. Критерии исключения субъекта исследования из анализа должны быть заранее описаны в протоколе исследования. Если возникает ситуация, трактуемая как критерий исключения, сведения о ней необходимо занести в индивидуальную регистрационную форму в ходе проведения исследования. Исключение субъектов исследования из анализа, основанное на этих заранее описанных критериях, должно быть четко отражено и перечислено в отчете об исследовании.

5. Ввиду невозможности отделить влияние лекарственного средства от других факторов, влияющих на фармакокинетику, исключение данных только на основании статистического анализа или по фармакокинетическим причинам не допускается. Исключениями из этого правила являются:

5.1) субъекты исследования, в плазме которых концентрация референтного лекарственного средства не определяется или определяется лишь в очень низких количествах. Концентрации референтного лекарственного средства в плазме субъекта исследования признаются очень низкими, если его AUC составляет менее 5% от среднего геометрического значения AUC референтного лекарственного средства (рассчитанной без учета данных субъекта исследования, исключенного из анализа). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования;

5.2) субъекты исследования с ненулевой базовой концентрацией, превышающей 5% от C_{\max} . Такие данные необходимо исключить из расчета исследования биоэквивалентности, как указано в статье 35 данного Руководства.

6. В отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением ситуации, описанные в части 5 данной статьи, могут возникать при несоблюдении субъектом исследования режима исследования и недостаточном отмывочном периоде соответственно. Исключения, указанного в пункте 5.1) части 5 данной статьи, можно избежать путем осмотра ротовой полости субъекта исследования после приема лекарственного средства, чтобы удостовериться, что лекарственное средство было проглочено. В отношении исключения, указанного в пункте 5.2) части 5 данной статьи, следует предусмотреть достаточный отмывочный период. Образцы субъектов исследования, исключенных из статистического анализа, необходимо проанализировать, а их результаты представить в отчете об исследовании, как указано в статье 37 данного Руководства.

7. Согласно главе 4 данного Руководства, $AUC_{(0-t)}$ должна перекрывать не менее 80% $AUC_{(0-\infty)}$. Тем не менее, если это правило не выполняется, исключать

субъектов исследования из статистического анализа не следует. Однако, если $AUC_{(0-t)}$ перекрывает менее 80% $AUC_{(0-\infty)}$ в более чем в 20% случаев следует рассмотреть вопрос валидности такого исследования. Это требование не применимо к исследованиям, в которых длительность периода отбора образцов составляет 72 часа или более, а вместо $AUC_{(0-t)}$ используется $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$.

Статья 33. Анализируемые параметры и критерии приемлемости

1. В исследованиях биоэквивалентности с однократным введением дозы лекарственного средства к анализируемым фармакокинетическим параметрам относятся: $AUC_{(0-t)}$ или, где применимо, $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ и C_{\max} . Для этих параметров 90% доверительный интервал для отношения тестируемого и референтного лекарственных средств должен находиться в пределах допустимого интервала 80.00–125.00%. Чтобы быть в пределах допустимого интервала, нижняя граница должна быть не менее 80.00% при округлении до двух знаков после запятой, а верхняя граница должна быть не более 125.00% при округлении до двух знаков после запятой.

2. К анализируемым параметрам исследований биоэквивалентности лекарственных средств с немедленным высвобождением в стационарном состоянии относятся $AUC_{(0-t)}$ и $C_{\max,ss}$, с использованием допустимого интервала, описанного в части 1 данной статьи.

3. В редких случаях, когда используются данные экскреции с мочой, анализируемым параметром является $Ae_{(0-t)}$, который должен находиться в допустимом интервале, описанном в части 1 данной статьи для $AUC_{(0-t)}$, а R_{\max} – в допустимом интервале, описанном в части 1 данной статьи для C_{\max} .

4. Проводить статистическую оценку параметра t_{\max} не требуется. Однако если указывается, что быстрое высвобождение действующего вещества имеет клиническую значимость и влияет на начало действия лекарственного средства или приводит к побочным явлениям, видимых различий в медиане t_{\max} и его вариабельности между тестируемым лекарственным средством и референтным лекарственным средством быть не должно.

5. В некоторых случаях для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном может понадобиться сузить допустимый интервал согласно главе 9 данного Руководства. С другой стороны, для лекарственных средств с высокой вариабельностью границы допустимого интервала для C_{\max} в определенных случаях могут быть расширены согласно главе 10 данного Руководства.

Статья 34. Статистический анализ

1. Статистический метод для оценки биоэквивалентности основывается на 90% доверительных интервалах для отношений средних геометрических значений (тестируемого лекарственного средства/референтного лекарственного средства) рассматриваемых фармакокинетических параметров. Этот метод эквивалентен двум односторонним тестам с нулевой гипотезой бионеэквивалентности при 5% уровне значимости.

2. Рассматриваемые фармакокинетические параметры анализируют с использованием модели ANOVA. Перед проведением анализа данные следует преобразовать логарифмированием. Доверительный интервал для отличия между лекарственными средствами по логарифмически преобразованной шкале получают с использованием модели ANOVA. Для получения требуемого доверительного интервала для отношения по оригинальной шкале, полученный доверительный интервал по логарифмически преобразованной шкале преобразовывают обратно. Использование непараметрического анализа не приемлемо.

3. Точная модель, используемая для статистического анализа, должна быть заранее указана в протоколе исследования. В статистическом анализе необходимо учитывать источники изменчивости, которые предположительно могут повлиять на отклик зависимой переменной. Обычно модель ANOVA в качестве факторов (независимых переменных) включает последовательность, субъект исследования в последовательности, период и лекарственное средство. Для всех факторов используют фиксированные, а не случайные эффекты.

Статья 35. Эффект переноса (влияние применяемого ранее лекарственного средства)

1. Исследование на наличие эффекта переноса не считается значимым, и никакие решения в отношении анализа (например, анализ данных, полученных только из первого периода исследования) не должны приниматься на основе такого исследования. Вероятность переноса может быть исследована непосредственно при определении концентраций в плазме до приема лекарственного средства во втором периоде исследования (и, если применимо, в последующих).

2. Если у какого-либо субъекта исследования концентрация в плазме до приема лекарственного средства превышает 5% от значения C_{\max} для субъекта

исследования в исследуемом периоде, то сведения, полученные от данного субъекта в исследуемом периоде, исключаются из статистического анализа. В рамках двухпериодного исследования (то есть во втором периоде исследования) такой субъект выбывает из анализа. Исследование считается неприемлемым, если эти исключения приводят к тому, что число подлежащих анализу субъектов составляет менее 12. Данный подход не применим к исследованию эндогенных лекарственных средств.

Статья 36. Двухэтапный дизайн

1. Исследование биоэквивалентности допускается проводить в два этапа. На первом этапе проводится исследование на начальной (первичной) группе субъектов исследования с анализом полученных результатов. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и для окончательного анализа объединить результаты, полученные в обеих группах. Если выбран такой подход, должны быть предприняты определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки эксперимента типа I, и четко определены до начала исследования критерии остановки эксперимента.

2. Анализ данных, полученных в ходе первого этапа, рассматривают как промежуточный анализ, а оба анализа проводят по скорректированным уровням значимости (для доверительных интервалов используя соответственно скорректированную вероятность покрытия не менее 90%). Например, использование 94.12% доверительных интервалов для обоих анализов на первом этапе и для объединенных данных первого и второго этапов будет приемлемым, однако существует множество приемлемых альтернативных вариантов, и выбор, какой уровень значимости (α) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора (владельца торговой лицензии (заявителя)). В протоколе исследования необходимо заранее описать план использования подхода двухэтапного дизайна исследования наряду со скорректированными уровнями значимости, используемыми для каждого анализа.

3. При анализе объединенных данных, полученных в ходе двух этапов исследования, фактор «этап» необходимо включить в модель ANOVA.

Статья 37. Представление данных

1. Для каждого из сравниваемых лекарственных средств необходимо представить все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров, наряду с суммарными статистическими данными, включая среднее геометрическое, медиану, среднее арифметическое, стандартное отклонение,

коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения. Индивидуальные кривые концентрация в плазме/время следует представить в линейно/линейной и логарифмически/линейной шкалах. Необходимо описать метод, используемый для получения фармакокинетических параметров из исходных данных, и количество точек в терминальной логарифмически-линейной фазе, использованных для оценки константы скорости терминальной элиминации (которая используется для достоверной оценки AUC_{∞}).

2. Для фармакокинетических параметров, являющихся предметом статистического анализа, следует представить точечную оценку и 90% доверительный интервал для отношения тестируемого и референтного лекарственных средств.

3. Следует также прилагать таблицы ANOVA, включая данные соответствующих статистических тестов всех эффектов в использованной модели.

4. Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы фармакокинетический и статистический анализы можно было воспроизвести, например, представить данные точного времени отбора образцов крови после приема лекарственного средства, концентрации действующих веществ, значений фармакокинетических параметров каждого субъекта исследования в каждом периоде исследования и схему рандомизации.

5. Необходимо подробно описать все случаи выбывания и исключения из исследования субъектов исследования. По возможности, для каждого такого субъекта исследования в отдельном перечне необходимо представить данные о концентрации и фармакокинетических параметрах, но не включать их в общий статистический анализ.

6. Биоаналитический метод необходимо документировать в валидационном отчете до начала исследования. Отчет биоаналитической части исследования биоэквивалентности (биоаналитический отчет) необходимо также предоставлять. Он должен включать краткое описание использованной биоаналитической методики, результаты по всем калибровочным стандартам и образцам для контроля качества. Необходимо представить репрезентативное количество хроматограмм или других исходных данных, охватывающих весь диапазон концентраций для всех стандартов и образцов для контроля качества, а также анализируемых образцов. Эти данные должны включать все хроматограммы не менее чем от 20% субъектов с соответствующими образцами для контроля

качества и калибровочными стандартами циклов (серии аналитических опытов), относящихся к указанным субъектам.

7. Если в отношении определенной силы действия (дозировки) определенного лекарственного средства проведено несколько исследований, часть из которых подтверждает его биоэквивалентность, а часть нет, всю совокупность данных необходимо рассматривать как единое целое. Необходимо рассматривать только соответствующие исследования, описанные в разделе II данного Руководства. Наличие исследований, подтверждающих биоэквивалентность, не является поводом не рассматривать исследования, в которых она не подтверждена. Владелец торговой лицензии (заявитель) должен тщательно проанализировать все результаты и обосновать подтверждение биоэквивалентности. В качестве альтернативы в дополнение к анализу отдельного исследования, по возможности, допускается проведение обобщенного анализа всех исследований. Недопустимо обобщать исследования, не подтверждающие наличие биоэквивалентности, если исследования, подтверждающие биоэквивалентность, отсутствуют.

Глава 9. Лекарственные средства с узким терапевтическим индексом

Статья 38. Допустимый интервал для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом

Для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом допустимый интервал AUC следует сузить до 90.00-111.11%. Поскольку показатель C_{max} является особо важным показателем с точки зрения эффективности, безопасности или мониторинга уровня концентрации действующего вещества лекарственного средства, для данного параметра также следует применять допустимый интервал 90.00-111.11%. Так как установить набор критериев для классификации лекарственного средства, как лекарственного средства с узким терапевтическим индексом невозможно, решение об отнесении действующего вещества к этой группе следует принимать исходя из клинических данных в каждом конкретном случае.

