Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2021 жылғы 9 ақпанда № 22167 болып тіркелді.

"Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасы Кодексінің 10-бабының 9) тармақшасына сәйкес **БҰЙЫРАМЫН:**

Ескерту. Кіріспе жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1. Мыналар:

1) осы бұйрыққа 1-қосымшаға сәйкес Тиісті зертханалық практика (GLP) стандарты ;

2) осы бұйрыққа 2-қосымшаға сәйкес Тиісті клиникалық практика (GCP) стандарты;

3) осы бұйрыққа 3-қосымшаға сәйкес Тиісті өндірістік практика (GMP) стандарты;

4) осы бұйрыққа 4-қосымшаға сәйкес Тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) стандарты;

5) осы бұйрыққа 5-қосымшаға сәйкес Тиісті дәріханалық практика (GPP) стандарты;

6) осы бұйрыққа 6-қосымшаға сәйкес Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының стандарты (GVP) бекітілсін.

2. Мыналардың күші жойылды деп танылсын:

1) "Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 мамырдағы № 392 бұйрығы (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 95286 болып тіркелген, 2015 жылғы 12 қарашада "Әділет" ақпараттық-құқықтық жүйесінде жарияланған);

2) "Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 мамырдағы № 392 бұйрығына өзгерістер енгізу туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2019 жылғы 8 мамырдағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығы (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 131411 болып тіркелген, 2019 жылғы 20 мамырда Қазақстан Республикасының нормативтік құқықтық актілерінің эталондық бақылау банкінде электрондық түрде жарияланған).

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті Қазақстан Республикасының заңнамасында белгіленген тәртіппен:

1) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді;

2) осы бұйрықты ресми жарияланғаннан кейін оны Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің интернет-ресурсында орналастыруды;

3) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркегеннен кейін он жұмыс күнінің ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Заң департаментіне осы тармақтың 1) және 2) тармақшаларында көзделген іс-шаралардың орындалуы туралы мәліметтерді ұсынуды қамтамасыз етсін.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау жетекшілік ететін Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министріне жүктелсін.

5. Осы бұйрық алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы *М. Шоранов*

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушының
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15 бұйрығына
1-қосымша

Ескерту. 1-қосымшада жоғарғы оң жақ бұрыштағы мәтін жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

Тиісті зертханалық практика стандарты (GLP)

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Тиісті зертханалық практика стандарты (бұдан әрі – Стандарт) дәрілік заттардың және (немесе) дәрілік препараттардың құрамындағы заттардың қауіпсіздігі бойынша клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерде қолданылады.

2. Зерттеудің мақсаты олардың қасиеттері және (немесе) адамның денсаулығына және қоршаған ортаға қауіпсіздігі туралы деректер алу болып табылады.

3. Стандарттың мақсаты – зерттеу нәтижелерінің сапасын қамтамасыз етуге жәрдемдесу.

4. Стандарт дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың құрамындағы сыналатын заттардың қауіпсіздігі бойынша клиникалық емес зерттеулерде қолданылады.

5. Бұл сыналатын заттар көбінесе синтетикалық химикаттар, немесе шығу тегі табиғи немесе биологиялық, ал кейбір жағдайларда тірі организмдер болып табылады.

Осы сыналатын заттарды зерттеудің мақсаты олардың қасиеттері және (немесе) адам денсаулығы мен қоршаған орта үшін қауіпсіздігі туралы деректер алу болып табылады.

6. Стандарт қағидаттарын қолдану саудада техникалық кедергілер жасауды жоюға және адам денсаулығы мен қоршаған ортаны қорғауды одан әрі жақсартуға көмек көрсетеді.

7. Стандарт қолданылатын адам денсаулығы мен қоршаған орта үшін қауіпсіздікті клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер зертханада және виварий жағдайында жүргізілетін жұмысты қамтиды.

8. Стандарт "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасы Кодексінің 23-бабының 4-тармағына және "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға сараптама жүргізу қағидаларын бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-10 бұйрығына (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 22144 болып тіркелген) сәйкес жүргізілуі талап етілетін адам денсаулығы мен қоршаған орта үшін қауіпсіздіктің барлық клиникаға дейінгі және клиникалық емес зерттеулеріне қолданылады.

Ескерту. 8-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

9. Стандарт оларды Қазақстан Республикасында қолдану тәжірибесін ескере отырып, сондай-ақ 5 жылда кемінде 1 рет тиісті өзгерістер мен толықтырулар енгізе отырып, клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізудің халықаралық нормаларының ережелері өзгерген жағдайда тұрақты негізде қайта қаралады.

10. Стандарт басқа да заттарды және өнім түрлерін зерттеу мақсатында қолданылады.

2-тарау. Терминдер

11. Стандартта мынадай терминдер қолданылады:

1) in vitro (ин витро) зерттеулер – тест-жүйелер ретінде көп жасушалы тұтас организмдер емес, тұтас организмдерден оқшауланған микроорганизмдер немесе материалдар немесе олардың имитациялары пайдаланылатын зерттеулер;

2) адам денсаулығы мен қоршаған орта үшін қауіпсіздікті клиникалық емес зерттеу-зерттелетін зат оның қасиеттері және (немесе) қауіпсіздігі туралы деректер алу мақсатында зертханалық жағдайларда немесе қоршаған ортада тексеруден өтетін және уәкілетті органға жіберілетін тәжірибе немесе тәжірибелер сериясы;

3) айқаспалы ластану – байқаусызда енгізілетін және зерттелетін затты ластайтын немесе тест-жүйені зақымдайтын зерттелетін заттың басқа зерттелетін затпен немесе тест-жүйенің басқа зерттелетін затпен немесе басқа тест-жүйесімен ластануы;

4) аппаратпен қамтамасыз ету – компьютердің өзін, сондай-ақ оның шеткергі компоненттерін қоса алғанда, компьютерлендірілген жүйенің физикалық компоненттері;

5) асептикалық жағдайлар – микробтық және (немесе) вирустық жұқтыру мүмкіндігі барынша азайтылған, жұмыс ортасында ұсынылатын немесе қолданыстағы жағдайлар;

6) бағдарламалық қамтамасыз ету – процестерді бақылау, деректерді жинау, өңдеу, ұсыну және (немесе) мұрағаттау мақсатында сатып алынған немесе әзірленген, бейімделген немесе сынақ зертханасының талаптарына бейімделген бағдарлама;

7) бастапқы деректер – зерттеудегі бастапқы бақылаулар мен қызмет түрлерінің нәтижелері болып табылатын бастапқы жазбалар мен құжаттама немесе олардың куәландырылған көшірмелері;

8) бастапқы жасушалар – өмір сүру ұзақтығы шектелген жануар немесе өсімдік көзінен оқшауланған жасушалар;

9) бастапқы код – компьютермен орындалмас бұрын машина оқи алатын формаға ауыстыру қажет адамның оқуына жарамды (бағдарламалау тілі) түрде айқындалған түпнұсқалық компьютерлік бағдарлама;

10) валидация – нақты пайдалану немесе қолдануға арналған талаптардың орындалғанының объективті куәлігін беру негізінде растау;

11) виварий – клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізген кезде жануарларды пайдалану үшін асырау және (немесе) көбейту орны;

12) гендік трансфекция – қожайын-жасушасына бөгде, қосымша дезоксирибонуклейн қышқылын (бұдан әрі қарай - ДНҚ) (дара немесе көптеген гендер) енгізу;

13) дәрілік заттың демеушісі (әзірлеушісі) – тапсырыс беретін, қаржылық қолдау көрсететін және (немесе) адамның денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігіне клиникаға дейінгі, клиникалық емес зерттеулер жүргізуге сұрау салатын заңды тұлға;

14) жалпы танылған техникалық стандарттар – стандарттау жөніндегі ұлттық немесе халықаралық органдар таратқан стандарттар;

15) жасушалық желілер – иммортализацияға дейін генетикалық өзгеріске ұшыраған және осының салдарынан ұзартылған in vitro (ин витро) кезеңдері ішінде көбеюге қабілетті және жасушалар банкісінде ұлғая алатын және криоконсервацияға ұшырай алатын жасушалар;

16) жетекші зерттеуші – бірнеше алаңдарда (шағын орталықтық зерттеу) зерттеу жүргізілген жағдайда зерттеу жетекшісінің атынан әрекет ететін және оның жүргізуіне берілген зерттеу фазалары үшін жауапкершілік жүктелетін тұлға;

17) жеткізуші – сынақ зертханасымен жасалған шарт аясында жабдықтармен, реактивтермен, шығын материалдарымен, тест-жүйелермен клиникаға дейінгі (

клиникалық емес) зерттеулерді қамтамасыз ету бойынша міндеттерді орындайтын заңды тұлға;

18) зерттелетін зат (дәрілік зат) – зерттеуге жататын зат (дәрілік зат);

19) зерттелетін зат (дәрілік зат) спецификациясы – зерттелетін затқа (дәрілік затқа) қойылатын талаптарды белгілейтін құжат;

20) зерттеу аудиті – бастапқы деректерді ұсыну дәлдігін анықтау, зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және стандартты операциялық рәсімдерге сәйкес сынақ жүргізу, есепте сипатталмаған қосымша ақпарат және деректерді алған кезде қолданылатын әдістердің зерттеуге жұмылдырылған барлық тараптарда олардың дұрыстығына әсер еткендігінің анықтамаларын алу мақсатында бастапқы деректерді және оған қатысы бар ақпараттарды аралық және қорытынды есеппен жүйелі, тәуелсіз және құжаттандырылған салыстыру;

21) зерттеу жетекшісі – адамның денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне клиникалық емес жалпы зерттеу жүргізуге жауапты тұлға;

22) зерттеу хаттамасы, жоспар, бағдарламасы – клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу ресурстарының (оның сатылары мен бөлімдерін қоса) ұйымдастырылуы мен жоспарлануы, статистикалық аспектілер, рәсімдер, методология, негізгі міндеттер, сондай-ақ оларға қатысатын жүйелердің қауіпсіздігін қамтамасыз ететін шаралар бар құжат;

23) зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқулар – зерттеу басталған күннен кейін зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан әдейі емес шегіну;

24) зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының өзгерістері – зерттеудің басталу күнінен кейін зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін жоспарлы түзетулер (өзгерістер енгізу);

25) зерттеудің аяқталу күні – зерттеу жетекшісінің қорытынды есепке қол қойған күні;

26) зерттеудің басталу күні – зерттеу жетекшісі зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына қол қойған күн;

27) инспектор – сынақ зертханаларының инспекциясын және дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің аудиттерін орындайтын тұлға;

28) калибрлеу – өлшейтін техника (аспап) арқылы алынған көрсеткіш пен өлшенетін (бастапқы) мөлшер мәні арасындағы тәуелділікті анықтау;

29) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу – спецификалық әсерін және (немесе) адам денсаулығына қауіпсіздігінің дәлелдерін зерттеу мақсатында бағалаудың ғылыми әдістерін қолдану арқылы аурулардың профилактикасында, диагностикалау және емдеу әдістері мен технологияларын, зерттелетін затты (дәрілік затты) немесе

физикалық әсерін, құралдарын зерттеуге қатысты химиялық, физикалық, биологиялық, микробиологиялық, фармакологиялық, токсикологиялық және басқа да эксперименттік зерттеулер немесе зерттеулер сериясы;

30) компьютерлендірілген жүйе – белгілі бір функцияларды немесе функциялар топтамасын орындау үшін әзірленген және жинақталған аппараттық құралдар және солармен байланысты бағдарламалық қамту компоненттерінің тобы;

31) компьютерлендірілген жүйе валидациясы – компьютерлік жүйенің қарастырылған қолданылу саласы үшін қолайлы екендігін растау;

32) компьютерлік қауіпсіздік – компьютерлік аппараттық және бағдарламалық жасақтаманы кездейсоқ немесе қасақана қол жеткізуден, пайдаланудан, модификациялаудан, жоюдан немесе жариялаудан қорғау. Сонымен қатар, қызметкерлерге, деректерге, коммуникациялық байланыстарға және компьютерлік инсталляцияларды физикалық және логикалық қорғау да қауіпсіздікке жатады;

33) көп орталықтық зерттеу – фазалары біреуден де көп алаңдарда жүргізілетін зерттеу;

34) қабылдап алу өлшемшарттары – сынақ сатысын сәтті аяқтау немесе жеткізу талаптарын орындау үшін сәйкес келуі тиіс құжаттандырылған өлшемшарттар;

35) қабылдап алу сынақтары – сынақ зертханасының қабылдау өлшемшарттарына сәйкестігін, сондай-ақ пайдалануға арналған жүйенің тиімділігін анықтау мақсатында болжамды жұмыс ортасында компьютерлендірілген жүйенің орындаған сынағы;

36) қатер шегіндегі фазалар – зерттеудің сапасы, нақтылығы және сенімділігі дұрыс орындалуына байланысты болатын зерттеу аясындағы жекелей белгілі бір рәсімдер немесе қызмет түрлері;

37) құжаттама – дәрілік заттың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің әдістерін, ұйымдастырылуын және (немесе) нәтижелерін сипаттайтын немесе тіркейтін кез келген түрдегі жазбалар, зерттеуге әсер ететін факторлар және қабылданған шаралар;

38) құпиялылық – демеушіге және (немесе) сынақ зертханасына тиесілі ақпаратты құзыретті емес тұлғалардан құпияда ұстау;

39) қысқа мерзімдік зерттеу – қысқа мерзімде жүргізілген және стандартты әдістер кеңінен қолданылған зерттеу;

40) монитор – клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуге мониторинг жүргізуге жауапты дәрілік затты әзірлеушінің, тапсырыс берушінің, демеушінің (оның өкілетті тұлғасының) өкілі;

41) мониторинг – клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеудің орындалуын бақылау және хаттамаға, жоспарға, бағдарламаға, стандарты операциялық рәсімдерге және осы стандартқа сәйкес оның жүргізілуін, деректердің жиналуын және зерттеу нәтижелерінің ұсынылуын қамтамасыз ету рәсімі;

42) негізгі кесте – ресурстарды бөлу және жоспарлау жүйесі;

43) өзгерістерді бақылау – компьютерлендірілген жүйеде қандай да бір өзгерістер пайда болғаннан кейін валидация процесінің қажеттілігін анықтау мақсатында жүйелі операциялар мен өзгерістерді тұрақты бағалау және құжаттандыру;

44) өлшеу құралдарын тексеру – белгіленген техникалық және метрологиялық талаптарға өлшеу құралдарының сәйкестігін анықтау және растау мақсатында мемлекеттік метрологиялық қызмет немесе басқа да аккредитацияланған заңды тұлға орындайтын операциялар жиынтығы;

45) патенттелген материал – заңсыз пайдаланудан заңмен қорғалған материал;

46) резервтік көшіру – жүйе істен шыққан соң немесе апаттан кейін деректер файлы мен бағдарламалық жасақтаманы қалпына келтіру, деректерді өңдеуді жандандыру немесе баламалы компьютер жабдығын пайдалану үшін қабылданатын шаралар;

47) салыстыру үлгісі (бақылау үлгісі) – зерттелетін затпен (дәрілік затпен) салыстыру үшін негіз ретінде пайдаланылатын заттың (дәрілік заттың) үлгісі. Физикалық, химиялық, биологиялық және фармацевтикалық қасиеттерін салыстыру негізінде зерттелетін заттың (дәрілік заттың) қауіпсіздігін ғылыми әдістермен бағалау үшін пайдаланылатын зат (дәрілік зат);

48) сапаны қамтамасыз ету – Стандартқа зерттеу жүргізу сәйкестігін қамтамасыз ететін жүйелік және жоспарлы әрекеттер жиынтығы;

49) сапаны қамтамасыз ету жүйесі – персонал тарапынан Стандарттың қадағалануына бағытталған және сынақ зертханасын басқаруды қамтамасыз етуге арналған шаралар кешені;

50) серия – құрамының біртектілігі болжанатын және осы сияқты сипатталуы тиіс нысанда белгілі бір өндірістік цикл ішінде өндірілген, зерттелетін заттың белгілі бір мөлшері немесе партиясы;

51) стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі қарай – СОР) – әдетте зерттеулер жүргізу бойынша хаттамаларда, жоспарларда, бағдарламаларда немесе нұсқауларда зерттеуді қалай жүргізу керектігі немесе қызмет түрлері сипатталған құжатпен рәсімделген рәсімдер;

52) сынақ алаңы – сынақтың қандай да бір сатысын жүргізу орны;

53) сынақ зертханасы – тиісті салада дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізуге арналған материалдық-техникалық базасы мен білікті персонал бар зертхана, ұйым;

54) сынақ зертханасының басшылығы – Стандартқа сәйкес сынақ зертханасының ұйымдастырылуы мен қызмет етуіне құзыреті және ресми жауапкершілігі бар тұлға;

55) сынақ зертханасының инспекциясы – Стандарт қағидаттарына сәйкестігінің дәрежесін бағалау үшін зертханалық практикалық әрекеттерді және рәсім орнындағы тесеру;

56) сынақ учаскесінің басшылығы (оны тағайындағанда) – бұл өз жауапкершілігіне жүктелген зерттеу сатысын (сатыларын) бақылауға және зерттеудің Стандартқа сәйкес жүргізілуіне жауапты тұлға;

57) тасымалдағыш немесе еріткіш – зерттелетін затты (дәрілік затты) немесе салыстыру үлгісін немесе бақылау үлгісін араластыру, ұнтақтау немесе еріту үшін пайдаланылатын және оның тест-жүйеге енгізілуін жеңілдетуге мүмкіндік беретін зат;

58) тест-жүйе – зерттеуде пайдаланылатын биологиялық, химиялық, физикалық жүйе, талдамалық құрал-жабдық немесе олардың біріктірілімі;

59) тест-жүйелерді спецификациялау – тест-жүйелерге қойылатын талаптарды белгілейтін құжат;

60) тиісті зертханалық практика (зертханалық практиканың стандарты) – заттарды (дәрілік заттарды) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді ұйымдастыру, жоспарлау, жүргізуге, нәтижелерді ресімдеуге және көрсетілген зерттеулердің сапасын бақылауға қойылатын талаптар жүйесі;

61) токсикогеномика – уытты заттарға уытты реакциялар мен осы уытты заттардың әсеріне ұшыраған нысандардың генетикалық бейіндерінде өзгерістер арасындағы арақатынасты анықтау мақсатында қоршаған ортаның стресс-факторына геномның реакциясын немесе уытты заттарды зерттеу;

62) токсикометабономика – уақытқа байланысты тірі жүйелердің патофизиологиялық стимулға көп параметрлі метаболизмдік реакциясын немесе нысана-орган уыттылығының спектральді ЯМР жинақтарымен байланысын және уыттылықтың жаңа суррогатты маркерлерін анықтау үшін ядролық-магниттік резонанс технологиясын (бұдан әрі қарай – ЯМР) пайдалану арқылы биосұйықтық құрамын жүйелі зерттеу арқылы генетикалық модификацияны сандық өлшеу;

63) трансгендік жасушалар – бір немесе одан көп бөгде ген трансфекциясын қабылдаған жасушалар, олардың осының салдарынан бастапқы жасушада әдетте болмайтын немесе тек экспрессияның төмен деңгейімен болатын сипаттамалары мен функциялары бар;

64) түйіндеме (өмірбаян) – білімін, кәсіби дайындығын және тәжірибесін растайтын құжат;

65) уәкілетті орган – Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттар және инспекция клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізудегі сынақ зертханаларында дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласында стандарттың сақталуына бақылау жүргізетін мемлекеттік орган (бұдан әрі – уәкілетті орган);

66) уыттылық – бір рет немесе көп рет енгізу жағдайында зерттелетін материалдың организмге зиянды әсер ету шамасы;

67) үлгілер (сынамалар) – зерттеу, талдау немесе сақтау мақсатында сынақ тест-жүйесінен алынған материалдар;

68) фаза (саты) – көпорталықты зерттеу жүргізген кезде сынақ алаңдарының бірінде жүргізілетін клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеудің белгілі бір түрі;

69) шарт – жұмыс көлемін бөлуге, құқықтарына, функцияларын және қажет болғанда қаржылық мәселелерге қатысты келіскендікті анықтайтын екі немесе одан да көп тараптар арасындағы жазбаша, мерзімі көрсетілген және қол қойылған келісім;

70) шеткергі компоненттер – интерфейстің көмегімен байланысты кез келген жабдық немесе қосымша немесе алыстатылған компоненттер;

71) эксперименттің аяқталу күні – зерттеудегі деректерді алудың соңғы күні;

72) эксперименттің басталу күні – алғашқы спецификалық зерттеу деректерін алған күн;

73) электронды қол қою – магниттік импульстер түріндегі жазба немесе аталған тұлғаның өз қолымен қойған қолының баламасы ретінде белгілі бір тұлғаның орындаған, бейімделген немесе авторландырылған кез келген белгідегі немесе белгілер бірізділігінің компьютерлік деректер трансляциясы (компиляция).

