



**МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

вул. Мяснікова, 39, 220048, г. Мінск
р/р 3604900000010 у ААТ «ААБ Беларусбанк»
Код 795. Тэл. 222-65-47, факс 222-46-27
e-mail: mzrb@belcmt.by,
minzdrav@mailgov.by

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ул. Мясникова, 39, 220048, г. Минск
р/с 3604900000010 в ОАО «АСБ Беларусбанк»
Код 795. Тел. 222-65-47, факс 222-46-27
e-mail: mzrb@belcmt.by,
minzdrav@mailgov.by

08.07.2013 № 12-1-12/833-605

На № _____

Юридическим лицам,
осуществляющим
фармацевтическую деятельность
(промышленное производство
лекарственных средств)

**О введении Правил GMP
в Республике Молдова**

В соответствии с информацией, поступившей от Посольства Республики Беларусь в Республике Молдова, Министерство здравоохранения Республики Беларусь информирует, что приказом Министерства здравоохранения Республики Молдова от 26.03.2013 № 309 утверждены Правила надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных средств для человека, которые вступают в силу с 12.10.2013г. Указанные Правила распространяются также на лекарственные средства, поставляемые в Республику Молдова.
Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Заместитель Министра

В.Е.Шевчук

OMS309/2013

Внутренний номер: 347388

Valeriu în limba de stat

Карточка документа



Республика Молдова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПРИКАЗ № 309
от 26.03.2013

об утверждении правил Надлежащей
производительной практики (GMP)
лекарственных средств для человека

Опубликован : 12.04.2013 в *Monitorul Oficial* № 75-81 статья № : 399 Дата вступления в
силу : 12.04.2013

В соответствии со статьей 18 Закона о лекарствах № 1409-XIII от 17 декабря 1997 г. (*Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 1998 г., № 52-53, ст. 368), с последующими изменениями и дополнениями, Постановлением Парламента Республики Молдова № 1352-XV от 3 октября 2002 г. об утверждении государственной политики в области лекарств (*Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2002, № 149-150), Дорожной картой Агентства по лекарствам на 2012-2014 годы «Реформирование системы регулирования в области лекарств и медицинского оборудования», утвержденной Распоряжением Правительства № 28-d от 11 апреля 2012 г., Постановлением Правительства № 71 от 23 января 2013 г. об утверждении Положения об организации и функционировании, структуры и предельной штатной численности персонала Агентства по лекарствам и медицинским изделиям, пунктом 9 Положения об организации и функционировании Министерства здравоохранения, утвержденного Постановлением Правительства № 397 от 31 мая 2011 г., а также в целях обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарств, производимых в Республике Молдова, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:
 - 1) правила Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека (приложение №1);
 - 2) образец Сертификата о соответствии правилам Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека (приложение №2).
2. Установить шестимесячный срок для внедрения правил Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека в Республике Молдова со дня их опубликования.
3. Экономическим агентам, являющимся производителями лекарственных средств в Республике Молдова:
 - 1) обеспечить внедрение правил Надлежащей производительной практики (GMP)

лекарственных средств для человека за счет собственных финансовых средств;
2) приостановить деятельность по производству лекарственных средств до получения Сертификата о соответствии правилам Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека после истечения срока, указанного в пункте 2 настоящего приказа.

4. Агентству по лекарствам и медицинским изделиям:

1) издать и опубликовать в *Monitorul Oficial al Republicii Moldova* Руководство по Надлежащей производительной практике (GMP) лекарственных средств для человека;

2) выдавать Сертификат о соответствии правилам Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека производителям лекарственных средств, которые соответствуют требованиям правил Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека, изложенных в приложении № 1;

3) привести в соответствие с настоящим приказом свои ведомственные нормативные акты.

5. Настоящий приказ вступает в силу со дня опубликования в *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*.

6. Контроль исполнения данного приказа возложить на заместителя министра Г-на

Октавиана Г-рама.

Приложение №1

к Приказу Министерства здравоохранения

№ 309 от 26.03.2013 г.

ПРАВИЛА

Надлежащей производительной практики (GMP)

лекарственных средств для человека

Настоящие правила Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека создают основу для применения Директивы 2003/94/ЕС Европейского Парламента и Совета по установлению коммунитарного кода от 8 октября 2003, устанавливающей принципы и направления относительно Надлежащей производительной практики в отношении лекарственных средств для человека и исследуемых лекарственных средств для человека, опубликованной в Официальном журнале Европейского Сообщества (Ю) № L 262, 14/10/2003, с 22-26.