Глава 10. Высоковариабельные действующие вещества или лекарственные средства

Статья 39. Расширение допустимых интервалов для фармакокинетических параметров

1. Высоковариабельными лекарственными средствами считаются такие лекарственные средства, для которых внутрисубъектная вариабельность фармакокинетического параметра превышает 30%. Если владелец торговой лицензии (заявитель) считает, что лекарственное средство может обладать высокой вариабельностью по скорости и/или степени абсорбции, возможно проведение исследования с повторным перекрестным дизайном.

2. Для высоковариабельных лекарственных средств, для которых большее различие в C_{\max} считается клинически незначимым (на основании тщательного клинического обоснования), оценка C_{\max} может осуществляться на основании расширенных допустимых интервалов. В этом случае критерии приемлемости для C_{\max} могут быть расширены до 69.84-143.19%. В целях расширения допустимого интервала дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нем необходимо подтвердить, что внутрисубъектная вариабельность C_{\max} референтного лекарственного средства превышает 30%. Владелец торговой лицензии (заявитель) должен доказать, что внутрисубъектная вариабельность рассчитана достоверно, а не обусловлена выбросами. Вопрос расширения допустимого интервала должен быть заранее оговорен в протоколе исследования.

3. Степень расширения допустимого интервала определяется на основании внутрисубъектной вариабельности, полученной в исследовании биоэквивалентности с использованием величины масштабируемой средней биоэквивалентности (*scaled average bioequivalence, SABE*), которая определяется по формуле:

$$(U, L) = \exp(\pm k \times s_{WR}),$$

где

U – верхняя граница допустимого интервала;

L – нижняя граница допустимого интервала;

k – регулирующая константа, которая составляет 0.760;

s_{WR} – внутрисубъектное стандартное отклонение логарифмически преобразованной величины C_{\max} референтного лекарственного средства.

4. В таблице 1 приведены примеры того, как на основании описанной в части 3 данной статьи методологии различные уровни вариабельности приводят к различным критериям приемлемости.

Таблица 1

Внутрисубъектная вариабельность (CV) (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
30	80.00	125.00

35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$* CV(\%) = 100\sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$$

5. Отношение средних геометрических величин должно находиться в пределах обычного допустимого интервала 80.00-125.00%.

6. Расширение критериев приемлемости, основанное на высокой внутрисубъектной вариабельности, не применяется к AUC, допустимый диапазон которой вне зависимости от вариабельности должен быть ограничен интервалом 80.00–125.00%.

7. В исследовании с повторным дизайном допустимо использовать 3- или 4-периодную перекрестную схему исследования.

РАЗДЕЛ III. ТЕСТЫ НА РАСТВОРЕНИЕ *IN VITRO*

Статья 40. Общие аспекты проведения теста на растворение *in vitro*

Общие аспекты проведения теста на растворение *in vitro* кратко описаны в приложении 1 к данному Руководству, включая основные требования по использованию фактора подобия (f_2 -тест).

Статья 41. Тест на растворение *in vitro* как дополнение к исследованию биоэквивалентности

1. Необходимо представить результаты теста на растворение *in vitro* в трех различных буферных средах (обычно при pH 1.2; 4.5 и 6.8) и среде высвобождения (растворения) лекарственного средства (среда для контроля качества), полученные для серий тестируемого лекарственного средства и референтного лекарственного средства, использованных в исследовании биоэквивалентности. Для некоторых лекарственных форм, например, таблеток, диспергирующихся в ротовой полости, может потребоваться проведение исследований в различных экспериментальных условиях. Результаты следует представлять в виде профилей доли растворенного количества действующего вещества (выраженного в процентах от количества действующего вещества, указанного на маркировке лекарственного средства) во времени, с указанием средних значений и общей статистики.

2. В отсутствие иных обоснований показатель спецификации лекарственного средства, касающийся растворения *in vitro*, используемый для контроля качества лекарственного средства, следует составлять на основании профиля растворения серии тестируемого лекарственного средства, биоэквивалентность которой референтному лекарственному средству подтверждена, как указано в Приложении 1 к данному Руководству.

3. Если результаты сравнительного растворения *in vitro*, проведенного с биосериями (сериями, использованными в исследовании биоэквивалентности *in vivo*), не подтверждают ранее доказанную в исследованиях *in vivo* биоэквивалентность, то результаты исследований *in vivo* превалируют. Однако необходимо изучить и объяснить возможные причины такого расхождения.

Статья 42. Тест на растворение *in vitro* как подтверждение отсутствия необходимости проведения исследования *in vivo* для дополнительных сил действия (дозировок) лекарственного средства

1. Обоснованность не проведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* следует подтвердить в соответствующих тестах на растворение *in vitro*. Соответственно необходимо изучить растворение при различных значениях pH (обычно при pH 1.2, 4.5 и 6.8), если не обосновано другое. Подобие растворения *in vitro*, как указано в приложении 1 к данному Руководству, необходимо продемонстрировать во всех условиях для всех представленных серий лекарственного средства, то есть между дополнительными силами действия (дозировками) и силой (силами) действия (дозировкой(ами)) (то есть серий(ями)), использованной(ыми) в исследовании биоэквивалентности.

2. При значениях pH, при которых ни для одной из сил действия (дозировок) не удастся достичь условий полного растворения, растворение *in vitro* между разными силами действия (дозировками) может различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего вещества, а не лекарственного средства, необходимо провести сравнение с соответствующей силой действия (дозировкой) референтного лекарственного средства. Кроме того, владелец торговой лицензии (заявитель) может продемонстрировать подобие профилей для одинаковой дозы (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

РАЗДЕЛ IV. ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Статья 43. Отчет об исследовании биоэквивалентности

1. Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о его протоколе, проведении и оценке. Отчет должен быть составлен в соответствии с научным руководством ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports)¹³⁵ и подписан исследователем в соответствии со статьей 31 Порядка государственной регистрации лекарственных средств.

2. В отчете необходимо указать имя, фамилию и место работы ответственного(ых) исследователя(ей), место и период проведения исследования, а также включить сертификат(ы) аудита (при наличии).

3. Отчет об исследовании должен содержать подтверждение того, что выбор референтного лекарственного средства соответствует требованиям статьи 10 данного Руководства. Отчет должен содержать сведения о торговом названии референтного лекарственного средства, его силе действия (дозировке), лекарственной форме, номере серии, производителе, дате истечения срока годности и стране, в которой было приобретено референтное лекарственное средство.

4. Отчет об исследовании должен содержать сведения о названии и составе тестируемого(ых) лекарственного(ых) средства(в), использованного(ых) в исследовании, его (их) номере серии, дате производства и, по возможности, дате истечения срока годности.

5. В приложение к отчету об исследовании прилагаются сертификаты анализа серий тестируемого и референтного лекарственных средств, использованных в исследовании.

6. Данные о концентрациях, фармакокинетических параметрах и данные статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном главой 8 данного Руководства.

Статья 44. Другие данные для включения в регистрационное досье на лекарственное средство

¹³⁵ Следует применять научное руководство ICH E3 «Структура и содержание отчетов о клиническом испытании» (Structure and content of clinical study reports), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu> и/или опубликованное ICH на официальном сайте <http://www.ich.org>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА и/или ICH.

1. Владелец торговой лицензии (заявитель) в регистрационном досье на лекарственное средство должен представить подписанную им декларацию о том, что количественный состав и производственный процесс тестируемого лекарственного средства и лекарственного средства, поданного на государственную регистрацию, не отличаются. Владелец торговой лицензии (заявитель) должен представить подтверждение, что тестируемое лекарственное средство уже масштабировано для производства в промышленных масштабах. Необходимо приложить сравнительные профили растворения согласно разделу III данного Руководства.

2. Модуль 5 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать отчет о валидации биоаналитического метода.

3. Данные, достаточно подробные для того, чтобы можно было воспроизвести фармакокинетический и статистический анализы (например, данные точного времени отбора образцов крови, концентраций действующего вещества, значений фармакокинетических параметров каждого субъекта исследования в каждом периоде исследования и схемы рандомизации), должны быть в наличии в приемлемом электронном формате (например, в виде электронного текстового файла с данными, разделенными запятыми или пробелами, или файла формата Excel) и представлены по запросу Агентства и/или компетентного органа.

РАЗДЕЛ V. ЗАЯВКИ О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Статья 45. Исследование биоэквивалентности при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство

1. При внесении изменений в состав или метод производства зарегистрированного лекарственного средства, которые могут повлиять на биодоступность лекарственного средства, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований. Обоснование должно основываться на общих подходах и принципах, например, указанных в приложении 3 к данному Руководству, или при установлении приемлемого уровня А корреляции *in vitro/in vivo*, как указано в Руководстве по качеству лекарственных средств с модифицированным высвобождением: А: лекарственных формы для орального применения; В: трансдермальные лекарственные формы. Раздел I (Качество) (Note for guidance on quality of modified

release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality) CPMP/QWP/604/96, опубликованном ЕМА¹³⁶.

2. Если была исследована биодоступность измененного лекарственного средства и был установлен приемлемый уровень А корреляции между действием лекарственного средства *in vivo* и его растворением *in vitro*, проводить исследование биоэквивалентности *in vivo* не требуется при условии, что при проведении теста на растворение *in vitro* в тех же условиях исследования, которые использовались для установления корреляции, профиль растворения *in vitro* измененного лекарственного средства подобен профилю растворения *in vitro* зарегистрированного лекарственного средства, как указано в приложении 1 к данному Руководству.

3. При внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, зарегистрированное в Грузии по одному из следующих типов заявки о государственной регистрации:

полная и независимая заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

смешанная заявка о государственной регистрации лекарственного средства;

библиографическая заявка (заявка о государственной регистрации лекарственного средства с хорошо изученным медицинским применением);

заявка о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией;

заявка информированного согласия,

в исследованиях биоэквивалентности и тестах на растворение в качестве лекарственного средства сравнения используют ранее зарегистрированное (до внесения изменений) лекарственное средство (например, лекарственное средство с прежним составом, упаковкой, изготовленное согласно действующему ранее производственному процессу).

4. При внесении изменений в регистрационное досье на генерическое или гибридное лекарственное средство в исследованиях биоэквивалентности в качестве лекарственного средства сравнения используют имеющуюся на рынке серию референтного лекарственного средства. Если референтное лекарственное

¹³⁶ Следует применять Руководство по качеству лекарственных средств с модифицированным высвобождением: А: лекарственных формы для орального применения; В: трансдермальные лекарственные формы. Раздел I (Качество) (Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality) CPMP/QWP/604/96, опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА.

средство отсутствует на рынке, то допускается осуществлять сравнение с ранее зарегистрированным (до внесения изменений) генерическим или гибридным лекарственным средством, с представлением соответствующего обоснования.

5. Для изменений, не требующих проведения исследования биоэквивалентности, следует руководствоваться рекомендациями и требованиями, содержащимися в иных нормативных документах Грузии и/или руководствах, опубликованных ЕМА и/или ИСН на их официальных сайтах.