3-тарау. Сапаны қамтамасыз ету жүйесі

1-параграф. Жалпы ақпарат

12. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізетін сынақ зертханасының зерттеулердің Стандартқа сәйкес жүргізілетіндігін кепілдендіретін құжатпен рәсімделген сапаны қамтамасыз ету жүйесі болады.

13. Сапаны қамтамасыз ету жүйесінде бекітілген СОР бар, онда барлық зертханалық және өндірістік операциялардың жүзеге асырылу тәртібі егжей-тегжейлі және бірізді сипатталады, мыналарды қоса:

1) зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің келіп түсуі , сәйкестендірілуі, таңбалануы, өңделуі, сынамалардың алынуы, пайдаланылуы, сақталуы және жойылуы (утилизациялануы);

2) өлшеу құралдары мен жабдықтарды тексеру және қызмет көрсету;

3) реактивтерді, қоректік орталарды, азықтарды дайындау;

4)жазбалар мен есептерді жүргізу және оларды сақтау;

5) зерттеу жүргізуде іске қосылған үй-жайлар, барлық үй-жайлар бойынша қызмет көрсету;

6) зерттелетін заттар мен тест-жүйелерді қабылдау, тасымалдау, жариялау, сипаттау , сәйкестендіру;

7) зерттелетін заттың (дәрілік заттың) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу сапасын қамтамасыз ету бойынша хаттаманы, жоспарды, бағдарламаны жүзеге асыру.

14. Сынақ зертханасының жетекшісі сапаны қамтамасыз ету жүйесіне жауап беретін және оны сынақ зертханасының басқа персонал сақтауын қамтамасыз ететін бір немесе бірнеше тұлғаны тағайындайды.

15. Бұл тәуелсіз тұлға сапаны тексерумен зерттеу жүргізуге қатыстырылмайды және іске қосылмайды.

16. Сапаны қамтамасыз етуге жауапты персонал:

1) СОР әзірлеуге, олардың сақталуын жүйелі тексеруді қоса алғанда, оларды сынақ зертханасына енгізуге жауапты;

2) зерттеудің стандартқа сәйкестігін, зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және сор-ның зерттеу персоналына қол жетімділігін растау мақсатында инспекция жүргізуге, сондай-ақ зерттеу жүргізу кезінде олардың орындалу фактісін растауға жауап береді.

Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасында және стандартты операциялық рәсімдерде көрсетілгендерге сәйкес инспекциялар үш түрлі болады:

зерттеулер инспекциясы,

сынақ алаңдарының инспекциясы;

рәсімдер инспекциясы.

Осындай инспекциялар туралы құжаттамалар сапаны қамтамасыз ету жөніндегі бөлімге сәйкес сапаны қамтамасыз ету бойынша нұсқауға сәйкес сақталады.

3) әдістер, рәсімдер, бақылаулар мен нәтижелер нақты және толық жазылғанын және зерттеудің бастапқы мәліметтерін толық көрсететіндігін растау үшін қорытынды есептерді тексереді;

4) тексеру нәтижелері туралы жазбаша түрде сынақ зертханасының басшылығына, зерттеу жетекшісіне, жетекші зерттеушіге және қажет болғанда басқа да жетекшілік ететін персоналға хабарлайды;

5) қорытынды есепке қоса берілетін қорытындыны дайындайды және қол қояды, онда тексерілетін зерттеудің сатысы туралы ақпаратты қоса, инспекциялық тексерулердің типтері, оларды жүргізу күндері және сынақ зертханасының басшылығына, зерттеу жетекшісіне және жетекші зерттеушіге инспекциялау нәтижелерін беру күні көрсетілген. Бұл қорытындыда, сондай-ақ, зерттеудің бастапқы деректері қорытынды есепте дұрыс көрсетілгені туралы ақпарат болуы тиіс.

2-параграф. Сынақ зертханасының персоналы

17. Басшылық мыналарды қамтамасыз етеді:

1) зерттеудің уақтылы және тиісінше жүргізілуі үшін персонал санының жеткілікті болуы, тиісті жабдықтың, қаражат пен материалдың болуы;

2) әрбір маман мен техникалық персоналдың біліктілік есебін жүргізуі, оқытылуы, тәжірибесі мен жұмысының сипатталуы;

3) атқарылатын функцияларды түсіну, қажетті оқытуды ұсыну;

4) техникалық негізделген СОР болуы және орындалуы, СОР және оған өзгерістерді бекіту;

5) жауапты персоналмен сапаны қамтамасыз ету жүйесінің болуы;

6) әр зерттеу басталар алдында зерттеу мақсатына сәйкес келетін біліктілігі бар зерттеу жетекшісі ретінде персоналды тағайындау. Зерттеу жетекшісін алмастыру бекітілген СОР сәйкес жүргізіледі және құжатпен рәсімделеді;

7) көп орталықтық зерттеу жағдайында қажетіне қарай тиісті білімі, біліктілігі және тәжірибесі бар жетекші зерттеуші тағайындау. Жетекші зерттеушіні алмастыру бекітілген СОР сәйкес жүргізіледі және құжатпен рәсімделеді;

8) зерттеу жетекшісінің зерттеу хаттамасын, бағдарламасын құжатпен рәсімдеп бекіту;

9) зерттеу жетекшісі сапаны қамтамасыз ету бөлімінің персоналы бекітілген зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының берілуіне бақылау жасау;

10) СОР сәйкес барлық құжаттар есебін жүргізу;

11) мұрағатты басқаруға жауапты персоналды тағайындау;

12) негізгі кестені жүргізу;

13) көп орталықтық зерттеу жағдайында зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеуші, сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы және зерттеу қызметкері арасында тығыз байланыс орнату;

14) Стандартқа сәйкес компьютерлендірілген жүйелердің мақсатты пайдаланылуын, олардың валидациясын, жұмыс істеуін және қызмет көрсетуін бақылау рәсімдерін анықтау.

18. Зерттеу жетекшісі зерттеуде орталықтандырылған бақылаушы тұлға болып табылады және зерттеудің жалпы жүргізілуіне және қорытынды есепті дайындауға жауап береді.

19. Зерттеу жетекшісі:

1) зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын және оның кез келген өзгертулерін күні мен қолын қоя отырып келісілуін;

2) зерттеу жүргізу бойынша жұмыстарды ұйымдастырады, зерттеуге қатысушылар арасында функцияларды бөледі;

3) зерттеу жүргізуге қойылатын талаптарға сәйкес зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы және оның барлық өзгертулері көшірмесінің сапаны қамтамасыз ету бөлімінің қызметкеріне уақтылы берілуін бақылайды;

4) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы және оның барлық өзгертулері, сондай-ақ СОР-дың зерттеу қызметкеріне берілуін қамтамасыз етеді;

5) зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және қорытынды есептің және оларға енгізілетін өзгертулердің ресімделуін;

6) зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетілген рәсімдердің орындалуын, зерттеу сапасына және дұрыстығына қатысты зерттеу хаттама, жоспар, бағдарламасынан кез келген ауытқулардың ықпалын бағалайды және құжаттайды;

7) барлық алынған бастапқы деректердің құжатпен рәсімделуін және тіркелуін;

8) зерттеуде пайдаланылатын компьютерлендірілген жүйелердің валидациядан өтуін бақылайды;

9) деректердің дұрыстығына жауап беретінін және зерттеудің Стандартқа сәйкестігін көрсете отырып, қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді;

10) зерттеу аяқталғаннан (немесе тоқтатылғаннан) кейін зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының, қорытынды есептің, бастапқы деректердің және барлық құжаттардың мұрағатталуын бақылау.

20. Жетекші зерттеуші зерттеудің тиісті Стандартқа сәйкес жүргізілуін қамтамасыз етеді.

21. Зерттеу жүргізуге қатыстырылған персонал Стандарттың орындалуын жүзеге асырады.

22. Зерттеу персоналы зерттеудегі оның жұмысына қатысы бар зерттеу хаттамасына , жоспарына, бағдарламасына және тиісті СОР қол жеткізе алады. Зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан кез келген ауытқулар құжатпен рәсімделеді және тікелей зерттеу жетекшісіне және (немесе) қажет болғанда жетекші зерттеушіге беріледі.

23. Зерттеу персоналы бастапқы деректерді уақтылы және нақты тіркеуге және олардың Стандартқа сәйкестігін, сондай-ақ, осы деректердің сапасын қамтамасыз етеді.

24. Зерттеу персоналы денсаулыққа төнетін қауіпті төмендету үшін сауықтыру профилактикалық шараларын қабылдайды және зерттеудің дұрыстығын қамтамасыз етеді. Персонал тиісті тұлғаға зерттеуге әсерін болдырмау және жою үшін санитариялық немесе медициналық жағдайлар туралы хабарлайды.

25. Қысқа мерзімді зерттеулерде зерттеу басшылығының және сапаны қамтамасыз ету бөлімінің жұмысын жеңілдету үшін қысқа мерзімді зерттеулерде Стандарт қолдану бойынша қысқа мерзімді зерттеулеріне арналған Стандарттың 1 қосымшасына сәйкес, in vitro (ин витро) зерттеулерінде Стандарт қолдану бойынша in vitro (ин витро) зерттеулеріне арналған Стандартқа 2 қосымшаға сәйкес нұсқаулық пайдалану керек.