Раздел 1. Основные требования

1. Правила Надлежащей производительной практики (GMP) лекарственных средств для человека (в дальнейшем – Правила) устанавливают требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и исследуемых лекарственных средств для человека.

2. В настоящих правилах используются следующие термины и определения:

обеспечение качества лекарств – совокупность всех организационных мероприятий, предпринятых в целях обеспечения того, что лекарственные препараты или исследуемые лекарственные препараты удовлетворят требованиям качества, определяемым их предназначением;

надлежащая производственная практика – часть мероприятий по обеспечению качества, гарантирующих, что продукция постоянно производится и контролирует по стандартам качества, соответствующим ее назначению;

кодирование – намеренное сокрытие названия исследуемого лекарственного средства в соответствии с инструкциями спонсора;

контроль – все действия по проверке соблюдения лицами, подлежащими контролю, положений законодательства, осуществляемые Агентством по лекарствам и медицинским изделиям (в дальнейшем – Агентство), наделенным функциями контроля;
расходование – раскрытие названия закодированного продукта;
производитель – владелец разрешения на производство;

инспекция – оценка условий производства лекарственных средств для человека на основании заявления полученного от производителя, в соответствии с настоящим приказом и Руководством по Надлежащей производственной практике (GMP) лекарственных средств для человека.

уполномоченное лицо – лицо с высшим университетским фармацевтическим образованием, обладающее практическим опытом работы по меньшей мере два года на одном или нескольких предприятиях, имеющих разрешение на производство лекарств, в области качественного анализа лекарственных препаратов и количественного анализа активных субстанций, а также в отношении проведения необходимых испытаний и проверок для гарантирования качества лекарств, необходимых для выдачи разрешения в производство импортируемого сырья и выдачи разрешения на реализацию каждой произведенной серии; **лекарственное средство** – любое вещество или комбинация веществ, предназначенных для лечения или профилактики заболеваний у человека, или любое вещество или комбинация веществ, которые могут быть назначены для установления диагноза или для лечения, коррекции или изменения физиологических функций у человека;

лекарственное средство для исследований – фармацевтическая форма активной субстанции или плацебо, которая испытывается или используется в качестве эталона в клиническом исследовании, включая средства, для которых уже получено разрешение на рыночную реализацию, но которые используются или оформляются (форма выпуска или упаковки) иным образом (отличным от разрешенной формы) либо когда эти средства используются по показаниям, не указанным в разрешении, или когда они применяются для получения дополнительной информации о разрешенной форме.

Раздел 2. Инспекции и контроль

3. Агентство по лекарствам и медицинским изделиям, в соответствии с утвержденными процедурами, оценивает условия производства лекарственных средств посредством выполнения инспекций, а при необходимости запрашивает у Лаборатории по контролю качества медикаментов (в дальнейшем – ЛККМ) при Агентстве или у другой назначенной для этих целей лаборатории выполнение необходимых тестов на образцах.

4. Эти инспекции могут быть проведены по запросу других государственных органов.

5. Агентство выполняет инспекции у производителей исходного сырья и лекарственных средств на основании полученного заявления от производителя.

Запросы, связанные с проведением инспекций, будут пропущены за счет производителей на основании тарифов в соответствии с законодательными и нормативными актами.

6. Инспекции осуществляются инспекторами Агентства, которые уполномочены:

1) инспектировать производственные зоны, зоны хранения и дистрибуции производителей лекарственных средств или действующих веществ, вспомогательных веществ, используемых в качестве исходного сырья, а также лабораторий, используемые владельцем разрешения на производство. Агентство на основании решения Комиссии лекарств может потребовать инспектирование условий производства лекарственных средств зарубежных производителей;

2) отбирать пробы, включительно с целью проведения независимого контроля в ЛККМ при Агентстве или в лаборатории, назначенной Агентством для этой цели;

3) проверять все документы, относящиеся к инспекции.

7. Агентство в исключительных случаях и при наличии соответствующего обоснования может разрешить производителям лекарственных препаратов Республики Молдова проведение определенных стадий производства и/или определенных видов контроля качества третьей стороной (сторонними организациями). В таких случаях компетентные уполномоченные органы должны провести проверку в назначенной сторонней организации.

8. В целях оценки соблюдения правил Надлежащей производственной практики Агентство выполняет инспекции у производителей исследуемых лекарственных средств.

9. Для интерпретации принципов и правил Надлежащей производственной практики производители и Агентство должны обратиться к детализированным правилам, предусмотренным в Руководстве по Надлежащей производственной практике (GMP) лекарственных средств для человека, утвержденном Приказом Агентства по лекарствам и медицинским изделиям.