ТЕСТ НА РАСТВОРЕНИЕ И ПОДОБИЕ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ

1. Общие аспекты проведения теста на растворение во взаимосвязи с биодоступностью

1.1. При разработке лекарственного средства тест на растворение служит инструментом установления свойств лекарственного средства, влияющих и способных оказывать ключевое влияние на биодоступность действующего вещества. По завершении разработки и определения состава лекарственного средства и его производственного процесса тест на растворение используют для контроля качества масштабируемой и промышленной серий лекарственного средства, чтобы гарантировать с одной стороны постоянство от серии к серии, а с другой стороны подобие профилей растворения серий лекарственного средства профилям растворения серий, использованных в основном(ых) клиническом(их) испытании(ях).

1.2. Кроме того, в некоторых случаях тест на растворение может служить заменой исследованиям биоэквивалентности. Таким образом, тест на растворение может преследовать различные цели, а именно:

а) при контроле качества лекарственного средства:

для получения информации о сериях тестируемого лекарственного средства, использованных в исследованиях биодоступности и/или биоэквивалентности и основных клинических испытаниях, чтобы обосновать спецификации контроля качества лекарственного средства;

как инструмент контроля качества в целях подтверждения постоянства производственного процесса;

для получения информации о референтном лекарственном средстве, использованном в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических испытаниях;

б) получение заключения о замене исследований биоэквивалентности:

чтобы продемонстрировать (в определенных случаях) подобие различных составов действующего вещества тестируемого лекарственного средства и референтного лекарственного средства (процедура биовейвер, например, при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, при изменении состава в ходе разработки лекарственного средства и в случае генерических лекарственных средств, как указано в разделе III Руководства и приложении 3 к Руководству);

чтобы изучить постоянство от серии к серии лекарственных средств (тестируемого и референтного), которые будут использованы, для обоснования выбора соответствующих серий для использования в исследованиях *in vivo*.

1.3. Методы исследований должны быть разработаны применительно к каждому лекарственному средству на основании общих и/или специальных фармакопейных требований. Если указанные требования являются не удовлетворительными и/или не отображают растворение *in vivo* (то есть биорелевантность), допустимо использовать альтернативные методы, если обосновано, что эти методы являются селективными и позволяют различить серии с приемлемым и неприемлемым действием (характеристиками) лекарственного средства в условиях *in vivo*. Необходимо всегда принимать во внимание современные сведения, включая взаимодействие характеристик, основанных на классификации БСК и лекарственной форме.

1.4. Чтобы получить значимые профили растворения, интервалы между отборами образцов должны быть достаточно частыми (по меньшей мере, каждые 15 минут). В период максимального изменения профиля растворения отборы образцов рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения правильного профиля растворения быстрорастворимых лекарственных средств, полное растворение которых укладывается в 30 минут, отборы проб необходимо осуществлять каждые 5 или 10 минут.

1.5. Если действующее вещество считается высокорастворимым, разумно предположить, что не будет возникать каких-либо проблем с биодоступностью, если, в дополнение к этому, лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, и известно, что вспомогательные вещества не влияют на биодоступность. И наоборот, если считается, что действующее вещество обладает ограниченной или низкой растворимостью, фактором, лимитирующим скорость абсорбции, может быть растворимость лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В таких случаях тест на растворение необходимо проводить в различных условиях и с соответствующей схемой отбора образцов.

2. Подобие профилей растворения

2.1. Исследование подобия профиля растворения и основанные на полученных результатах заключения (например, обоснование процедуры биовейвер) считаются приемлемыми только в том случае, если описание профиля растворения удовлетворительное и основывалось на достаточном количестве временных точек.

2.2. В дополнение к требованиям, изложенным в пункте 1 данного приложения, в отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением необходимо провести сравнение во временной точке «15 минут», чтобы выяснить, произошло ли полное растворение до опорожнения желудка.

2.3. Если в течение 15 минут растворилось более 85% действующего вещества лекарственного средства, профили растворения считаются подобными без дальнейшего математического анализа.

2.4. Если 85% действующего вещества лекарственного средства не растворилось в течение 15 минут, но растворилось в течение 30 минут, то требуются, как минимум, три временные точки: первая – до истечения 15 минут, вторая – ровно через 15 минут и третья – в точке, когда высвобождение равно около 85%.

2.5. Для лекарственных средств с модифицированным высвобождением необходимо придерживаться рекомендаций, приведенных в соответствующем руководстве, опубликованном ЕМА¹³⁷.

2.6. Подобие профилей растворения может быть определено с использованием показателя f_2 по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - t(t)]^2}{n}}} \right]$$

где:

¹³⁷ В отношении научных руководств по вопросам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств с модифицированным высвобождением следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА.

f_2 – фактор подобия;

n – количество временных точек;

$R(t)$ – среднее количество (%) растворившегося во временной точке t (после начала исследования) действующего вещества референтного лекарственного средства;

$T(t)$ – среднее количество (%) растворившегося во временной точке t (после начала исследования) действующего вещества тестируемого лекарственного средства.

Долю (%) растворения необходимо определять для референтного и тестируемого лекарственных средств.

Оценка фактора подобия основывается на следующих условиях:

минимальное количество временных точек – 3 (не считая нулевой точки отбора);

для обоих сравниваемых лекарственных средств временные точки должны быть одинаковые;

для каждого лекарственного средства в каждой временной точке должно быть не менее 12 отдельных значений;

для каждого лекарственного средства допускается не более одного случая, в котором среднее значение растворения превышает 85%;

относительное стандартное отклонение или коэффициент вариации любого из лекарственных средств должны быть меньше 20% в первой временной точке и меньше 10% во всех последующих точках.

Значение f_2 от 50 до 100 подтверждает подобие двух профилей растворения.

2.7. При неприемлемости применения метода с использованием показателя f_2 (f_2 -тест) подобие растворения можно установить, используя модели-зависимые или модели-независимые методы, например, многомерное статистическое сравнение параметров функции Вейбулла или доли растворения в разных временных точках. Методы, альтернативные f_2 -тесту, считаются приемлемыми для доказательства подобия профилей растворения сравниваемых лекарственных средств, если они статистически достоверны, а их использование достаточно обосновано.

2.8. Необходимо заранее определить и обосновать допустимые критерии приемлемости подобия, но при этом разница между ними не должна превышать 10%. Кроме того, вариабельность растворения между данными тестируемого и референтного лекарственных средств также должна быть подобной, однако более низкая вариабельность тестируемого лекарственного средства является приемлемой.

2.9. Необходимо представить подтверждение, что статистическое программное обеспечение прошло валидацию.

2.10. Необходимо предоставить четкое описание и объяснение всем действиям, предпринятым в ходе исследования, а также привести соответствующие сводные таблицы.

ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. Общие положения

1.1. Несмотря на то, что Руководство применяется к лекарственным формам с немедленным высвобождением, данное приложение содержит некоторые общие указания к требованиям по проведению исследований биоэквивалентности других типов лекарственных форм, а также отдельных типов лекарственных форм с немедленным высвобождением.

1.2. Если тестируемое лекарственное средство содержит другую соль, простой или сложный эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс или производное действующего вещества по сравнению с референтным лекарственным средством, то его биоэквивалентность референтному лекарственному средству необходимо подтвердить с помощью исследований биоэквивалентности *in vivo*.

1.3. Однако если действующее вещество тестируемого лекарственного средства идентично референтному лекарственному средству или содержит соли с подобными свойствами, как определено в пункте 3 приложения 3 к Руководству, то в случаях, описанных в данном приложении и в приложении 3 к Руководству, проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* не требуется.

2. Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением для орального применения

Для лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы и суспензии для орального применения требуется проведение исследований биоэквивалентности, кроме случаев, когда применима процедура биовейвер, как указано в приложении 3 к Руководству. В отношении таблеток, диспергирующихся в ротовой полости, и

растворов для орального применения применяются специальные требования, описанные в подпункте 2.1 данного пункта.

2.1. Таблетки, диспергирующиеся в ротовой полости

2.1.1. Таблетки, диспергирующиеся в ротовой полости (далее – ТДРП (ODT)), предназначены для быстрого рассасывания во рту. Если действующее вещество растворяется во рту и способно всасываться непосредственно через слизистую оболочку щек, то расположение лекарственного средства в ротовой полости и время его контакта являются критическими факторами. В зависимости от состава лекарственного средства также возможны случаи проглатывания действующего вещества, покрытого оболочкой, с последующей абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Если можно подтвердить, что действующее вещество не всасывается из полости рта, а требует проглатывания для абсорбции из желудочно-кишечного тракта, то лекарственное средство может подлежать процедуре биоэквиалентности на основании БСК, как указано в приложении 3 к Руководству. Если это не подтверждается, необходимо подтвердить биоэквиалентность в исследованиях с участием человека.

2.1.2. Если ТДРП является новой лекарственной формой зарегистрированного лекарственного средства для орального применения и вводится по процедуре внесения изменений, которые приводят к расширению торговой лицензии, рекомендуется проведение трехпериодного исследования с целью оценки приема ТДРП с жидкостью и без нее. Однако, если биоэквиалентность между ТДРП, принятой без воды, и референтным лекарственным средством, принятым с водой, показана в двухпериодном исследовании, то биоэквиалентность ТДРП, запиваемой водой, считается доказанной.

2.1.3. Если ТДРП является генерическим/гибридным лекарственным средством к референтному лекарственному средству, представляющему собой ТДРП, при планировании исследования в отношении дизайна исследования придерживаются следующего:

если референтное лекарственное средство допустимо как запивать, так и не запивать водой, то исследование биоэквиалентности должно проводиться без приема воды, поскольку такие условия больше соответствуют предназначенному применению лекарственного средства. Это особенно важно, если действующее вещество может растворяться и частично абсорбироваться в ротовой полости. Если биоэквиалентность без приема воды подтверждена, то биоэквиалентность с одновременным приемом воды считается доказанной;

если референтное лекарственное средство принимается только одним способом (например, только с водой), то в этих же условиях должна быть доказана биоэквивалентность (в исследовании со стандартным двухпериодным перекрестным дизайном);

если референтное лекарственное средство принимается только одним способом (например, только с водой), а тестируемое лекарственное средство принимается дополнительным способом (например, без воды), то сравнение проводят, запивая и не запивая тестируемое лекарственное средство, при этом референтное лекарственное средство применяется в соответствии с рекомендованным способом (дизайн с 3 лечениями, 3 периодами и 6 последовательностями).

2.1.4. В исследованиях по изучению ТДРП, если последняя не запивается водой, рекомендуется непосредственно перед приемом лекарственного средства на язык увлажнить ротовую полость путем применения 20 мл воды. Прием жидкости в течение 1 часа после приема лекарственного средства запрещен.

2.1.5. Исследование биоэквивалентности других лекарственных форм для орального применения, таких как пленки, диспергирующиеся в ротовой полости, буккальные (защечные) пленки или таблетки, сублингвальные таблетки и жевательные таблетки, проводится по аналогии с ТДРП. Исследования биоэквивалентности необходимо проводить в соответствии с рекомендуемым способом применения лекарственного средства.

2.2. Растворы для орального применения

2.2.1. Если тестируемое лекарственное средство на момент введения представляет собой водный раствор для орального применения и содержит ту же концентрацию действующего вещества, что и референтное лекарственное средство в форме раствора для орального применения, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется. Однако, если вспомогательные вещества могут оказывать влияние на прохождение через желудочно-кишечный тракт (например, сорбитол, маннитол и другие), абсорбцию (например, сурфактанты или вспомогательные вещества, которые могут оказывать влияние на транспортные белки), растворимость *in vivo* (например, со-растворители) или стабильность действующего вещества *in vivo*, то проводится исследование биоэквивалентности, кроме случаев, когда различия в содержании этих вспомогательных веществ должным образом обоснованы подробными ссылками на другие данные. Требования к подобию вспомогательных веществ растворов для орального применения аналогичны условиям применения процедуры биоэвейвер, указанным в подпункте 4.2 пункта 4 приложения 3 к Руководству.