26. Зерттеу жетекшісінің зерттеу жүргізудегі рөлі және лауазымдық функциялары Стандартқа сәйкес Стандартқа 3 қосымшада регламенттелген.

27. Стандартты қолданудағы демеушінің рөлі мен функциялары Стандарттың 4-қосымшасында реттелген.

3-параграф. Зерттеуге арналған үй-жайлар

28. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізуге арналған үй-жайлар жүргізілетін зерттеулердің сапалы орындалуын қамтамасыз ету мақсатында жобаланады, салынады және пайдалануға беріледі. Сынақ зертханасының құрылымының әрбір зерттеуді тиісінше жүргізу үшін түрлі қызмет түрлерін бөлудің талапқа сай дәрежесін қамтамасыз етуге мүмкіндігі бар.

29. Тест-жүйелерге арналған үй-жай:

1) сынақ зертханасының тест-жүйелерді оқшауландыру үшін жеткілікті үй-жайлары мен аумақтары болуы тиіс, онда биологиялық қауіптілігі белгілі немесе күдікті заттар немесе микроорганизмдер қатыстырылған;

2) тест-жүйелердің зақымдалуының қолайсыз деңгейін болдырмау үшін ауруларды диагностикалауға, зерттеуге және бақылауға сәйкес келетін үй-жайлары мен аумақтары болады;

3) жұқтырудан, ластанудан немесе зақымдалудан тиісті қорғанысты қамтамасыз ететін зерттеуде пайдаланылатын шикізат пен жабдықты сақтайтын жеке үй-жайлары немесе аумақтары болады.

30. Зерттелетін заттарға (дәрілік заттарға) және салыстыру үлгілеріне (бақылау үлгілеріне) зерттеу жүргізуге арналған үй-жайлар:

1) ластануды немесе араласып кетуді болдырмас үшін зерттелетін заттарды (дәрілік заттарды) және салыстыру үлгілерін (бақылау үлгілерін) сақтау және алу үшін жеке үй-жайлар мен аумақтар бар;

2) сыналатын заттарды сақтайтын үй-жайлар немесе аумақтар құрамының, концентрациясының сақталуын, тазалықты, тұрақтылықты және қауіпті заттарды қауіпсіз сақтауды қамтамасыз ететін сынақ жүйелері орналастырылатын бөлмелер немесе аумақтардан бөлек орналасқан.

31. Мұрағаттауға арналған үй-жайлар зерттеу хаттамаларын, жоспарын, бағдарламасын, бастапқы деректерді, қорытынды есептерді, сыналатын заттардың сынамалары мен үлгілерін қауіпсіз сақтауды қамтамасыз ету үшін жабдықталған. Мұрағаттың орналасуы және жұмыс режимі оның ішіндегісін бүлінуден қорғаумен қамтамасыз етеді.

32. Қалдықтарды алыстату және жою зерттеудің жүргізілуіне қауіп төндірмейтіндей және олардың нәтижелері бұрмаланбайтындай жағдайда орындалады. Бұл үшін қалдықтарды жинауға, сақтауға және шығаруға тиісті жағдай жасау қажет, сондай-ақ олардың белсенділігін жою және кейінгі тасымалдану шараларын қамтамасыз ету қажет.

4-параграф. Жабдықтар, материалдар және реактивтер

33. Зерттеуге қатысы бар, мәліметтерді жинау және сақтау, қоршаған орта факторларын бақылау үшін пайдаланылатын компьютерлендірілген жүйелерді қоса жабдықтар жүргізілетін зерттеу түрлеріне сәйкес келетін ерекшеліктерді, мақсаты мен тағайындалуын ескере отырып, орналастырылады.

34. Зерттеуде пайдаланылатын жабдыққа бекітілген СОР сәйкес мезгіл-мезгіл техникалық қызмет көрсетіледі, калибрленеді, тазартылады.

35. Зерттеуде пайдаланылатын жабдықтар мен материалдардың сынақ жүйелеріне кері әсерін тигізбеуі ескеріледі.

36. Химиялық заттар, реактивтер мен ерітінділер құрамы (тиісті концентрация жағдайында), жарамдылық мерзімі және сақтау ерекшеліктері туралы нұсқаулары көрсетіле отырып, таңбаланады. Алу көзі туралы, дайындалған күні және тұрақтылығы туралы ақпарат бар.

5-параграф. Тест-жүйелер

37. Физикалық, химиялық:

1) физикалық-химиялық зерттеулер үшін пайдаланылатын жабдық жүргізілетін зерттеу түріне сәйкес келеді;

2) зерттеулер жүргізілген кезде физикалық, химиялық тест-жүйелер бүтіндігі қамтамасыз етіледі.

38. Биологиялық:

1) тиісті зерттеу сапасын қамтамасыз ету мақсатында биологиялық тест-жүйелердің орналасуына, сақталуына, өңделуіне және ұсталуына тиісті жағдай жасау қажет;

2) жаңадан алынған жануардың және өсімдіктің сынақ жүйелері бекітілген СОР сәйкес оқшауланады. Зерттеу басталғанға дейін сынақ жүйелері тиісті карантиннен өтіп , пайдалануға рұқсат беріледі және зерттеу түріне және мақсатына сәйкес келеді. Ауру жұқтырған немесе зерттеу барысында зақымдалған сынақ жүйелері оқшауланады және зерттеледі, қажет болғанда зерттеу бүтіндігін сақтау керек. Кез келген ауруды диагностикалау және зерттеу зерттеу алдында және зерттеу барысында құжатта тіркелуі тиіс;

3) алу көзін, тест-жүйелердің келген күні мен жағдайын тіркеу жүргізіледі;

4) биологиялық сынақ жүйелері зерттелетін затты немесе салыстыру үлгісін (бақылау үлгісін) алғашқы енгізер, қолданар алдында тиісті уақыт кезеңі ішінде зерттеу жағдайына бейімделеді;

5) пайдаланылатын тест-жүйелер олардың тиісті сәйкестендірілуі үшін тиісті таңбаланумен қамтамасыз етіледі;

6) үй-жайды немесе сынақ жүйелері бар контейнерлерді пайдаланған кезде оларды ауық-ауық санитариялық өңдеп отыру қажет. Сынақ жүйесімен жанасатын материал құрамында зерттеу жүргізуге кедергі келтіретін деңгейде ластағыштар жоқ.

6-параграф. Сыналатын заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері)

39. Сынамаларды алу, өңдеу, іріктеу және сақтау:

1) Сыналатын заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) қасиеттері, қабылдаған күні, жарамдылық мерзімі және зерттеуде алынған және пайдаланылған мөлшері туралы ақпарат болуы;

2) Ластануды немесе араласып кеткенін жоққа шығаратын гомогенділік және тұрақтылықтың тиісті деңгейін қамтамасыз ету мақсатында сынамаларды өңдеу, іріктеу және сақтау шаралары көрсетіледі;

3) Сақтауға арналған контейнерде тиісті сәйкестендіру ақпараты, жарамдылық мерзімі және сақтау ерекшеліктері көрсетіледі.

40. Қасиеттерін сипаттау:

1) Әрбір зерттелетін зат (дәрілік зат) және салыстыру үлгісі (бақылау үлгісі) атаулары, физикалық, химиялық, биологиялық, фармакологиялық қасиеттері көрсетіле отырып, тиісінше сәйкестендіріледі (мысалы, Американдық химиялық қоғамның Химиялық рефератившік қызмет тізілімі бойынша коды, сәйкестендіру нөмірі);

2) Әр зерттеуде зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) серия нөмірі, тазалығы, құрамы, концентрациясы және басқа да сипаттамалары бар ақпарат талап етіледі;

3) Зерттелетін зат (дәрілік затты) демеуші әкелген жағдайларда зерттеуге арналған зерттелетін заттың (дәрілік заттың) түпнұсқалығын тексеру бойынша демеуші (әзірлеуші) мен сынақ зертханасы арасында бірлескен шара әзірленеді;

4) Сақтау және зерттеу жағдайында сыналатын заттардың (дәрілік заттардың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) тұрақтылығы туралы білу керек;

5) Егер зерттелетін зат (дәрілік зат) қосымша материалмен бірге қолданылса, осы материалдағы зерттелетін заттың гомогенділігі, концентрациясы және тұрақтылығы анықталады;

6) Қысқа мерзімдіктен басқа әр зерттеуде талдамалық мақсаттар үшін зерттелетін заттың (дәрілік заттың) әр сериясының үлгілерін мұрағатта сақтау қамтамасыз етіледі.

7-параграф. Стандартты операциялық рәсімдер

41. Сынақ зертханасы зерттеу жүргізу барысында сынақ зертханасы алған деректердің сапасы мен дұрыстығын қамтамасыз етуге арналған сынақ зертханасы басшылығымен бекітілген жазбаша рәсімделген СОР болады. Стандартты операциялық рәсімдерге өзгерістер енгізу сынақ зертханасының басшылығымен мақұлданады.

42. Сынақ зертханасының әрбір жеке бөлімшесі және (немесе) әр алаңы олардың қызметіне жататын қолданыстағы СОР көшірмесі болуы тиіс. Осы СОР-ға қосымша материалдар ретінде жарияланған оқулықтарды, талдамалық әдістерді, мақалаларды және нұсқаулықтарды пайдаланады.

43. Зерттеуге қатысы бар СОР-дан ауытқу құжатпен рәсімделіп, зерттеу жетекшісі мен жетекші зерттеушімен бекітіледі.

44. СОР сынақ зертханасының қызмет түрлерінің әрқайсысы үшін жасалады. Төменде келтірілген СОР түрлерінің тізбесі мысал болып табылады.

45. Зерттелетін заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері): сынамаларды алу, сәйкестендіру, таңбалау, өңдеу, іріктеу және сақтау.

46. Жабдықтар, материалдар және реактивтер:

1) жабдық: пайдалану, қызмет көрсету, тазалау және калибрлеу;

2) компьютерлендірілген жүйелер: валидация, қызмет етуі, қызмет көрсету, қауіпсіздігі, өзгерістерді бақылау және резервтік жүйе;

3) материалдар, реактивтер және ерітінділер: дайындау және таңбалау.