10. В целях проведения инспекций Агентство может запрашивать консультации компетентных международных органов (OMS, EMA, FDA, PIC/S).

11. Агентство планирует и осуществляет проверки, а в случае выявления нарушений и/или отклонений от Правил проводит проверки без предварительного уведомления производителей действующих веществ, используемых в качестве исходного сырья, или производителей лекарственных средств для человека в соответствии с Законом Республики Молдова №131 от 8 июня 2012 г. о государственном контроле предпринимательской деятельности.

Раздел 3. Соответствие нормам Надлежащей производственной практики

12. Производитель должен обеспечивать проведение всех производственных операций в соответствии с нормами Надлежащей производственной практики и Разрешением на производство. Это положение также должно применяться к лекарственным препаратам, предназначенным только для экспорта.

13. В отношении лекарственных препаратов и исследуемых лекарственных препаратов, импортируемых из других стран, импортер должен гарантировать, что продукция произведена в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, требования которых по крайней мере не ниже установленных в Республике Молдова.

14. Кроме того, импортер лекарственных препаратов должен гарантировать, что эти продукты произведены производителями, которые имеют соответствующее разрешение на производство. Импортер лекарственных препаратов должен гарантировать, что продукция была произведена теми производителями, о которых уведомлены уполномоченные органы и которые признаны для выполнения этой задачи.

Раздел 4. Соответствие Регистрационному свидетельству

15. Производитель должен гарантировать, что все производственные операции в отношении лекарственных препаратов, упомянутые в Регистрационном свидетельстве, выполняются в соответствии с той информацией, которая представлена в заявке на получение Регистрационного свидетельства, принятой компетентными уполномоченными органами.

16. В случае исследуемых лекарственных препаратов производитель должен гарантировать, что все производственные операции осуществляются в соответствии с информацией, содержащейся в заявке, поданной спонсором и утвержденной уполномоченными органами.

17. Перед началом каких-либо клинических исследований спонсор обязан представить в Агентство заявление на выдачу разрешения на их выполнение, утверждаемое соответствующим образом.

18. Производитель должен регулярно совершенствовать методы производства в соответствии с достижениями научно-технического прогресса и разработкой исследуемого лекарственного средства.

19. Если необходимо внесение изменений в Регистрационное досье (Регистрационное свидетельство) или поправки в заявку на разрешение проведения каких-либо клинических исследований, то заявка на изменения должна быть подана в Агентство.

Раздел 5. Система обеспечения качества

20. Производитель должен создать и внедрить эффективную систему обеспечения качества лекарств при активном участии администрации и персонала различных задействованных служб.

Раздел 6. Персонал

21. В целях обеспечения качества лекарств производитель на каждом производственном участке должен иметь достаточное количество компетентного и квалифицированного персонала.

22. Обязанности управляющего и контролирующего персонала, включая уполномоченных лиц, ответственных за внедрение и выполнение стандартов Надлежащей производственной практики, должны быть изложены в должностных инструкциях. Иерархические отношения должны быть отражены в организационной схеме. Организационные схемы и должностные инструкции утверждаются в соответствии с внутренним порядком производителя.

23. Персонал, упомянутый в п. 22, должен быть наделен достаточными полномочиями для правильного выполнения своих обязанностей.

24. Персонал должен получить первоначальное и проходить дальнейшее обучение поперламужаемой эффективности, включающее, в частности, теорию и практику по применению концепции обеспечения качества и Надлежащей производственной практики и при необходимости частные требования к производству исследуемых лекарственных препаратов.

25. Должны быть разработаны и соблюдаться программы по гигиене труда, адаптированные к определенным видам деятельности. Эти программы включают процедуры, относящиеся к здоровью, гигиене и одежде персонала.

Раздел 7. Помещения и оборудование

26. Помещения и производственное оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали процедурам, для выполнения которых предназначены.

27. Помещения и производственное оборудование следует располагать, проектировать и эксплуатировать таким образом, чтобы свести к минимуму риск ошибок, а также обеспечить эффективную очистку и эксплуатацию, которые позволяют избежать контаминации, перекрестной контаминации и вообще любого неблагоприятного воздействия на качество продукции.

28. Помещения и оборудование, предназначенные для производственных операций, влияющих на качество продукции, должны быть соответствующим образом квалифицированы и протестированы.