2.2.2. В случаях, когда должна быть показана биоэквивалентность тестируемого лекарственного средства, являющегося раствором для орального применения, к другой лекарственной форме для орального применения с немедленным высвобождением, требуется проведение исследований биоэквивалентности.

3. Лекарственные формы с фиксированной комбинацией (комбинированные лекарственные средства)

Требования по проведению исследований биоэквивалентности лекарственных форм с фиксированной комбинацией (комбинированных лекарственных средств) представлены в Руководстве по клинической разработке лекарственных средств с фиксированной комбинацией (Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products)¹³⁸, опубликованном ЕМА. Условия применения процедуры биовейвер в отношении лекарственных средств с фиксированной комбинацией (комбинированных лекарственных средств) изложены в пункте 5 приложения 3 к Руководству.

4. Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением, не предназначенные для орального применения

Данный раздел применяется, например, к ректальным лекарственным формам. Как правило, в отношении данных лекарственных форм требуется проведение исследований биоэквивалентности. Если раствор содержит действующее вещество в той же концентрации, что и референтное лекарственное средство в форме раствора, и с тем же качественным и подобным количественным содержанием вспомогательных веществ, возможно применение процедуры биовейвер (в этом случае применяются условия, аналогичные для растворов для орального применения).

5. Растворы для парентерального введения

5.1. Если тестируемое лекарственное средство является водным раствором для внутривенного введения и содержит то же действующее вещество, что и референтное лекарственное средство, проведение исследования

¹³⁸ Следует применять Руководство по клинической разработке лекарственных средств с фиксированной комбинацией (Guideline on clinical development of fixed combination medicinal product), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА.

биоэквивалентности, как правило, не требуется. Однако если какое-либо вспомогательное вещество способно взаимодействовать с действующим веществом (например, с образованием комплексов) или другим образом оказывать влияние на распределение действующего вещества, требуется проведение исследования биоэквивалентности, кроме случаев, когда сравниваемые лекарственные средства содержат те же вспомогательные вещества в очень похожих (примерно одинаковых) количествах и должным образом обосновано, что какие-либо различия в их содержании не влияют на фармакокинетику действующего вещества.

5.2. При других парентеральных путях введения, например, внутримышечном или подкожном, и если тестируемое лекарственное средство имеет одинаковый тип раствора (водный или масляный), содержит то же действующее вещество в той же концентрации и те же вспомогательные вещества в подобных количествах, что и референтное лекарственное средство, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется. Более того, проведение исследования биоэквивалентности не требуется для водных растворов для парентерального введения с подобным содержанием соизмеримых вспомогательных веществ, если продемонстрировано, что последние не оказывают влияния на вязкость.

6. Липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения

6.1. Липосомальные лекарственные формы

Фармакокинетические вопросы липосомальных лекарственных форм для внутривенного введения требуют особых подходов и не рассматриваются в данном Руководстве.

6.2. Эмульсии

Для эмульсий процедура биовейвер, как правило, не применима, за исключением случаев, при которых соблюдаются следующие условия:

- а) лекарственное средство не предназначено для контролируемого высвобождения или распределения;
- б) метод и скорость введения лекарственного средства те же, что и у референтного лекарственного средства.

В таких случаях качественный и количественный состав лекарственного средства не должен отличаться от состава референтного лекарственного средства в форме эмульсии; необходимо представить удовлетворительные данные,

подтверждающие высокую схожесть физико-химических характеристик, включая фракционный состав (размер распределения) дисперсной липидной фазы, и других значимых характеристик эмульсии, например, поверхностные свойства, такие как ξ -потенциал и реологические свойства.

6.3. Липиды для внутривенного парентерального введения

Если в отношении липидов для внутривенного парентерального введения представлены удовлетворительные данные сравнительных физико-химических характеристик, возможно применение процедуры биовейвер. Различия в составе могут быть обоснованы природой и показаниями к применению таких лекарственных форм.

6.4. Мицеллообразующие лекарственные формы

Мицеллярные растворы для внутривенного введения могут рассматриваться как «комплексные» растворы и поэтому для них процедура биовейвер, как правило, не применима.

Однако при соблюдении нижеперечисленных условий применение процедуры биовейвер возможно:

а) при разведении лекарственного средства происходит быстрый распад мицелл, а лекарственное средство не предназначено для контролируемого высвобождения или распределения;

б) метод и скорость введения лекарственного средства те же, что и у референтного лекарственного средства;

в) вспомогательные вещества не влияют на распределение действующего вещества.

В таких случаях качественный и количественный состав мицеллярного раствора для внутривенного введения непосредственно перед введением не должен отличаться от состава референтного лекарственного средства; необходимо представить удовлетворительные данные, подтверждающие подобие физико-химических характеристик. Например, критическая концентрация мицеллярного раствора, способность лекарственной формы к солубилизации (например, максимальная добавочная концентрация (Maximum Additive Concentration)), свободное и связанное действующее вещество и размер мицелл.

Эти правила также применимы при незначительных изменениях качественного или количественного состава лекарственного средства, при условии, что такие изменения не касаются какого-либо изменения в количестве или типе сурфактантов.

7. Лекарственные формы системного действия с модифицированным высвобождением

7.1. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для орального и трансдермального применения

Для лекарственных форм с модифицированным высвобождением для орального и трансдермального применения требуется проведение исследований биоэквивалентности в соответствии с требованиями руководства CPMP/EWP/280/96 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для орального и трансдермального применения: Раздел II (Фармакокинетическая и клиническая оценка) (Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation))¹³⁹, опубликованного ЕМА.

7.2. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для внутримышечного или подкожного введения

В отношении суспензий или комплексов, или каких-либо видов матриц, предназначенных для отсроченного или пролонгированного высвобождения действующего вещества, для внутримышечного или подкожного введения, при подтверждении биоэквивалентности действуют правила для лекарственных форм с модифицированным высвобождением для внесосудистого применения, например трансдермальных лекарственных форм, согласно соответствующему руководству, опубликованному ЕМА¹⁴⁰.

8. Лекарственные средства местного действия для местного применения

¹³⁹ Следует применять руководство CPMP/EWP/280/96 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для орального и трансдермального применения: Раздел II (Фармакокинетическая и клиническая оценка) (Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)), опубликованное ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанное научное руководство применяется до его гармонизации в Грузии. Гармонизированное руководство в Грузии утверждается приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующего научного руководства, опубликованного ЕМА.

¹⁴⁰ В отношении научных руководств по вопросам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных форм с модифицированным высвобождением для внесосудистого применения, например трансдермальных лекарственных форм, следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА.

8.1. Требования по изучению лекарственных средств местного действия для местного применения (оральное, назальное, легочное (пульмональное), глазное, дермальное, ректальное, вагинальное и другое применение) отражены в других руководствах ¹⁴¹ (Руководство CPMP/EWP/4151/00 rev 1 по требованиям к клинической документации для оральных ингаляционных лекарственных средств, включая требования к подтверждению терапевтической эквивалентности между двумя ингаляционными лекарственными средствами, которые применяются для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких у взрослых и для лечения астмы у детей и подростков (Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma of children and adolescents); Руководство CPMP/EWP/239/95 final Требования к клиническим данным для лекарственных средств местного действия для местного применения (Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents)), опубликованных ЕМА.

8.2. Если тестируемое лекарственное средство представлено в форме раствора (например, капли глазные, спрей назальный или раствор для наружного применения), который не отличается от типа раствора референтного лекарственного средства (водный или масляный), и содержит ту же концентрацию того же действующего вещества, что и референтное лекарственное средство, то предоставлять данные подтверждения эквивалентности между лекарственными средствами не требуется. Незначительные различия в содержании вспомогательных веществ допустимы, если значимые фармацевтические свойства тестируемого и референтного лекарственных средств идентичны или по сути аналогичны. Любые различия в качественном и количественном содержании вспомогательных веществ должны быть удовлетворительно обоснованы с позиции их влияния на терапевтическую эквивалентность. Метод и путь введения также должны быть такими же, как у референтного лекарственного средства, если не обосновано другое.

8.3. Если после местного применения лекарственного средства местного действия в силу системного воздействия возникает риск системных побочных реакций, необходимо измерить системное воздействие. Необходимо подтвердить,

¹⁴¹ В отношении научных руководств по вопросам изучения лекарственных средств местного действия для местного применения следует применять руководства, опубликованные ЕМА на официальном сайте <http://www.ema.europa.eu>. Указанные научные руководства применяются до их гармонизации в Грузии. Гармонизированные руководства в Грузии утверждаются приказом Министра труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии на основании действующих научных руководств, опубликованных ЕМА.

что системное воздействие тестируемого лекарственного средства не превышает системное воздействие референтного лекарственного средства, т.е. верхняя граница 90% доверительного интервала не должна превышать верхнюю границу приемлемости биоэквивалентности (125.00%).

9. Медицинские газы

В отношении медицинских газов для ингаляций проведение исследований биоэквивалентности не требуется.

ПРОЦЕДУРА БИОВЕЙВЕР НА ОСНОВАНИИ БСК

1. Введение

1.1. Процедура биовейвер на основании БСК направлена на уменьшение количества исследований биоэквивалентности *in vivo*, то есть она может служить заменой (суррогатом) биоэквивалентности *in vivo*. Проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* можно избежать, если предположение об эквивалентности *in vivo* может быть обосновано удовлетворительными данными *in vitro*.

1.2. Применение процедуры биовейвер на основании БСК ограничивается высокорастворимыми действующими веществами с известной абсорбцией у человека, которые не обладают узким терапевтическим индексом, как указано в главе 9 Руководства. Концепция применима к твердым лекарственным формам системного действия с немедленным высвобождением для орального применения, имеющим одинаковую лекарственную форму. При этом она не применима в отношении сублингвальных, буккальных лекарственных форм и лекарственных форм с модифицированным высвобождением. В отношении лекарственных форм, диспергирующихся в ротовой полости, данный подход применим только в том случае, если исключена абсорбция действующего вещества из ротовой полости.

1.3. Процедура биовейвер на основании БСК своей целью преследует рассмотрение вопроса биоэквивалентности между определенными тестируемыми и референтными лекарственными средствами. Эта процедура может применяться для установления биоэквивалентности при регистрации генерических лекарственных средств; при внесении изменений, которые приводят к расширению торговых лицензий на оригинальные (инновационные) лекарственные средства; при внесении изменений в регистрационные досье на лекарственные средства, требующих проведения исследования биоэквивалентности; для установления биоэквивалентности между

лекарственными средствами, применявшимися в начальных фазах клинических испытаний, и лекарственными средствами, размещаемыми на рынке.