47. Тіркеу, есептерді дайындау, сақтау: зерттеулерді кодтау, деректерді жинау, есептерді дайындау, индексация жүйелері, мәліметтерді өңдеу, компьютерлендірілген жүйелерді пайдалануды қоса.

48. Сынақ жүйелері:

1) сынақ жүйелерін сақтау үй-жайларын және талаптарын дайындау;

2) сынақ жүйесін алу, беру, тиісінше орналастыру, сақтау, сипаттау, сәйкестендіру және өңдеу рәсімдері;

3) сынақ жүйесін дайындау, зерттеу алдында, барысында және соңындағы бақылаулар мен талдаулар;

4) сыналатын алаңдарда тест-жүйелерді орналастыру.

49. Сапаны қамтамасыз ету рәсімдері: жоспарлау, кестелер құру, жүргізу, құжатпен рәсімдеу және инспекциялар туралы есептер дайындау бойынша СОР персоналының жұмысы.

4-тарау. Зерттеу жүргізу

1-параграф. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы

50. Әр зерттеу сынақ зертханасының басшылығымен және демеушімен (әзірлеушімен) келісілген жазбаша түрдегі хаттамасы, жоспары, бағдарламасымен жүргізіледі.

51. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы күні көрсетіле отырып зерттеу жетекшісінің қолымен бекітіледі.

52. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы түзетулері зертхана жетекшісінің күні көрсетіле отырып қойылған қолымен мақұлданып, негізделіп және зерттеу хаттамасына/жоспарына/бағдарламасына қоса тігіледі.

Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасынан ауытқу зерттеу жетекшісі немесе жетекші зерттеуші (-лер) арқылы уақтылы күні көрсетіліп, мақұлданып, түсіндіріліп, сипатталады және зерттеудің бастапқы деректерімен бірге сақталады.

53. Қысқа мерзімдік зерттеулерде тиісті қосымшаларымен қоса жалпы зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын пайдаланады.

2-параграф. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны

54. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгісінің (бақылау үлгісінің) зерттеулік сәйкестендірілуі:

1) Зерттеу дизайнын сипаттау;

2) Зерттеу мақсаты мен міндеті туралы ақпарат;

3) Код немесе атауы арқылы зерттелетін заттың (дәрілік заттың) сәйкестендірілуі;

4) Зерттелетін зат (дәрілік зат) оның сипатталуы, шығу тегі және сипаттамасы;

55. Демеуші (әзірлеуші) және сынақ зертханасы туралы ақпарат:

1) Демеуші (әзірлеушінің) атауы және мекенжайы;

2) Қатыстырылған сынақ зертханалары және сынақ алаңдарының атауы мен мекенжайы;

3) Зерттеу жетекшісінің тегі және мекенжайы;

4) Жетекші зерттеушінің тегі мен мекенжайы, зерттеуге қатысқан зерттеушілердің тегі.

56. Күндері

1) Зерттеу жетекшісінің қолы қойылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілген күні. Сынақ зертханасы басшылығының және демеуші (әзірлеушінің) қолы қойылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілген күні;

2) Зерттеудің басталу және аяқталуының ұсынылған эксперименталді күні.

57. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) таңдалуы, тәсілдері және енгізу жолдары негізделе отырып зерттеуде пайдаланылатын тест-жүйелердің атаулары, зерттеу әдістері, статистикалық өңдеу әдістері, зерттеу жүргізу жөніндегі басқа да құжаттар егжей- тегжейлі сипатталады;

58. Келелі мәселелер (тиісті жағдайларда):

1) Сынақ жүйесінің таңдауын негіздеу;

2) Сынақ жүйесін, мысалы, түрін, штаммын, субштаммын, алу көзін, санын, жануарлар түрін, олардың дене салмағын, жынысын, жасын және басқа да маңызды ақпаратты сипаттау;

3) Қолдану тәсілі және мұндай таңдау себебі;

4) Дозалар деңгейі және (немесе) концентрациясы, қолдану жиілігі мен ұзақтығы;

5) Хронология сипаттамасын, барлық әдістерді, материалдар мен жағдайларды, жүргізілген талдаулардың түрі мен жиілігін, өлшемдерді, бақылауларды және зерттеулерді қоса, зерттеу құрылымы туралы егжей-тегжейлі ақпарат;

6) Бақылаулар туралы барлық мәліметтер (деректер) сақталады.

3-параграф. Зерттеу жүргізу

59. Әр зерттеуге ерекше нөмір беріледі. Зерттеуде пайдаланылатын барлық үлгілер, жабдықтар мен материалдар қадағалап отыру мақсатында зерттеу материалдарында құжатпен көрсетіледі. Зерттеу оның хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына сәйкес жүргізіледі. Зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың) үлгілері және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері) сәйкестігін қамтамасыз ететін тиісті түрде таңбаланады.

60. Зерттеу барысында алынған барлық деректер мәліметтерді бөлек енгізу арқылы дәл және нақты тіркелуі тиіс. Барлық жазбаларға қол қойылып немесе визаланады және күні көрсетіледі.

61. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін барлық түзетулер мен өзгерістер себебі мен негіздемесі көрсетіле отырып жазылып, күні көрсетіліп және қол қойылады.

62. Компьютерге тікелей енгізу шамасы бойынша жиналған деректер оларды тікелей енгізуге жауапты тұлғаның деректерді енгізу сәтіне қарай сәйкестендіріледі. Компьютерлендірілген жүйе бастапқы деректерді жасырмай, мәліметтердің барлық өзгерістерімен бірге барлық бақылау журналдарының сақталуын қамтамасыз етеді.

63. Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулері Стандарттың 5 қосымшасына сәйкес дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізу тәртібіне сәйкес жүргізіледі.

64. Көпорталықтық зерттеулер көпорталықтық зерттеулерді ұйымдастыру және жүргізуге арналған Стандарттың 6 қосымшасына сәйкес Стандартты қолдану бойынша нұсқаулыққа сәйкес жүргізіледі.

65. Компьютерленген жүйе Стандарттың 7 қосымшасына сәйкес Стандарттың компьютерленген жүйе қағидаттарын қолдану бойынша нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуде пайдаланылады.

5-тарау. Зерттеу нәтижелерін ресімдеу

1-параграф. Жалпы ақпарат

66. Әр зерттеу үшін қорытынды есеп жасалады.

67. Қысқа мерзімдік зерттеу жүргізген кезде зерттеу ерекшеліктері туралы арнайы қосымшасымен бірге стандартталған қорытынды есеп дайындауға болады.

68. Ұзақ мерзімдік зерттеулер жүргізген кезде аралық есеп дайындалуы мүмкін.

69. Жетекші зерттеушілердің және зерттеуге қатыстырылған мамандардың есептеріне олар өз қолдарын қойып, күнін көрсетеді.

70. Қорытынды есепке зерттеу жетекшісі деректердің растығына жауапкершілікті қабылдайтыны туралы куәландыра отырып, қолын қойып, күнін көрсетеді. Стандарт қағидаттарына сәйкестік дәрежесі көрсетіледі. Қорытынды есеп бар болса, ұйымның мөрімен бекітіледі.

71. Қорытынды есептегі өзгерістер мен толықтырулар есепке түзету түрінде ұсынылуы тиіс. Түзетулер немесе толықтырулар себебін дәл көрсету қажет. Барлық түзетулерге зерттеу жетекшісі қол қояды және күнін көрсетеді.

72. Қорытынды есеп форматының өзгеруі мемлекеттік тіркеу немесе реттегіш органның талаптарына сәйкес қорытынды есепке толықтыру немесе түзету ретінде қарастырылмайды.

2-параграф. Қорытынды есептің мазмұны

73. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстырмалы үлгінің (бақылау үлгісінің) зерттеу ұқсастығы:

1) Зерттеу дизайнының кең түрде сипатталуы;

2) Код немесе атауы арқылы зерттелетін зат (дәрілік зат) сәйкестендіріледі;

3) Атауы бойынша салыстыру үлгісін (бақылау үлгісін) сәйкестендіру;

4) Тазалығын, тұрақтылығын және гомогенділігін қоса, зерттелетін зат/дәрілік зат қасиеттерінің сипаттамасы.

74. Демеуші (әзірлеуші) және сынақ зертханасы туралы ақпарат:

1) Демеуші (әзірлеушінің) атауы және мекенжайы;

2) Қатыстырылған сынақ зертханаларының және сынақ алаңдарының атауы мен мекенжайы;

3) Зерттеу жетекшісінің тегі мен мекенжайы;

4) Жетекші зерттеушінің (-лердің) тегі мен мекенжайы;

5) Қорытынды есеп үшін өз есептерін әкелген мамандардың тектері.

75. Зерттеудің және оның сатыларының басталу және аяқталу күндері.

76. Зерттеудің мақсаты мен міндеті.

77. Материалдар мен зерттеу әдістерін сипаттау.

78. Пайдаланылатын материалдар мен зерттеу әдістерін сипаттау:

1) Оның физикалық, химиялық, биологиялық және фармацевтикалық қасиеттері, дайын дәрілік нысанның құрамы туралы мәліметтерді қоса, зерттелетін затты (дәрілік затты) сипаттау;

2) Клиникаға дейінгі зерттеулер үшін іріктеліп алынған тест-тест-жүйелердің сипаттамасы мен негіздемесі;

3) Биологиялық тест-жүйені (жануарлардың) пайдаланған жағдайда әр топтағы жануардың түрін, жасын, санын, жынысын, дене салмағының көрсеткішін, қоректену көзін көрсету керек;

4) Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) дозалау режимі, енгізілу жиілігі мен жолы;

5) Зерттелетін затқа (дәрілік затқа) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу жүргізу сызбасы;

6)Нәтижелерді статистикалық өңдеу әдістерін сипаттау.

79. Нәтижелер:

1) Нәтижелерге қысқаша шолу;

2) Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы талап еткен барлық ақпарат пен деректер;

3) Есептер мен статистикалық маңыздылықты сандық анықтауды қоса, нәтижелерді , тиісті статистикалық өңделуі және оларға пікірлері бар жалпылама кестелерді (графиктерді) ұсыну;

4) Нәтижелер мен қорытындыларды бағалау және талқылау.

80. Сақтау: Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстырмалы үлгілердің (бақылау үлгілерінің), қорытынды есептің бастапқы деректерінің сынамаларын, хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын сақтау орны.