Раздел 8. Документация

29. Производитель должен создать и поддерживать такую систему документации, в основе которой лежат спецификации, производственные рецепты, инструкции по обработке и упаковке, методики и протоколы, распространяющиеся на описание в них различные производственные операции. Документы должны быть четко изложены, не содержать ошибочных сведений и своевременно пересматриваться. Производитель должен заранее разрабатывать методики производственных операций и условий общего характера наряду со специальными документами для производства каждой серии. Этот комплект документов должен давать возможность проследить историю производства каждой серии и изменения, внесенные во время разработки исследуемого лекарственного препарата.

30. В случае некоторых лекарственных препаратов документация на всю серию должна храниться не менее одного года после истечения срока годности этой серии или не менее пяти лет после сертификации в зависимости от того, какой срок больше.

31. В случае некоторых исследуемых лекарственных препаратов документация на всю серию должна храниться не менее пяти лет после окончания или официального прерывания последнего клинического испытания, в котором были использованы лекарственные препараты данной серии. Спонсор или владелец Регистрационного свидетельства, если они разные, должны нести ответственность относительно сохранения документации, в соответствии с Регистрационным свидетельством, аналитическими,

фармакококсикологическими и клиническими стандартами и протоколами, относящимися к испытаниям лекарственных средств, если потребуются для последующего получения Регистрационного свидетельства.

32. Во всех случаях, особенно когда лекарственные препараты выпускают для реализации, уполномоченное лицо должно заверить в регистре или эквивалентном документе, предусмотренном для этой цели, что каждая серия произведена и проверена в соответствии с требованиями отраслевых нормативных актов и в соответствии с Регистрационным свидетельством лекарственного средства. Такой регистр или эквивалентный документ необходимо вести до окончания выполнения всех операций и хранения для предоставления в распоряжение служащих Агентства в течение срока не менее 5 лет.

33. Если вместо документов в письменной форме используются электронные, фотографические или другие системы обработки данных, то производитель сначала должен провести валидацию этих систем, чтобы доказать, что данные будут соответствующим образом храниться в течение всего требуемого периода хранения. Данные, хранящиеся в электронных системах, должны быть доступны в удобной для чтения форме и представляться уполномоченным органам по их требованию. Данные, хранящиеся в электронных системах, должны быть защищены от утери или повреждения информации с использованием таких методов, как дублирование, создание резервных копий или перенос в другую систему хранения, также необходимо поддерживать файлы, отслеживающие движение документации.

Раздел 9. Производство

34. Различные операции технологического процесса должны проводиться по заранее разработанным инструкциям, методикам и в соответствии с Надлежащей производственной практикой. Для проведения контроля в процессе производства следует иметь соответствующие средства и в достаточном количестве. Все отклонения от процесса производства и дефекты лекарственных препаратов следует документировать и исследовать в полном объеме.

35. Во избежание перекрестной контаминации и путаницы должны быть приняты соответствующие технические или организационные меры. В случае исследуемых лекарственных препаратов особое внимание должно уделяться обращению с препаратами во время и после операций по кодированию.

36. В случае с лекарственными препаратами любое новое производство или серьезное изменение процесса производства лекарственного препарата должно пройти валидацию. Важные этапы производственного процесса следует с регулярностью повторно валидировать.

37. В случае с исследуемыми лекарственными препаратами производственный процесс должен быть валидирован как можно полнее, учитывая стадию разработки препарата. По меньшей мере наиболее важные стадии процесса, такие как стерилизация, должны пройти валидацию. Все этапы создания и разработки производственного процесса должны быть задокументированы в полном объеме.

Раздел 10. Контроль качества

38. Производитель должен организовать и поддерживать систему контроля качества, которая должна быть независимой от процесса производства и возглавляться лицом с необходимыми квалификацией.

39. Это лицо должно иметь в своем распоряжении или иметь доступ к одной или нескольким лабораториям по контролю качества, имеющим соответствующий штат и оборудование для проведения необходимых проверок и испытаний сырья, упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции.

40. Относительно лекарственных препаратов, в том числе импортных из других стран, можно использовать контрактные лаборатории в том случае, если это разрешено положениями настоящих Правил.

41. Относительно исследуемых лекарственных препаратов спонсор должен убедиться, что контрактная лаборатория соблюдает требования, упомянутые в Регламенте о разрешении проведения клинических исследований лекарственных средств, утвержденные компетентными органами. Если препараты импортируются из других стран, аналитический контроль не обязателен.

42. Во время проведения заключительного контроля готовой продукции перед ее выпуском для реализации или дистрибуции либо для использования в клинических испытаниях, системе контроля качества необходимо учесть в дополнение к аналитическим результатам всю основную информацию: условия изготовления, результаты контроля в процессе производства, проверку производственной документации и соответствие продукции ее спецификациям, включая окончательную документацию.