2. Общие требования

2.1. Процедура биовейвер на основании БСК применима к лекарственному средству с немедленным высвобождением, если выполняются все следующие условия:

было доказано, что действующее вещество лекарственного средства является высокорастворимым и подвергается полной абсорбции (I класс по БСК), как описано в пункте 3 данного приложения;

с учетом специальных требований, предусмотренных подпунктом 4.1 пункта 4 данного приложения, продемонстрировано что тестируемое и референтное лекарственные средства являются очень быстрорастворимыми *in vitro* (>85% в течение 15 минут) или быстрорастворимыми *in vitro* (85% в течение 30 минут);

качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных оказывать влияние на биодоступность действующего вещества, должен быть одинаковым у тестируемого и референтного лекарственных средств. В целом, предпочтительнее использовать одинаковые вспомогательные вещества в подобных количествах, как указано в подпункте 4.2 пункта 4 данного приложения.

2.2. Процедура биовейвер на основании БСК также применима к лекарственному средству с немедленным высвобождением, если выполняются все следующие условия:

было доказано, что действующее вещество лекарственного средства является высокорастворимым и подвергается ограниченной абсорбции (III класс по БСК), как описано в пункте 3 данного приложения;

с учетом специальных требований, предусмотренных подпунктом 4.1 пункта 4 данного приложения, продемонстрировано, что тестируемое и референтное лекарственные средства являются очень быстрорастворимыми *in vitro* (>85% в течение 15 минут);

качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных оказывать влияние на биодоступность действующего вещества, должен быть одинаковым у тестируемого и референтного лекарственных средств; качественный состав других вспомогательных веществ должен быть таким же, а их количественный состав должен быть очень подобен, как указано в подпункте 4.2 пункта 4 данного приложения.

2.3. Как правило, для лекарственных средств, содержащих действующие вещества III класса по БСК, необходимо более критично, нежели для лекарственных средств, содержащих действующие вещества I класса по БСК, рассматривать наличие рисков относительно принятия неправильного решения по применению процедуры биовейвер (например, наличие рисков, связанных с местом абсорбции действующего вещества, риска взаимодействий с транспортными белками в месте абсорбции, рисков, связанных с составом вспомогательных веществ и терапевтических рисков).

3. Действующее вещество

В целях описания свойств действующего вещества, подпадающего под концепцию процедуры биовейвер, как правило, достаточно реферируемых литературных данных в отношении известных соединений.

Применение процедуры биовейвер возможно, если действующее(ие) вещество(а) тестируемого и референтного лекарственных средств одинаковое. Применение процедуры биовейвер также возможно, если тестируемое и референтное лекарственные средства содержат разные соли действующего вещества, при условии их принадлежности к I классу по БСК (высокая растворимость и полная абсорбция), как указано в подпунктах 3.1 и 3.2 данного пункта. Если тестируемое лекарственное средство содержит простые или сложные эфиры, изомеры, смесь изомеров, комплексы или производные действующего вещества референтного лекарственного средства, применение процедуры биовейвер невозможно, поскольку такие различия могут привести к разной биодоступности, не выявляемой с помощью экспериментов, используемых в процедуре биовейвер на основании БСК.

Действующее вещество не должно относиться к группе действующих веществ лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, как указано в главе 9 Руководства.

3.1. Растворимость

Необходимо определить и проанализировать профиль pH-растворимости действующего вещества. Действующее вещество считается высокорастворимым, если при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ его максимальная однократная доза, вводимая в форме лекарственного средства с немедленным высвобождением, полностью растворяется в 250 мл буферного раствора с диапазоном pH от 1 до 6.8. Для этого требуется провести исследование не менее чем с тремя буферными растворами с различными pH, находящимися в этом диапазоне (предпочтительно при pH 1.2, 4.5 и 6.8), и к тому же при pKa, если она находится в указанном диапазоне pH. В целях однозначного определения классификационной принадлежности действующего вещества по растворимости могут понадобиться повторные

испытания при каждом pH (например, методом встряхивания колб или другим обоснованным подходящим методом). pH раствора следует определять как до, так и после добавления действующего вещества в буфер.

3.2. Абсорбция

3.2.1. При использовании процедуры биовейвер на основании БСК предпочтительнее подтвердить полную абсорбцию действующего вещества у человека. С этой целью под полной абсорбцией понимают абсорбцию, измеренная степень которой составляет $\geq 85\%$. Полная абсорбция обычно обусловлена высокой проницаемостью.

Наличие полной абсорбции действующего вещества должно быть обосновано достоверными исследованиями у человека. В качестве подтверждения полной абсорбции действующего вещества допускается использовать результаты таких исследований:

абсолютной биодоступности или
баланса массы.

3.2.2. Если для подтверждения полной абсорбции действующего вещества используются данные исследования баланса массы, необходимо удостовериться, что метаболиты, учтенные при расчете абсорбированной фракции, образуются после абсорбции. Поэтому, ссылаясь на общую радиоактивность, выделенную с мочой, необходимо удостовериться, что в желудочном или кишечном соке не произошла деградация или метаболизм неизмененного действующего вещества. Фаза 1 (окисление) метаболизма и фаза 2 (конъюгация) метаболизма могут происходить только после абсорбции (то есть не в желудочном или кишечном соке). Таким образом, данные исследования баланса массы подтверждают полную абсорбцию действующего вещества, если общее содержание исходного соединения в моче и метаболитов действующего вещества (прошедших 1 окислительную и 2 конъюгационную фазы метаболизма) в моче и кале составляет $\geq 85\%$ от принятой дозы лекарственного средства.

3.2.3. Кроме того, высокорастворимые действующие вещества с неполной абсорбцией (то есть соединения, относящиеся к III классу по БСК) также могут подпадать под процедуру биовейвер, если выполняются определенные требования, касающиеся состава лекарственного средства и профиля растворения *in vitro*, указанные в подпункте 4.2 пункта 4 данного приложения. Также более жесткие требования предъявляются к соединениям, относящимся к I классу по БСК, но для которых не может быть убедительно продемонстрирована полная абсорбция.

3.2.4. Установленная биоэквивалентность между водными и твердыми лекарственными формами для орального применения определенного соединения может приниматься в качестве подтверждения, поскольку указывает на то, что ограничения в абсорбции, обусловленные свойствами лекарственной формы (с немедленным высвобождением), считаются незначительными. Проведенные надлежащим образом исследования проницаемости *in vitro*, в том числе с использованием стандартных образцов, также могут считаться такими, которые подтверждают результаты, полученные *in vivo*.

4. Лекарственное средство

4.1. Растворение *in vitro*

4.1.1. Общие положения

При исследовании лекарственного средства необходимо доказать свойства немедленного высвобождения и подтвердить подобие лекарственных средств, то есть подобие растворения *in vitro* тестируемого и референтного лекарственных средств при физиологически значимых экспериментальных условиях pH. Однако это не позволяет установить корреляцию *in vitro/in vivo*. Растворение *in vitro* следует исследовать в диапазоне pH от 1 до 6.8 (не менее чем при трех значениях pH: 1.2, 4.5 и 6.8). Дополнительные исследования могут потребоваться при значениях pH, в которых растворимость действующего вещества лекарственного средства наименьшая. Использование каких-либо сурфактантов не допускается.

Тестируемое и референтное лекарственные средства должны соответствовать требованиям, изложенным в главе 2 Руководства. В соответствии с этими требованиями рекомендуется проводить исследование в отношении более чем одной серии тестируемого и референтного лекарственных средств.

Сравнительные исследования растворения *in vitro* должны соответствовать требованиям фармакопей, используемых в Грузии. В связи с этим необходимо представить подробное описание условий исследования и аналитических методов, включая данные валидации. Для проведения статистической оценки каждый эксперимент рекомендуется проводить с 12 единицами лекарственного средства. Стандартными условиями проведения эксперимента являются:

- оборудование: прибор с лопастью или корзинкой;
- объем среды растворения: 900 мл или менее;
- температура среды растворения: $37 \pm 1^\circ\text{C}$;
- перемешивание: прибор с лопастью – обычно 50 оборотов в минуту, прибор с корзинкой – обычно 100 оборотов в минуту;
- график отбора образцов: например, на 10, 15, 20, 30 и 45 минутах;

буфер: pH от 1.0 до 1.2 (как правило, 0.1 N HCl или SGF без ферментов), pH 4.5 и pH 6.8 (или SIF без ферментов); pH должен поддерживаться на протяжении всего эксперимента; рекомендуется использовать буфер по фармакопее, используемой в Грузии;

другие условия: отсутствие сурфактантов; в случае желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой, допускается применение ферментов.

Необходимо представить всю документацию о проведении исследования растворения *in vitro*, включая протокол исследования, сведения о сериях тестируемого и референтного лекарственных средств, подробное описание экспериментальных условий, данные валидации экспериментальных методов, частные (индивидуальные) и средние результаты, а также соответствующую суммарную статистику.

4.1.2. Оценка результатов теста на растворение *in vitro*

Лекарственные средства считаются очень быстrorастворимыми, если более 85% от указанного на маркировке лекарственного средства содержания действующего вещества растворяется в течение 15 минут. В этом случае профили растворения тестируемого и референтного лекарственных средств считаются подобными без проведения дальнейших каких-либо математических расчетов.

Если процесс почти полного растворения (как минимум, 85% от указанного на маркировке лекарственного средства содержания действующего вещества) длится более 15 минут, но не превышает 30 минут, то необходимо доказать отсутствие значимых различий (подобие) в профилях растворения тестируемого и референтного лекарственных средств. В целях подтверждения подобия профилей растворения тестируемого и референтного лекарственных средств используют f_2 -тест, согласно приложению 1 к Руководству, или другие приемлемые тесты. При этом объяснение различий в профилях растворения с точки зрения их клинической/терапевтической значимости считается нецелесообразным, поскольку исследование растворения не отображает какую-либо корреляцию *in vitro/in vivo*.

4.2. Вспомогательные вещества

Несмотря на то, что влияние вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственных формах с немедленным высвобождением, на биодоступность высокорастворимых и полностью абсорбируемых действующих веществ (то есть действующих веществ, относящихся к I классу по БСК) считается маловероятным, его нельзя полностью исключать. Поэтому даже с действующим веществом I класса по БСК рекомендуется в составе тестируемого лекарственного

средства использовать подобные количества тех же вспомогательных веществ, которые содержатся в референтном лекарственном средстве.

Если в отношении действующего вещества, относящегося к III классу по БСК, применяется процедура биовейвер, тестируемое лекарственное средство должно содержать те же вспомогательные вещества и в очень схожих количествах, что и референтное лекарственное средство, чтобы исключить различное влияние на мембранные переносчики.

По общему правилу, с действующими веществами, относящимися к I и III классам по БСК, необходимо использовать обычные количества хорошо изученных вспомогательных веществ, а также проанализировать и объяснить возможное их влияние на характеристики биодоступности и/или растворимости действующего вещества лекарственного средства. Необходимо описать функцию каждого из вспомогательных веществ с обоснованием, что количество каждого из них находится в нормальном диапазоне. Необходимо определить все вспомогательные вещества, способные повлиять на биодоступность действующего вещества, например, такие как сорбитол, маннитол, натрия лаурилсульфат и другие сурфактанты, с указанием их возможного влияния на:

моторику желудочно-кишечного тракта;

подверженность к взаимодействию с действующим веществом (например, комплексообразование);

проницаемость действующего вещества;

взаимодействие с мембранными переносчиками.

Качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных оказывать влияние на биодоступность действующего вещества, должен быть одинаковым у тестируемого и референтного лекарственных средств.