6-тарау. Құжаттар мен материалдардарды сақтау

81. Зерттеуге қатысы бар құжаттар, егер демеуші сақтау мерзімі туралы басқаша белгілемесе, дәрілік затты тіркеуді алғаннан кейін мұрағаттарда бес жылдан кем емес уақыт сақталады:

1) Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы, бастапқы деректер, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) сынамалары және әр зерттеу туралы қорытынды есеп;

2) Барлық жүргізілген инспекциялар мен аудиттер туралы құжаттар;

3) Персоналдың біліктілігі, оқытылғаны, тәжірибесі туралы құжаттар және қызметкердің қызметтік нұсқаулықтары;

4) Жабдықты пайдалануы және калибленуі туралы құжаттар мен есептер;

5) Компьютерлендірілген жүйелердің валидациясы туралы құжаттар;

6) Барлық алдыңғы СОР туралы құжаттар;

7) Қоршаған ортаның жай-күйін бақылау туралы құжаттар.

Құжаттарды сақтаудың белгіленген кезеңі болмағанда зерттеудің кез келген материалын сақтау уақыты туралы қорытынды шешім құжатпен рәсімделеді. Егер сыналатын заттың (дәрілік заттың) және бақылау үлгілерінің сынамалары немесе үлгілердің өздері қандай да бір себеппен қажетті сақтау кезеңі өткенге дейін утилизацияланса, бұл құжатпен негізделеді және рәсімделеді. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және бақылау үлгілерінің сынамалары немесе үлгілердің өздері препараттың сапасы оларға бағалау жүргізуге мүмкіндік берген кезде осындай уақыт кезеңі ішінде сақталуы тиіс. Мұрағатта сақталатын деректер сәйкестендіріледі, бұл ақпараттың рет-ретімен сақталуын және шығарып алынуын жеңілдетеді.

82. Басшылық өкілеттік еткен персонал мұрағатқа кіре алады. Мәліметтерді мұрағаттан және мұрағатқа көшіру мұқият тіркеледі.

83. Егер сынақ зертханасы немесе шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасының мұрағаты жұмысын тоқтатса және оның құқығын иеленуші болмаса, мұрағат зерттеу демеушісінің (әзірлеушінің) мұрағатына беріледі.

7-тарау. Инспекциялау, стандарттың сақталуын бақылау рәсімдері

84. Уәкілетті орган:

1) қажетті техникалық, ғылыми тәжірибесі бар білікті кадрларды (инспекторларды) таңдауда осы Стандарт орындалуын бақылауға жауапкершілік кепілдігін қамтамасыз етеді;

2) өз аумағы шегінде Стандарт дамуына жасалған құжаттарды жариялайды;

3) инспекциялардың жүргізілуі, инспекциялар мерзімділігі және (немесе) инспекция жүргізу кестелері туралы құжаттарды жариялайды;

4) Стандарт қағидаттарын сақтауды бақылау бағдарламасына қатысты ақпарат алмасу бойынша нұсқаулығына сәйкес Стандарт сақталуын бақылау бағдарламасына қатысты ақпарат алмасу Стандартқа 8-қосымшаға сәйкес жүргізіледі;

5) Стандарт сақталуын бақылау бойынша органдарға арналған нұсқаулық пен Стандартқа 9-қосымшаға сәйкес тексерілген сынақ зертханаларының жыл сайынғы шолуын дайындау бойынша сынақ зертханалары және олардың осы Стандартқа сәйкестік мәртебесі инспекциясының есебін және зерттеулер аудиттерін жүргізеді және ол туралы ашық дереккөздерде ұлттық та, халықаралық та мақсаттар көзделетін ақпарат жариялайды;

6) Құпиялылықты тек инспектордың ғана емес, сондай-ақ Стандарт сақталуын бақылау бойынша қызмет жүргізу нәтижесінде құпия ақпаратқа қол жетімділігі бар басқа тұлғалардың да құпиялылықты сақтауын;

7) Коммерциялық маңызды және құпия ақпаратты жою жағдайларынан басқа, сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері туралы тек уәкілетті органдарға есеп беруін қамтамасыз етеді.

85. Қажетті инспекторлар санын қамтамасыз етеді:

1) Стандарттың орындалуын бақылаудың бағдарламасына қатыстырылған сынақ зертханаларының санына;

2) осы Стандартқа сынақ зертханаларының сәйкестік статусын бағалау кезеңділігіне ;

3) сынақ зертханалары жүргізген зерттеулердің саны мен күрделілігіне;

4) уәкілетті органдардың сұранымы бойынша жүргізілген арнайы инспекциялар немесе аудиттердің санына байланысты.

86. Инспекторлар болып химиялық қосылыстарды (дәрілік заттарды қоса) зерттеуге қатысы бар бірқатар ғылыми пәндер бойынша қажетті біліктілік пен практикалық тәжірибені меңгерген тұлғалар тағайындалады.

Өкілетті орган:

1) жұмыс біліктілігі мен тәжірибесін ескере отырып, инспекторларды тиісінше оқытып-үйретеді;

2) осы Стандарттың принциптерін түсіндіру мен қолданудағы халықаралық келісімділікке атсалысу мақсатында, сондай-ақ олардың қадағалануын бақылау кезінде басқа елдердің өкілетті органдарының персоналымен тиісті жағдайларда бірлесіп оқыту іс-шараларын қамтитын кеңестер өткізеді.

87. Сынақ зертханаларының инспекциясында немесе зерттеулер аудитінде шарт бойынша жұмыс істейтін сарапшыларды қоса, инспекциялық қызметкерлердің, сондай-ақ осындай зерттеулерге демеушілік ететін фирмалардың қаржылық немесе басқа да мүддесінің жоқтығына кепілдік береді.

88. Инспекторларды қолайлы сәйкестендіру құралдарымен (мысалы, жеке куәлік) қамтамасыз етеді:

Инспекторлар ретінде:

1) өкілетті органның немесе фармацевтикалық инспектораттың тұрақты штатының адамдары;

2) уәкілетті органға тәуелсіз жұмыс істейтін органның тұрақты штатының адамдары немесе шарт бойынша немесе басқа түрде сынақ зертханаларының инспекцияларын немесе зерттеу аудиттерін орындау.

89. Стандарттың орындалуын бақылау сынақ зертханаларының зерттеу жүргізген кезде осы қағидаларды қолданатынын және алынған деректердің нормаларға сәйкес сапасы барын дәлелдеуге арналған.

Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасы (бұдан ары – бағдарлама) төмендегілерді қамтиды:

1) сынақ зертханаларының инспекциясы туралы ережелер. Бұл инспекцияларға жалпы сипаттағы инспекциялар мен ағымдағы немесе аяқталған зерттеу аудиттері кіреді;

2) бағдарламаның көлемі мен масштабы. Бағдарламаға зерттелетін заттың (дәрілік заттың) тек шектеулі саны кіреді. Дәрілік заттардың санатын, оларға жүргізілген зерттеулердің, (физикалық, химиялық, токсикологиялық) және (немесе) экотоксикологиялық) зерттеу түрлерін ескере отырып, бақылау көлемі анықталады;

3) соған сәйкес сынақ зертханалары бағдарламаға енетін механизмдерге нұсқау беру;

4) реттеу мақсатында жиналған денсаулыққа және қоршаған ортаға қауіпсіздігі жөніндегі деректерге Стандарт принциптерін қолдану. Соған сәйкес сынақ зертханалары өкілетті орган тексеретін Стандартқа сәйкес қызмет ететін механизм жасалады;

5) сынақ зертханалары инспекцияларының санаты, зерттеу аудиттері туралы ақпарат ұсыну;

6) сынақ зертханасына келуіне және олардың сынақ зертханасының меншігі болып табылатын деректерге (үлгілерді, СОР, басқа құжаттаманы, т.б. қоса) қол жеткізуіне қатысты инспекторлардың өкілеттігін көрсету;

7) Стандарттың орындалуын растау үшін сынақ зертханалары инспекциясының және зерттеу аудитінің рәсімдерін сипаттау.

Құжаттамада соған сәйкес зерттеулер жоспарланатын, жүргізілетін, бақыланатын және тіркелетін ұйымдастыру процестері мен шарттарын зерттеу үшін пайдаланылатын

рәсімдер сипатталған. Сынақ зертханаларының инспекциясынан және зерттеу аудиттерінен кейін қабылдануы мүмкін әрекеттер сипатталады.Сынақ зертханаларының инспекциясынан және зерттеу аудиттерінен кейінгі әрекеттер.

90. Сынақ зертханаларының инспекциясы және зерттеу аудиттері аяқталғаннан кейін инспектор нәтижелері туралы жазбаша есеп дайындайды.

91. Өкілетті орган сынақ зертханалары инспекциясы немесе зерттеу аудиттері барысында немесе одан кейін осы қағидалардан ауытқулар анықталған кезде шара қабылдайды. Тиісті әрекеттер бақылауды жүзеге асыратын органның (ұйымның) құжатында сипатталады.

92. Егер сынақ зертханалары инспекциясы немесе зерттеу аудиттері барысында осы қағидадан елеусіз ауытқулар анықталса, сынақ зертханасы мұндай ауытқуларды түзетеді. Инспектор белгілі бір уақытта сынақ зертханасына келіп, өзгертулердің енгізілуін тексере алады.

93. Ауытқулар болмағанда немесе елеусіз ауытқулар анықталғанда өкілетті орган:

1) сынақ зертханасының инспекцияланғаны және оның қызметі Стандартқа сай келетіні туралы қорытынды шығарады. Инспекциялау күні және тиісті жағдайларда осы сәтте сынақ зертханасында жүргізілген зерттеудің санаты көрсетілген. Бұл қорытындылар басқа елдердің өкілетті органдарына ақпарат беру үшін пайдаланылады

2) соның сұранымы бойынша зерттеу аудиті жүргізілген өкілетті органға нәтижелері туралы толық есеп береді.