43. Образцы готовой продукции каждой серии следует хранить не менее одного года после истечения срока годности.

44. В случае некоторых исследуемых лекарственных препаратов необходимо достаточное количество образцов каждой серии нерасфасованной продукции и основных компонентов упаковки, используемых для каждой серии готовой продукции, хранить по крайней мере в течение двух лет после окончания или официального прерывания последнего клинического испытания, в котором использовалась данная серия, в зависимости от того, какой период продолжительнее.

45. Образцы используемого в процессе производства сырья (кроме растворителей, газов и воды) необходимо хранить не менее двух лет после выпуска продукции. Этот период может быть сокращен, если срок их стабильности, указанный в соответствующей спецификации, меньше. Все эти образцы должны быть доступны для инспекторования или контроля сотрудниками Агентства.

46. По соглашению с Агентством производитель может установить другой порядок отбора и условий хранения проб, сырья и определенных лекарственных препаратов, производящихся в единичных или малых количествах, если их хранение может требовать особых условий.

Раздел 11. Деятельность по контракту

47. Любая производственная операция или операция, связанная с производством, которая осуществляется по контракту, регулируется письменным контрактом.

48. В контракте должны быть четко определены ответственность сторон и, в частности, соблюдение Надлежащей производственной практики исполнителем, а также оговорено, каким образом уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешения на реализацию каждой серии, должно осуществлять свои обязанности.

49. Исполнитель не должен заключать субподряд на любую работу, переданную ему заказчиком, без письменного разрешения заказчика.

50. Исполнитель должен соблюдать принципы и правила Надлежащей производственной практики и быть протестирован Агентством в соответствии с разделом 2 настоящего документа.

Раздел 12. Рекламации, отзыв продукции и раскопирование в экстренных случаях

51. В случае с лекарственными препаратами производитель должен создать систему протоколирования и проверки рекламаций наряду с эффективной системой отзыва, быстрого и в любое время, лекарственных препаратов из сети распределения. Любая рекламация о дефекте должна быть запотокопирована и исследована производителем.

52. Производитель должен проинформировать уполномоченный орган о любом дефекте, который может привести к отзыву продукции или ограничению ее поставки. При возможности следует указать страну назначения поставки.

53. В случае исследуемых лекарственных препаратов производитель совместно со спонсором должен создать систему протоколирования и проверки рекламаций наряду с

эффективной системой отзыва, быстрого и в любое время, исследуемых лекарственных средств, которые уже поступили в сеть дистрибуции, а также информировать Агентство о каждом дефекте, который может привести к отзыву продукции или ограничению ее поставки.

54. В случае исследуемых лекарственных препаратов должны быть указаны все клинические базы исследования и, если возможно, страны назначения поставок.

55. В случае исследуемого лекарственного препарата, на который выдано Регистрационное свидетельство, производитель исследуемого лекарственного препарата должен вместе со спонсором информировать владельца Регистрационного свидетельства о каждом дефекте, который может относиться к зарегистрированному исходному препарату.

56. Спонсор должен создать систему быстрого раскопирования закодированных препаратов, когда это необходимо для их быстрого отзыва, в соответствии с пунктами 53-55. Спонсор должен гарантировать, что процедура идентифицирует кодированные продукты настолько, насколько это необходимо.

57. Владелец Регистрационного свидетельства на лекарственное средство обязан незамедлительно сообщать Агентству о любом действии, предпринятом им для приостановления реализации или изъятия из продажи лекарственного препарата, а также о причинах, на основании которых предприняты такие меры, если это имеет отношение к эффективности лекарственного препарата или защите здоровья населения.

58. В случае выявления или сообщения о дефектах качества Агентство издает приказы об отзыве лекарственных препаратов и опубликовывает их на веб-сайте Агентства. Агентство ежегодно публикует список отзывных или запрещенных лекарственных препаратов в Республике Молдова.

Раздел 13. Самониспекция

59. Производитель должен проводить регулярные самониспекции, составляющие часть системы обеспечения качества, чтобы следить за выполнением и достоверным отношением к Надлежащей производственной практике и предлагать необходимые корректирующие меры. Следует вести протоколы таких самониспекций и любых последующих корректирующих действий.

Раздел 14. Маркировка

60. В случае исследуемых лекарственных препаратов маркировка должна гарантировать защиту испытуемого и отслеживаемость для обеспечения идентификации препарата и испытания, а также для обеспечения надлежащего применения исследуемого лекарственного препарата.