5. Лекарственные средства с фиксированной комбинацией (комбинированные лекарственные средства)

Процедура биовейвер на основании БСК применяется в отношении лекарственных средств с фиксированной комбинацией (комбинированных лекарственных средств) с немедленным высвобождением, если все действующие вещества лекарственного средства относятся к I или III классу по БСК, а вспомогательные вещества соответствуют требованиям, изложенным в подпункте 4.2 пункта 4 данного приложения. В остальных случаях требуется проведение исследования биоэквивалентности *in vivo*.

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И
БИОАНАЛИТИЧЕСКИХ ДАННЫХ
В РАЗДЕЛЕ 2.7.1 МОДУЛЯ 2 РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ
НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

1. Введение

1.1. Раздел 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство должен содержать всю значимую информацию, касающуюся биофармацевтических исследований лекарственного средства и связанных с ними аналитических методов.

1.2. Данное приложение содержит набор образцов таблиц, а также требования по предоставлению биофармацевтических и биоаналитических данных в разделе 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство. Такой унифицированный подход к представлению данных также облегчает проведение их экспертизы Агентством.

1.3. Данное приложение применяется при подаче заявки о государственной регистрации генерических лекарственных средств, а также, при необходимости, используется и в случае подачи других заявок, а именно:

заявки о государственной регистрации гибридного лекарственного средства;

заявки о государственной регистрации лекарственного средства с фиксированной комбинацией;

заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство;

заявки о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, которые приводят к расширению торговой лицензии.

2. Инструкции по заполнению и подаче таблиц

2.1. Таблицы заполняют только для основных исследований, указанных в регистрационном досье на лекарственное средство в соответствии с разделом II Руководства. При проведении более одного основного исследования биоэквивалентности таблицы заполняются индивидуально для каждого исследования. Кроме того при заполнении таблиц придерживаются таких инструкций:

представление данных о референтном лекарственном средстве, которое не соответствует требованиям статьи 10 Руководства, не требуется;

таблицы, указанные в пункте 6 данного приложения, заполняются отдельно для каждого аналита в исследовании. При наличии в исследовании более одного тестируемого лекарственного средства структура таблицы корректируется соответственно;

таблицы, указанные в пункте 7 данного приложения, заполняются только для метода, используемого в подтверждающих (основных) исследованиях биоэквивалентности. При проведении измерений более одного аналита таблицу 9 и, если применимо, таблицу 11 заполняют отдельно для каждого аналита.

2.2. При добавлении дополнительной информации владельцам торговой лицензии (заявителям), в целом, рекомендуется использовать перекрестные ссылки и примечания (сноски). Если определенное поле таблицы не применяется к лекарственному средству, в нем указывается «не применимо» («not applicable») со ссылкой, содержащей пояснения (если необходимо).

2.3. Кроме того в каждом разделе таблицы должна приводиться перекрестная ссылка на расположение в регистрационном досье на лекарственное средство подтверждающей документации или первичных данных.

2.4. Таблицы не должны быть сканированными копиями. Содержание таблиц должно позволять осуществлять поиск. Поэтому раздел 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство подается в форматах word (.doc) или rtf.

3. Данные, касающиеся процедуры биовейвер на основании БСК

Соответствующие данные, обосновывающие применение процедуры биовейвер на основании БСК, должны содержаться в разделе 5.3.1 «Отчеты исследования сравнительной биодоступности и биоэквивалентности» модуля 5 регистрационного досье на лекарственное средство. В разделе 2.7.1 модуля 2 регистрационного досье на лекарственное средство приводится резюме данных, обоснование применения процедуры биовейвер на основании БСК и перечень соответствующих ссылок.

4. Таблицы в отношении применения процедуры биовейвер для различных сил действия (дозировок) лекарственного средства

4.1. Качественный и количественный состав тестируемого лекарственного средства.

Данные о качественном и количественном составе лекарственного средства для каждой его силы действия (дозировки) (при необходимости добавляют дополнительные колонки), которые должны быть представлены владельцем торговой лицензии (заявителем), приведены в таблице 1.

Таблица 1

Компонент лекарственного средства	Функция	Сила действия (указанная на маркировке лекарственного средства)					
		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)	
Ядро		Количество на единицу	% ¹	Количество на единицу	% ¹	Количество на единицу	% ¹
Всего			100		100		100
Оболочка							
Всего			100		100		100

¹ Содержание каждого компонента лекарственного средства выражается в процентах (w/w) от общей массы ядра или массы с оболочкой или в случае растворов – в w/v %.

4.2. Данные растворения *in vitro* в обоснование применения процедуры биовейвер

Если в отношении дополнительных сил действия (дозировок) лекарственного средства применяется процедура биовейвер, для этих сил действия (дозировок) заполняется таблица 2. Таблица 2 не заполняется для силы действия (дозировки) лекарственного средства, которая использовалась в исследовании биоэквивалентности.

В таблице 2 указываются только средние значения растворения (выраженные в %). Средние значения растворения, для которых соответствующие значения RSD превышают 10%, отмечают знаком (*), за исключением первой точки, в которой ограничение составляет 20%.

Таблицу 2 дополняют колонками в соответствии с графиком отбора образцов.

Если число исследуемых сил действия (дозировок) лекарственного средства составляет более 3, таблицу 2 дополняют строками.

Значение показателя f_2 рассчитывают относительно силы действия (дозировки) лекарственного средства, которая изучалась в исследовании биоэквивалентности. Если владельцем торговой лицензии (заявителем) используется другой метод, альтернативный f_2 -тесту, должно быть представлено соответствующее обоснование.

Таблица 2

Место проведения теста на растворение		Размещение отчета об исследовании (том/страница, ссылка)
Условия растворения	Оборудование	
	Обороты в минуту	
	Среда	
	Объем	
	Температура	
	Сурфактант	

Среда растворения		Время отбора образцов (минуты или часы)						f2
		5	10	15	20			
Сила действия (дозировка) 1 Количество единиц Номер серии	pH=							
	pH=							
	pH=							
	QC среда ¹							
Сила действия (дозировка) 2	pH=							
	pH=							
	pH=							

Количество единиц Номер серии	QC среда ¹							
Сила действия (дозировка) 3 Количество единиц Номер серии	pH=							
	pH=							
	pH=							
	QC среда ¹							

¹ Только в случае, если среда, предназначенная для высвобождения лекарственного средства, отличается от буферных сред, указанных в таблице 2.

5. Таблицы, касающиеся информации об исследовании биоэквивалентности

5.1. Информация о тестируемом и референтном лекарственных средствах

Данные о тестируемом и референтном лекарственных средствах, использованных в исследовании биоэквивалентности, которые должны быть представлены владельцем торговой лицензии (заявителем), приведены в таблице 3.

Если в исследованиях биоэквивалентности используется более одной серии тестируемого или референтного лекарственных средств, таблицу 3 заполняют для каждой комбинации серий тестируемое/референтное лекарственные средства.

Таблица 3

Характеристики лекарственного средства	Тестируемое лекарственное средство	Референтное лекарственное средство
Название		
Сила действия (дозировка)		
Лекарственная форма		
Производитель		
Номер серии		
Размер серии (биосерия)		
Измеренное содержание ¹ (% от указанного на маркировке)		
Размер промышленной серии		
Срок годности (дата повторного контроля)		

Размещение сертификата анализа	том/страница, ссылка	том/страница, ссылка
Название страны, в которой было приобретено референтное лекарственное средство		
Это лекарственное средство было использовано в следующих исследованиях:	номер исследования	номер исследования

¹ В случае лекарственного средства с фиксированной комбинацией (комбинированного лекарственного средства) указывается информация для каждого действующего вещества.

5.2. Место проведения исследования <номер исследования> (заполняется для каждого исследования)

Данные о месте проведения исследования биоэквивалентности, которые должны быть представлены владельцем торговой лицензии (заявителем), приведены в таблице 4.

Таблица 4

	Наименование	Адрес	Проверка (инспекция) Агентством и/или другим компетентным органом	
			Год	Орган
Место проведения клинической части исследования				
Место проведения биоаналитического исследования				
Место фармакокинетического и статистического анализа				
Спонсор исследования				

5.3. Описание исследования <номер исследования> (заполняется для каждого исследования)

Таблица 5

Название исследования:	
Размещение отчета об исследовании:	том/страница, ссылка
Периоды исследования	
Клинической части:	<число, месяц, год> - <число, месяц, год>
Биоаналитической части:	<число, месяц, год> - <число, месяц, год>
Дизайн	
Доза:	
Однократная/многократная доза:	
Количество периодов:	
Двухфазный дизайн:	(да/нет)
Натощак/после приема пищи:	
Количество субъектов:	
<ul style="list-style-type: none"> получивших дозу лекарственного средства: 	< # # >
<ul style="list-style-type: none"> завершивших исследование: 	< # # >
<ul style="list-style-type: none"> включенных в заключительный статистический анализ 	< # # >
AUC:	
<ul style="list-style-type: none"> включенных в заключительный статистический анализ C_{max}: 	< # # >

6. Таблицы, касающиеся результатов исследования

6.1. Фармакокинетические данные для аналита <название аналита> в исследовании <номер исследования> (заполняется для каждого соответствующего аналита)

Таблица 6

Фармакокинетический параметр	¹ Среднее арифметическое (± стандартное отклонение SD)
------------------------------	--

	Тестируемое лекарственное средство	Референтное лекарственное средство
$AUC_{(0-t)}^2$		
$AUC_{(0-\infty)}^3$		
C_{max}		
t_{max}^4		

¹ Среднее арифметическое ($\pm SD$) может быть заменено средним геометрическим ($\pm CV\%$).

² Вместо $AUC_{(0-t)}$ может указываться $AUC_{(0-72h)}$ в исследованиях с периодом отбора образцов 72 часа, и когда концентрация во временной точке 72 часа поддается количественному определению. Только для лекарственных средств с немедленным высвобождением.

³ Если вместо $AUC_{(0-t)}$ приводится $AUC_{(0-72h)}$, указывать $AUC_{(0-\infty)}$ нет необходимости.

⁴ Медиана (Min, Max).

6.2. Дополнительные фармакокинетические данные для аналита <название аналита> в исследовании <номер исследования> (заполняется для каждого соответствующего аналита)

Таблица 7

Кривые концентрация в плазме, для которых:	Связанная информация
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)} < 0.8^1$	<идентификационный номер субъекта, № периода, F^2 >
C_{max} является первой точкой	<идентификационный номер субъекта, № периода, F >
Концентрация в образце до введения дозы лекарственного средства составляет $> 5\% C_{max}$	<идентификационный номер субъекта, № периода, F , концентрация до введения дозы лекарственного средства>

¹ Только если последняя точка отбора $AUC_{(0-t)}$ менее 72 ч.

² $F = T$ для тестируемого лекарственного средства и $F = R$ для референтного лекарственного средства.

6.3. Оценка биоэквивалентности для аналита <название аналита> в исследовании <номер исследования> (заполняется для каждого соответствующего аналита)

Таблица 8

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое отношение тестируемое/референтное лекарственное средство	Доверительный интервал	$CV\% ^1$
------------------------------	---	------------------------	-----------

$AUC_{(0-t)}^2$			
C_{max}			

¹ Рассчитанное по среднеквадратичной разнице (Residual Mean Squares). Для исследований с повторным дизайном внутрисубъектную вариабельность CV% указывают, используя данные только референтного лекарственного средства.