94. Елеулі ауытқулар анықталғанда Стандарттың орындалуын бақылау жөніндегі орган қабылдаған әрекеттер әр жағдайдың нақты ахуалына және құқықтық немесе әкімшілік ережелерге байланысты, осыған сәйкес елімізде Стандарттың орындалуын бақылау бекітілген. Атап айтқанда, төмендегі әрекеттер қабылданады:

1) сынақ зертханасында жүргізілген зерттеулердің дұрыстығына әсер етуі мүмкін анықталған сәйкессіздіктер немесе қателіктер егжей-тегжейлі жазылған қорытындыны беру;

2) зерттеудің жарамсыз деп танылғаны туралы өкілетті органға ұсынымдар беру;

3) сынақ зертханасында сынақ зертханалары инспекциясының немесе зерттеулер аудитінің уақытша тоқтатылуы және мысалы, егер әкімшілік тұрғыдан алып қарағанда мүмкін болса, сынақ зертханасын Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасынан немесе Стандартты орындау инспекциясына жататын сынақ зертханаларының кез келген тізімінен немесе тізілімінен алып тастау;

4) зерттеу туралы арнайы есепке ауытқулардың егжей-тегжейлі сипатталуымен қорытындыны енгізуді талап ету;

5) егер мұндай жағдайлар туындаса және құқықтық, әкімшілік рәсімдер осыған жол берсе, сотта әрекет ету.

8-тарау. Жалпы инспекциялау қағидаттары

95. Стандартқа сәйкестікке инспекцияларды реттеу мақсатында денсаулық пен қоршаған орта қауіпсіздігі жөніндегі деректерді зерттейтін кез келген сынақ зертханаларында жүргізуге болады. Зат немесе препараттың физикалық, химиялық, токсикологиялық қасиеттеріне қатысты деректер аудиті үшін инспекторлар қажет болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда инспекторларға белгілі бір пәндер бойынша сарапшылардың көмегі қажет болуы мүмкін.

96. Сынақ зертханаларының әртүрлілігі кеңінен қолданылатындықтан (басқаруды жоспарлау және құрылымы аясында), сондай-ақ инспекторлар жиі ұшырасатын зерттеулердің әр түрлілігіне байланысты олар Стандартқа сәйкестік дәрежесі мен көлеміне баға беру үшін өздерінің пікірлерін пайдаланады. Инспекторлар нақты сынақ зертханасы немесе зерттеу, Стандарттың әр принципінің орындалуының тиісті деңгейіне қол жеткізу жағдайында баға берген кезде қарама-қайшы келмейтін тәсілді қолдануға талпынады.

97. Өз жұмысында инспекторлар зерттеудің ғылыми құрылымын зерделеуді немесе адамның денсаулығына немесе қоршаған ортаға төнетін қауіпке қатысты нәтижелерді түсіндіруді пайдаланбайды. Бұл аспектілерды реттеуші орган қарайды.

98. Сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері зерттеу жұмысын шарасыз бұзады. Инспекторлар өз жұмыстарын қатаң жоспармен жүзеге асырады және сынақ зертханасының белгілі бір алаңдарына қатынау уақыттарына қатысты сынақ зертханасының басқарушы қызметкерлерінің тілектерін мүмкіндігінше ескерулері тиіс.

99. Сынақ зертханаларының инспекциялары және зерттеу аудиттері кезінде инспекторларда коммерциялық құпия маңызды ақпаратқа рұқсат бар. Бұл ақпаратты тек өкілетті қызметкердің білуіне рұқсат етілетіндігін кепілдендіру маңызды. Осы мәселе бойынша персоналдың функциялары тиісті Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламасында анықталған.

1-параграф. Сынақ зертханаларын инспекциялау рәсімдері

100. Мақсаты – инспекторды басқару құрылымына, ғимараттың физикалық тұрғыдан орналасуына және бірқатар зерттеулерге қатысты инспекциялауға жататын сынақ зертханасымен таныстыру.

Сынақ зертханасының инспекциясын немесе зерттеу аудитін жүргізер алдында инспекторлар инспекциялауға жататын сынақ зертханасымен танысады және сынақ зертханасы туралы қолда бар ақпаратты ғана меңгереді. Бұған инспекциялар туралы алдыңғы есептер, сынақ зертханасының орналасуы, ұйымның құрылымдық сызбасы, зерттеу туралы есептер, хаттамалар мен персоналдың түйіндемесі кіреді. Мұндай құжаттарда төмендегі ақпарат бар:

1) сынақ зертханасының түрі, шамасы мен орналасуы;

2) инспекция кезінде талданатын зерттеулер қатары;

3) сынақ зертханасын басқару құрылымы.

Инспекторлар сынақ зертханасының алдыңғы инспекциялары анықтаған кемшіліктерді белгілеп қоюлары тиіс. Егер сынақ зертханасында бұрын инспекциялар жүргізілмеген болса, тиісті ақпарат алу үшін алдын ала инспекция жүргізуге болады.

Инспектордың келген күні мен уақыты, оның келу уақыты мен ғимаратта қанша уақыт болғаны туралы сынақ зертханасына хабарлау қажет. Бұл тиісті персоналдың қажетті құжаттарды әзірлеп қоюына мүмкіндік береді. Инспекцияларға белгілі бір құжаттар мен жазбалар жататын жағдайларда бұл деректердің сынақ зертханасы инспекциясы бойы еш кідіріссіз дайын болуы үшін тексеру басталғанға дейін алдын ала бұл туралы сынақ зертханасына мәлімдеген жөн.

101. Инспекция басында болатын конференция. Мақсаты – алдағы сынақ зертханасының инспекциясы мен зерттеу аудитінің себептері туралы сынақ зертханасының жетекшілері мен персоналға хабарлау, сынақ зертханасының және аудит үшін таңдап алынған зерттеу (-лер) алаңдарын, тексеруге қатыстырылған персонал мен құжаттарды белгілеу.

Сынақ зертханасына алғаш келген кезде сынақ зертханасының жетекшілерімен зертхана инспекциясы мен зерттеу аудитінің әкімшілік және тәжірибелік мәселелерін талқылап алу қажет. Конференцияның басында инспекторлар хабарлайды:

1) тексерудің мақсаты мен масштабы туралы;

2) сынақ зертханасының инспекциясына қажет болатын құжаттаманы, мысалы, ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесі, зерттеу хаттамасы/жоспары/бағдарламасы, СОР, зерттеу туралы есептер және т.б. туралы. Бұл сатыда қолжетімділік мәселесін келісу қажет және қажет болғанда тиісті құжаттардың көшірмесі туралы келісіп алу керек;

3) басқарма (ұйым) құрылымы туралы ақпаратты және сынақ зертханасының персоналы туралы анықтау немесе сұрату қажет;

4) клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізілетін сынақ зертханасының аумақтарында осы Стандарттың принциптеріне бағынбайтын зерттеулер жүргізу туралы ақпаратты сұратулары тиіс;

5) инспекция барысында тексеруге жататын сынақ зертханасының бөлімдерін бастапқы анықтаулары тиіс;

6) аудит үшін іріктеліп алынған ағымдағы және аяқталған зерттеулерге қажет болатын құжаттар мен үлгілерді сипаттаулары тиіс;

7) инспекцияның соңында қорытынды конференция жүргізу туралы хабарлауы ұсынады.

Сынақ зертханасының инспекциясын жалғастыру алдында инспекторға (-ларға) сынақ зертханасының сапаны қамтамасыз ету қызметімен (бұдан ары – СҚҚ) байланыс орнату ұсынылады.

Сынақ зертханасының инспекциясы кезінде СҚҚ қызметкерінің инспекторлармен ілесіп жүруі жалпылама қабылданған қағида болып табылады.

Инспекторлар құжаттарды тексеру және басқа да әрекеттер жасау үшін жеке үй-жай талап ете алады.

102. Ұйым және персонал инспекциясы. Мақсаты – білікті персонал санының жеткілікті болуын, кадрлық ресурстарды, түрлі зерттеулер жүргізу үшін инфрақұрылымды; ұйымдастыру құрылымы талаптарына сәйкестікті; сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулерге сәйкес келетін персоналдың денсаулық жағдайын бақылау және оқытуға қатысты саясатты анықтау.

Сынақ зертханасының басшылығы төмендегі сияқты құжаттарды береді:

1) ғимарат жоспарын;

2) ұйымның және сынақ зертханасы басқармасының ғылыми-зерттеу сызбаларын;

3) зерттеулерге қатыстырылатын, аудит үшін таңдап алынған персоналдың түйіндемесін;

4) зерттеу түрі, басталған/аяқталған күні, зерттеулер жүйесі, зерттелетін заттың қолдану тәсілі және зерттеу жетекшісінің тегі туралы ақпаратпен қоса ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесін (-лерін);

5) персоналдың денсаулық жағдайын бақылау саясатын;

6) персонал жұмысының сипаттамасын, персоналды оқыту бағдарламасын және барлық қажетті құжаттарды;

7) сынақ зертханасының СОР көрсеткішін;

8) инспекция мен аудиттен өтетін рәсімдерге және зерттеулерге қатысы бар спецификалық СОР;

9) зерттеу аудитіне қатысы бар демеушілер мен зерттеу жетекшілерінің тізімін.

Инспектор тексереді:

1) сынақ зертханасы жасаған жұмыс деңгейін анықтау үшін ағымдағы және аяқталған зерттеулер тізбесін;

2) зерттеу жетекшісінің, СҚҚ жетекшісінің және басқа да персоналдың тегі мен біліктілігін;

3) барлық тиісті тексеру салаларына арналған СОР болуын.

103. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасының инспекциясы. Мақсаты – жүргізілген зерттеулердің сапаны қамтамасыз ету әдістерінің осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін анықтау.

СҚҚ жетекшісі СҚҚ тексеру жүйелері мен тәсілдерін және зерттеу бақылауларын, сондай-ақ СҚҚ қадағалау бойы бақылауларды тіркеу тәсілін көрсетеді.