² В некоторых случаях $AUC_{(0-72h)}$.

7. Таблицы, касающиеся биоаналитической части исследования

7.1. Валидация биоаналитического метода (заполняется для каждого соответствующего аналита)

Данные, касающиеся валидации биоаналитического метода, которые должны быть представлены владельцем торговой лицензии (заявителем), приведены в таблице 9.

Некоторые данные таблицы 9 применяются только в случае использования хроматографических и не лиганд-связывающих методов. Если данные не применяются для используемого анализа, в таблице указывается «не применимо».

Таблица 9

Отчет о валидации аналитического метода Размещение	<код исследования> <том/страница, ссылка>
Этот аналитический метод использовался в следующих исследованиях:	<номер исследований>
Краткое описание метода	<например, HPLC/MS/MS, GC/MS, метод связывания лигандов>
Биологическая матрица (жидкость)	<например, плазма, цельная кровь, моча>
Аналит Размещение сертификата анализа лекарственного средства	<название> <том/страница, ссылка>
Внутренний стандарт (IS) ¹ Размещение сертификата анализа	<название> <том/страница, ссылка>
Калибровочные концентрации (единицы измерения)	
Нижняя граница количественного определения (единицы измерения)	<нижняя граница количественного определения>, <правильность %>, <точность %>

QC концентраций (единицы измерения)		
Правильность между циклами измерений	<диапазон или полученные значения QC>	
Точность между циклами измерений	<диапазон или полученные значения QC>	
Правильность внутри цикла измерений	<диапазон или полученные значения QC>	
Точность внутри цикла измерений	<диапазон или полученные значения QC>	
	Низкий QC	Высокий QC
Матричный фактор (MF) (все QC) ¹	<среднее значение>	<среднее значение>
Нормализованный MF внутреннего стандарта (IS) (все QC) ¹	<среднее значение>	<среднее значение>
Коэффициент вариации (C.V. %) MF внутреннего стандарта (IS) (все QC) ¹	<C.V. %>	<C.V. %>
Процент полученных результатов контроля качества образцов (QCs) в диапазоне от 85% до 115% от номинального значения ¹	<%>	<%>
Процент серий матрицы с полученным средним значением менее 80% или более 120% от номинального значения ¹	<%>	<%>
Долгосрочная стабильность основного (стокового) раствора и рабочих растворов ² (изменения, которые наблюдаются, %)	<время> при <° C> <%, диапазон или полученные значения QC>	
Краткосрочная стабильность в биологической матрице при комнатной температуре или при температуре процесса обработки образцов (изменения, которые наблюдаются, %)	<время> при <° C> <%, диапазон или полученные значения QC>	
Долгосрочная стабильность в биологической матрице (изменения, которые наблюдаются %)	<время> при <° C> <%, диапазон или полученные значения QC>	
Размещение	<том/страница, ссылка>	
Стабильность хранения в автоматическом пробоотборнике (изменения, которые наблюдаются, %)	<время> при <° C>	

	<%, диапазон или полученные значения QC>
Стабильность после пробоподготовки (изменения, которые наблюдаются, %)	<время> при <° C> <%, диапазон или полученные значения QC>
Стабильность при замораживании и размораживании (изменения, которые наблюдаются, %)	<температура, °C, количество циклов> <диапазон или полученные значения QC>
Допустимость разведения	концентрация разведения <X-кратное> правильность <%> точность <%>
Частичная валидация ³ Размещение	<кратко описать причину ревалидации> <том/страница, ссылка>
Перекрестная валидация ³ Размещение	<кратко описать причину перекрестной валидации> <том/страница, ссылка>

¹ Может не применяться для определенного аналитического метода.

² Допускается указывать результаты краткосрочной стабильности, если данные долгосрочной стабильности основного (стокового) и рабочего растворов отсутствуют.

³ Эти строки не являются обязательными. Указывают информацию о каких-либо валидационных исследованиях, завершенных после начального валидационного исследования.

7.2. Период хранения образцов исследования

Таблица 10

Номер исследования ¹ и аналита	Наиболее длительный период хранения
	<количество> дней при температуре <°C>
	<количество> дней при температуре <°C>

¹ Только для основных исследований.

7.3. Анализ образцов исследования <номер исследования> (заполняется для каждого соответствующего аналита)

Таблица 11

Аналит	<название>
--------	------------

Общее количество отобранных образцов	<количество>
Общее количество образцов с приемлемыми результатами	<количество>
Общее количество повторно проанализированных образцов ^{1, 2}	<количество>
Общее количество аналитических циклов ¹	<количество>
Общее количество приемлемых аналитических циклов ¹	<количество>
Повторное измерение концентрации аналита в исследуемых образцах для подтверждения воспроизводимости	
Количество образцов	<количество>
Процент образцов, для которых разница между двумя значениями составляет менее 20% от среднего значения измерений, полученных хроматографическим методом, или менее 30% – методом связывания лигандов	<%>

¹ Без повторных измерений концентрации аналита в исследуемых образцах для подтверждения воспроизводимости

² По другим причинам, чем неприемлемость аналитического цикла.

**Приказ Министра труда, здравоохранения и социальной защиты
Грузии**
от _____ 20__ года № _____

г. Тбилиси

Об утверждении перечня вспомогательных веществ, которые, если они входят в состав лекарственного средства, должны быть указаны на упаковке с лекарственным средством, а также информации о влиянии этих веществ в зависимости от пути введения лекарственного средства и содержания вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в краткой характеристике и аннотации-вкладыше лекарственного средства

На исполнение пункта 8.3) части 8 статьи 22, пункта 1.4) части 1 статьи 23 и пункта 10.3 части 10 статьи 124 Закона Грузии «О лекарственных средствах», приказываю:

1. Утвердить перечень вспомогательных веществ, которые, если они входят в состав лекарственного средства, должны быть указаны на упаковке с лекарственным средством, а также информацию о влиянии этих веществ в зависимости от пути введения лекарственного средства и содержания вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в краткой характеристике и аннотации-вкладыше лекарственного средства, который прилагается.

2. Установить, что данный приказ не применяется к гомеопатическим лекарственным средствам, которые подлежат упрощенной процедуре государственной регистрации в Грузии.

3. Приказ вступает в силу с момента его опубликования.

Приложение
к приказу Министра труда,
здравоохранения и социальной защиты
Грузии
от _____ 20__ года № ____

Перечень вспомогательных веществ, которые, если они входят в состав лекарственного средства, должны быть указаны на упаковке с лекарственным средством, а также информация о влиянии этих веществ в зависимости от пути введения лекарственного средства и содержания вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в краткой характеристике и аннотации-вкладыше лекарственного средства

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Азокрасители, например: тартразин желтый «солнечный закат» FCF азорубин, кармоизин амарант понсо 4R (пунцовый 4R), кошенилевый красный А	E102 E110 E122 E123 E124	орально	нулевая	Может вызывать аллергические реакции	

¹⁴² Название вспомогательного вещества должно быть указано по его международному непатентованному названию, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения (далее – МНН), а в случае отсутствия МНН – по названию, приведенному в Европейской фармакопее, или при его отсутствии в Европейской фармакопее – по названию, приведенному в другой фармакопее, используемой в Грузии, или по общепринятому названию – в случае отсутствия МНН или названия, приведенного в фармакопеех, используемых в Грузии.

¹⁴³ Название вспомогательного вещества должно сопровождаться указанием кода вещества, если такой код существует. На упаковке с лекарственным средством допустимо указывать только код вещества при условии, что название вспомогательного вещества и его код указываются в соответствующем разделе аннотации-вкладыша, сопровождающей лекарственное средство.

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
бриллиантовый черный BN, черный PN	E151				
Апротинин		местно, наружно	нулевая	Может стать причиной гиперчувствительности или тяжелых аллергических реакций	Путь введения в данном случае касается мест (участков), с которых возможно всасывание вещества в кровоток (например, раны, полости тела и другие)
Арахисовое масло		любой	нулевая	Лекарственное средство ¹⁴⁴ содержит арахисовое масло. Если у Вас аллергия на арахис или сою, не принимайте это лекарственное средство	Очищенное арахисовое масло может содержать белок арахиса. Фармакопеи, используемые в Грузии, не содержат требований

¹⁴⁴ Указывается торговое название лекарственного средства.

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					по определению остаточного белка. В краткой характеристике лекарственного средства должно быть указано, что наличие аллергии на арахис или сою является противопоказанием к применению лекарственного средства
Аспартам	E951	орально	нулевая	Аспартам является производным фенилаланина. Лекарственное средство может быть опасным для пациентов с фенилкетонурией	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Бензалкония хлорид		для применения в офтальмологии	нулевая	Может вызывать раздражение глаз. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Контактные линзы необходимо снять перед применением лекарственного средства и установить не менее чем через 15 мин после применения. Обесцвечивает мягкие контактные линзы	
		наружно	нулевая	Вызывает раздражение, может вызывать кожные реакции	
		ингаляционно	10 мкг/	Может вызывать бронхоспазм	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
			доставляемая доза		
Бензойная кислота и бензоаты, например: бензойная кислота натрия бензоат калия бензоат	E210 E211 E212	местно, наружно	нулевая	Вызывает умеренное раздражение кожи, глаз и слизистых оболочек	
		парентерально	нулевая	Может повышать риск развития желтухи у новорожденных	
Бензиловый спирт		парентерально	менее 90 мг/кг/сутки	Не применяют у недоношенных и новорожденных. Может вызывать токсические и аллергические реакции у младенцев и детей до 3 лет	В краткой характеристике лекарственного средства фраза «аллергические реакции» должна быть указана как «анафилактоидные реакции». В аннотации-вкладыше и краткой характеристике лекарственного средства

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					количество бензилового спирта должно указываться в мг на объем
			90 мг/кг/сутки	Не применяют у недоношенных и новорожденных. Из-за риска фатальных токсических реакций, который повышается с увеличением количества бензилового спирта свыше 90 мг/кг/сутки, лекарственное средство не должно применяться у младенцев и детей до 3 лет	В аннотации-вкладыше и краткой характеристике лекарственного средства количество бензилового спирта должно указываться в мг на объем
Бергамотовое масло Бергаптен		наружно	нулевая	Может повышать чувствительность к	Информация не приводится, если

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				ультрафиолетовому излучению (в том числе искусственному)	доказано, что бергаптен не содержится в масле
Бронопол		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит)	
Бутилгидроксианизол	E320	местно, наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит) или раздражение глаз и слизистых оболочек	
Бутилгидрокситолуол	E321	местно, наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит) или раздражение глаз и слизистых оболочек	

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Галактоза		парентерально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью галактозы, например с галактоземией, не должны принимать данное лекарственное средство
		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью галактозы, например с галактоземией или

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не должны принимать данное лекарственное средство
		орально, парентерально	5 г	Содержит ... г галактозы в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
Гепарин (как вспомогательное вещество)		парентерально	нулевая	Может вызывать аллергические реакции и уменьшение количества клеток крови, которое может повлиять на систему свертывания крови. Пациенты с	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				наличием в анамнезе гепарин-индуцированных аллергических реакций должны избегать применения лекарственных средств, содержащих гепарин	
Глицерол		орально	10 г/доза	Может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею	
		ректально	1 г	Может оказывать легкое слабительное действие	
Глюкоза		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой глюкозо-

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				применением данного лекарственного средства	галактозной мальабсорбцией не должны принимать данное лекарственное средство
		орально, парентерально	5 г	Содержит ... г глюкозы в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
		жидкие лекарственные формы для орального применения, пастилки, леденцы и	нулевая	Может быть вредным для зубов	Информация указывается только в случае длительного применения лекарственного средства, например, в течение 2 недель и более

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
		жевательные таблетки			
Диметилсульфоксид		наружно	нулевая	Может вызывать раздражение кожи	
Калийсодержащие соединения		парентерально	менее 1 ммоль в дозе	Данное лекарственное средство содержит калий в количестве менее 1 ммоль (39 мг) в дозе, то есть практически не содержит калий	Информация касается пороговой величины, основанной на общем содержании ионов калия в лекарственном средстве. В случае лекарственных средств, которые применяются у детей, особенно важно, чтобы информация, касающаяся низкого содержания калия в лекарственном средстве, была представлена

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					лицам, назначающим лекарственное средство, и обращала внимание родителей.
		парентерально орально	1 ммоль в дозе	Данное лекарственное средство содержит ... ммоль (или ... мг) калия в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами со сниженной функцией почек или пациентами, находящимися на калий-контролируемой диете	
		парентерально - внутривенно	30 ммоль/л	Может вызывать боль в месте инъекции	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Касторовое масло полиэтоксилированное и касторовое масло полиэтоксилированное гидрогенизированное		парентерально	нулевая	Может вызывать тяжелые аллергические реакции	
		орально	нулевая	Может вызывать расстройство желудка и диарею	
		наружно	нулевая	Может вызывать кожные реакции	
Ксилитол		орально	10 г	Может оказывать легкое слабительное действие. Энергетическая ценность ксилитола - 2.4 ккал/г	
Кунжутное масло		любой	нулевая	В редких случаях может вызывать тяжелые аллергические реакции	
Лактитол	E966	орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				врачом перед применением данного лекарственного средства	редкой врожденной непереносимостью фруктозы, галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данное лекарственное средство
			10 г	Может оказывать легкое слабительное действие. Энергетическая ценность лактитола - 2.1 ккал/г	
Лактоза		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				применением данного лекарственного средства	галактозы, дефицитом лактазы (the Lapp lactase deficiency) или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данное лекарственное средство
			5 г	Содержит ... г лактозы (.../2 г глюкозы и .../2 г галактозы) в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
Ланолин		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				(например, контактный дерматит)	
Латекс (каучук натуральный)		любой	нулевая	Упаковка данного лекарственного средства содержит латексный каучук. Может вызывать тяжелые аллергические реакции	Не является типичным вспомогательным веществом, но предостережения в отношении латекса должны быть указаны
Мальтитол изомальтитол, мальтитол жидкий (сироп глюкозы гидрогенизованный)	E965 E953	орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы не должны принимать данное лекарственное средство
			10 г	Может оказывать легкое слабительное действие.	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				Энергетическая ценность мальтитола (или изомальтитола) - 2.3 ккал/г	
Маннитол	E421	орально	10 г	Может оказывать легкое слабительное действие	
Натрийсодержащие соединения		парентерально	менее 1 ммоль в дозе	Данное лекарственное средство содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) в дозе, то есть практически не содержит натрий	Информация касается пороговой величины, основанной на общем содержании ионов натрия в лекарственном средстве. В случае лекарственных средств, которые применяются у детей, особенно важно, чтобы информация, касающаяся низкого содержания натрия в

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					лекарственном средстве, была представлена лицам, назначающим лекарственное средство, и обращала внимание родителей.
		орально парентерально	1 ммоль в дозе	Данное лекарственное средство содержит ... ммоль (или ... мг) натрия в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами, находящимися на натрий-контролируемой диете	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Парагидроксibenзоаты и их сложные эфиры, например: этилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат натрия, метилгидроксibenзоат, метилгидроксibenзоат натрия	E214	орально для применения в офтальмологии местно наружно	нулевая	Может вызывать аллергические реакции (возможно отсроченные)	
	E216	парентерально ингаляционно	нулевая	Может вызывать аллергические реакции (возможно отсроченные) и в редких случаях бронхоспазм	
	E217				
	E218				
	E219				
Перуанский бальзам		наружно	нулевая	Может вызывать кожные реакции	
Пропиленгликоль и его сложные эфиры		наружно	нулевая	Может вызывать раздражение кожи	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
		орально парентерально	400 мг/кг для взрослых 200 мг/кг для детей	Может вызывать симптомы, сходные с симптомами, проявляющимися при приеме алкогольных напитков	
Пшеничный крахмал		орально	нулевая	Возможно применение у больных на целиакию. Пациенты с аллергией на пшеницу (которая отличается от целиакии) не должны принимать данное лекарственное средство	Пшеничный крахмал может содержать клейковину, но только в следовых количествах, что делает безопасным применение лекарственного средства у пациентов с целиакией. Определение клейковины в пшеничном крахмале ограничивается процедурой контроля по

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					определению общего белка, описанной в монографии фармакопеи, используемой в Грузии
Ртутьсодержащие органические соединения, например: тиомерсал, фенилртутные соли (нитрат, ацетат, борат)		для применения в офтальмологии	нулевая	Может вызывать аллергические реакции	
		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит) и изменение окраски (обесцвечивание) кожи	
		парентерально	нулевая	Данное лекарственное средство содержит ртутьсодержащее органическое	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				соединение ¹⁴⁵ в качестве консерванта и возможно у Вас/Вашего ребенка возникала побочная реакция. Уведомьте врача, если у Вас/Вашего ребенка возникали какие-либо аллергические реакции	
				Уведомьте врача, если у Вас/Вашего ребенка были проблемы со здоровьем после введения вакцины	Дополнительное указание должно приводиться для вакцин
Сахар инвертный		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров,	В краткой характеристике лекарственного средства

¹⁴⁵ Указывается, какое именно ртутьсодержащее органическое соединение содержится в лекарственном средстве.

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данное лекарственное средство
			5 г	Содержит ... г смеси фруктозы и глюкозы в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
		жидкие лекарственные	нулевая	Может быть вредным для зубов	Информация указывается только в

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
		формы для орального применения, пастилки, леденцы и жевательные таблетки			случае длительного применения лекарственного средства, например, в течение 2 недель и более
Сахароза		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					данное лекарственное средство
			5 г	Содержит ... г сахарозы в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
		жидкие лекарственные формы для орального применения, пастилки, леденцы и жевательные таблетки	нулевая	Может быть вредным для зубов	Информация указывается только в случае длительного применения лекарственного средства, например, в течение 2 недель и более

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Сироп глюкозы гидрогенизированный (или мальтитол жидкий)		орально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы не должны принимать данное лекарственное средство
			10 г	Может оказывать легкое слабительное действие. Энергетическая ценность сиропа глюкозы гидрогенизированного - 2.3 ккал/г	
Соевое масло (и соевое масло		любой	нулевая	Лекарственное средство ¹⁴⁶ содержит	Как указано для арахисового масла.

¹⁴⁶ Указывается торговое название лекарственного средства.

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
гидрогенизированное)				соевое масло. Если у Вас аллергия на арахис или сою, не принимайте это лекарственное средство	В краткой характеристике лекарственного средства должно быть указано, что наличие аллергии на арахис или сою является противопоказанием к применению лекарственного средства
Сорбиновая кислота и ее соли		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит)	
Сорбитол	E420	орально парентерально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				применением данного лекарственного средства	фруктозы не должны принимать данное лекарственное средство
		орально	10 г	Может оказывать легкое слабительное действие. Энергетическая ценность сорбитола - 2.6 ккал/г	
Стеариловый спирт		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит)	
Сульфиты, включая метабисульфиты, например: диоксид серы натрия сульфит натрия гидросульфит	E220 E221 E222 E223	орально парентерально ингаляционно	нулевая	В редких случаях может вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
натрия метабисульфит калия метабисульфит калия гидросульфит	E224 E228				
Фенилаланин		любой	нулевая	Данное лекарственное средство содержит фенилаланин. Лекарственное средство может быть опасным для пациентов с фенилкетонурией	
Формальдегид		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит)	
		орально	нулевая	Может вызывать расстройство желудка и диарею	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
Фруктоза		орально, парентерально	нулевая	Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед применением данного лекарственного средства	В краткой характеристике лекарственного средства указывается: пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы не должны принимать данное лекарственное средство
			5 г	Содержит ... г фруктозы в дозе, что необходимо учитывать при применении лекарственного средства пациентами с сахарным диабетом	
		жидкие лекарственные формы для	нулевая	Может быть вредным для зубов	Информация указывается только в случае длительного

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
		орального применения, пастилки, леденцы и жевательные таблетки			применения лекарственного средства, например, в течение 2 недель и более
Хлорокрезол		наружно, парентерально	нулевая	Может вызывать аллергические реакции	
Цетостеариловый спирт, включая цетиловый спирт		наружно	нулевая	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит)	
Этанол		Орально и парентерально	менее 100 мг в дозе	Данное лекарственное средство содержит малые количества этанола (алкоголя), менее 100 мг в дозе	Указываемая информация должна заверять родителей и детей в том, что содержание этанола (алкоголя) в

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
					лекарственном средстве низкое
			100 мг – 3 г в дозе	Данное лекарственное средство содержит ... об. % этанола (алкоголя), то есть ... мг в дозе, что эквивалентно ... мл пива, ... мл вина в дозе. Вредно для пациентов, страдающих алкоголизмом. Следует учитывать наличие этанола (алкоголя) в лекарственном средстве при применении лекарственного средства беременными и кормящими грудью	В аннотации вкладыше должен быть указан соответствующий эквивалентный объем пива и вина, номинально рассчитанный исходя из того, что содержание этанола в пиве и вине составляет 5 об. % и 12 об. % соответственно. Может потребоваться указывать предупреждение, связанное с наличием этанола (алкоголя) в лекарственном средстве,

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				женщинами, детьми и пациентами групп высокого риска, такими как с заболеваниями печени или с эпилепсией	в разных разделах аннотации-вкладыша.
			3 г в дозе	Данное лекарственное средство содержит ... об. % этанола (алкоголя), то есть ... мг в дозе, что эквивалентно ... мл пива, ... мл вина в дозе. Вредно для пациентов, страдающих алкоголизмом. Следует учитывать наличие этанола (алкоголя) в лекарственном средстве при применении	

Название вспомогательного вещества ¹⁴²	Код вещества ¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информации о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				<p>лекарственного средства беременными и кормящими грудью женщинами, детьми и пациентами групп высокого риска, такими как с заболеваниями печени или с эпилепсией. Количество алкоголя в данном лекарственном средстве может оказывать влияние на действие других лекарственных средств. Количество алкоголя в данном лекарственном средстве может повлиять на способность управлять</p>	

Название вспомогательного вещества¹⁴²	Код вещества¹⁴³	Путь введения лекарственного средства	Пороговая величина	Информация о влиянии вспомогательного вещества, которая должна быть приведена в аннотации-вкладыше	Примечания относительно приведения информация о влиянии вспомогательного вещества в краткой характеристике и/или аннотации-вкладыше
				транспортными средствами и работать с механизмами	