Инспекторлар тексереді:

1) жетекшінің және бүкіл СҚҚ персоналының біліктілігін;

2) зерттеуге қатыстырылған қызметкерге байланыссыз СҚҚ жұмысын;

3) СҚҚ инспекцияларын жоспарлау және жүргізу сипатын, зерттеудің белгілі бір маңызды сатыларын бақылауды, СҚҚ жүргізуге арналған қолда бар ресурстарды және бақылау жөніндегі қызметтерді;

4) егер зерттеулер қысқа және әр зерттеуді бақылау мүмкін болмаса, таңдамалы негізде тексеру туралы келісімнің болуын;

5) тәжірибелік зерттеу сатысы бойы СҚҚ масштабы мен бақылау тереңдігін;

6) сынақ зертханасының стандартты операцияларының СҚҚ масштабы мен бақылау тереңдігін;

7) оның бастапқы деректермен келісушілігін қамтамасыз ету мақсатында қорытынды есепті тексерген кезде СҚҚ рәсімдерін;

8) сынақ зертханасы басшылығының зерттеу сапасына немесе дұрыстығына әсер етуі мүмкін келелі мәселелерге қатысты СҚҚ-дан есептер алуы;

9) нормадан ауытқулар табылған кезде СҚҚ қабылдаған шаралар;

10) зерттеулер немесе олардың бір бөлігі шарттық сынақ зертханаларында жүргізілген кезде орын алған жағдайлардағы СҚҚ рөлі;

11) СОР-ды қайта қарағанда, зерттегенде және өзгерістер енгізгенде орын алған белгілі жағдайлардағы СҚҚ рөлі.

104. Сынақ зертханасының үй-жайларын тексеру. Мақсаты – сынақ зертханасының сырты мен ішінде тиісті шамасы, құрылысы, орналасу орны бар-жоқтығын және жүргізілген зерттеулер талаптарына сай келетін-келмейтінін анықтау.

Инспектор тексереді:

1) сынақ зертханасының құрылымы талапқа сай бөлу дәрежесіне мүмкіндік беретін-бермейтінін, мысалы, сыналатын заттар, жануарлар, қоспалар, патологиялық үлгілер және т.б. бір-бірімен араласып кетпейтінін;

2) қатер шегіндегі аумақтарда, мысалы, виварийлерде және басқа да биологиялық тест-жүйелерде, сыналатын заттарды сақтау аумақтарында, сынақ зертханасының аумақтарында қоршаған ортаны бақылаудың болуын және тиісінше жұмыс істеуін;

3) жалпы ұйым сынақ зертханаларына қойылатын талаптарға жауап береді және қажет болғанда ауылшаруашылық зиянкестерін бақылау рәсімдері қолданылады.

105. Биологиялық тест-жүйелерді қолдану, орналастыру және оқшаулау инспекциясы. Мақсаты – егер жануарларға және басқа да биологиялық тест-жүйелерге жүргізілген зерттеулер туралы сөз болса, сынақ зертханасының оларды қолдануға, орналастыруға және оқшаулауға, стрестік жағдайлардың және сынақ жүйесіне, соған орай, деректердің сапасына әсер етуі мүмкін басқа да мәселелердің алдын алуға қаражаты мен жағдайы жететін-жетпейтінін анықтау.

Сынақ зертханасында әртүрлі жануарларды немесе өсімдіктерді, сондай-ақ микробтық немесе басқа да жасушалық немесе субжасушалық жүйелерді қатыстыруды

қажет ететін зерттеулер жүргізілуі мүмкін. Пайдаланылатын тест-жүйелердің түрі инспектор тексеретін қолдану, орналастыру және оқшаулауға қатысты аспектілерді анықтайды. Тест-жүйеге байланысты және өзінің жеке пікірі бойынша инспектор:

1) сынақ зертханасының пайдаланылатын сынақ жүйелеріне және зерттеу талаптарына сәйкестігін;

2) сынақ зертханасына келіп түсетін жануарлар мен өсімдіктердің карантині туралы келісімдердің болуын және бұл келісімдердің қанағаттанарлық жұмыс істеуін;

3) аурудың бар екені белгілі болған немесе ауруға немесе тасымалдануына күдік туындаған жануарларды (немесе қажет болған жағдайда сынақ жүйесінің басқа да құрамдастарын) оқшаулау туралы келісімнің болуын;

4) талаптарға сай келетін денсаулық жағдайы, мінез-құлқы немесе сынақ жүйесіне қатысы бар бас аспектілер туралы деректерді бақылау және тіркеуді;

5) талаптарға сай келетін әрбір сынақ жүйесіне талап етілетін қоршаған ортаның қажетті жағдайларын ұстап тұруға арналған тиісті және тиімді жабдықтың болуын;

6) жануарлар торының, науасының, резервуарларының және басқа контейнерлердің, сондай-ақ қосымша жабдықтардың таза ұсталуын;

7) қажет болғанда қоршаған орта жағдайына және қосымша жүйелерге тексеру жүргізілуін;

8) жануарлар мен тест-жүйелер қалдықтарын жою және утилизациялауға арналған жабдықтың болуын, паразиттермен жұқпалануын төмендету, иістерді, ауру туындау және қоршаған ортаның ластану қаупін азайту мақсатында бұл жабдықтың тиісінше ұсталуын;

9) жануарларға арналған азықты сақтау аумағының немесе барлық тест-жүйелер үшін осыған ұқсас материалдардың болуын; бұл аумақтарды ауылшаруашылық зиянкестерді бақылау үшін сыналатын заттар, химикаттар немесе зарарсыздандырғыш заттар сияқты басқа материалдарды сақтау үшін пайдалануға рұқсат етілмейді; бұл аумақтар жануарлар тұратын немесе басқа биологиялық сынақ жүйелері бар аумақтардан бөлек болады;

10) сақталатын азықты және қоршаған ортаның жағымсыз әсері салдарынан төсемелерді зақымданулардан қорғау, жұқтыру немесе ластануды тексереді.

2-параграф. Жабдықтар, материалдар мен реактивтер инспекциясы

106. Мақсаты – сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулердің талаптарын қанағаттандыру үшін сынақ зертханасының жеткілікті мөлшердегі және жеткілікті қуаттылықтағы, дұрыс орналасқан операциялық жабдығының бар-жоқтығын анықтау; материалдардың, реактивтердің және үлгілердің тиісінше таңбалануын, пайдаланылуын және сақталуын тексеру.

Инспектор тексереді:

1) жабдықтың тазалығын және тиісінше жұмыс істеп тұрғанын;

2) өлшегіш жабдықтар мен құралдардың (компьютерлендірілген жүйелерді қоса) қызмет етуі, ұсталуы, калибрленуі және валидациясы туралы деректерді тіркеуді;

3) материалдар мен химиялық реактивтердің тиісінше таңбалануын және тиісті температураларда олардың сақталуын, жарамдылық мерзімінің сақталуын тексереді. Реактивтердің таңбалануында алу көзі, реактивтің түрі, концентрациясы және (немесе) басқа да тиісті ақпарат бар;

4) үлгілерде сынақ жүйесі, зерттеу, құрамы және алынған күні көрсетіледі;

5) пайдаланылатын жабдықтар мен материалдар сынақ жүйелеріне елеулі дәрежеде әсер етпейді.

107. Тест-жүйелер инспекциясы. Мақсаты – сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулерге қажетті сынақ жүйелерін, мысалы, химиялық және физикалық жүйелер, жасушалық және микробтық жүйелер, өсімдіктер мен жануарларды қолдану және бақылауға арналған талаптарға сай келетін рәсімдердің болуын анықтау.

108. Физикалық және химиялық жүйелер. Инспектор тексереді:

1) егер зерттеу хаттамасымен/жоспарымен/бағдарламасымен зерттеу хаттамаларында/бағдарламаларында көрсетілген бақылау заттарын пайдалану және сыналатын және бақылау заттарының тұрақтылығын анықтау қажет болса;

2) автоматты жүйелерде кесте, қиғаш өздігінен жазатын машина немесе компьютерлік басып шығару түрінде алынған деректер бастапқы деректер ретінде тіркеледі және мұрағатталады.

109. Биологиялық тест-жүйелер. Биологиялық тест-жүйелердің қолданылуына, орналасуына және оқшауланuына қатысы бар тиісті аспектілерді ескере отырып, инспектор төмендегілерді тексереді:

1) сынақ жүйелері зерттеу хаттамасында/бағдарламасында көрсетілгендерге сәйкес келеді;

2) сынақ жүйелері талаптарға сай келеді және қажет болғанда, зерттеуде сөзсіз сәйкестендірілген; тест-жүйелерді алу туралы құжаттардың болуы: алынған, пайдаланылған, алмастырылған және утилизацияланған тест-жүйелер саны;

3) орын-жайлардың немесе сынақ жүйелері бар контейнерлердің барлық қажетті ақпараты бар тиісті сәйкестендіру;

4) жануарлардың бір түріне, бірақ әртүрлі заттарда зерттеулердің бөлек жүргізілуін қамтамасыз ету (немесе бір биологиялық тест-жүйелерде);

5) орын-жайларда немесе уақыт кезеңдері бойынша талаптарға сай жануарлардың түрлерін (және басқа да биологиялық тест-жүйелерді) бөлу;

6) биологиялық сынақ жүйесі талаптарының температура немесе күн мен түн циклдері сияқты аспектілерге қатысты зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында немесе СОР-да көрсетілген жүйелерге сәйкестігі;

7) алу, қолдану, орналастыру немесе оқшаулауды тіркеудің, жай-күйіне баға беру және ұстаудың сынақ жүйелеріне сәйкестігі;

8) тексеру, карантин, ауру, өлім, қоршаған ортаға әсері туралы жазбаша түрдегі ақпараттың әрбір биологиялық сынақ жүйесінің жануарлар мен өсімдік тест-жүйелерді диагностикалауға және зерттеуге сәйкестігі;

9) зерттеу соңында тест-жүйелерді тиісінше утилизациялау туралы ереженің болуы.

110. Сыналатын және бақылау заттарының инспекциясы. Мақсаты – сынақ зертханасының сыналатын және бақылау заттарының түпнұсқалығы, белсенділігі және құрамы спецификацияларға сәйкес келетіндігіне кепілдік беруге, сондай-ақ сыналатын және бақылау заттарын тиісінше алу және сақтауға арналған рәсімдері бар-жоқтығын анықтау.

129. Инспектор тексереді:

1) сынамаларды алғаны (жауапты тұлғаның сәйкестендіруін қоса), қолданғаны, сыналатын және бақылау заттарының пайдаланылуы және сақталуы туралы жазбаша түрдегі ақпараттың болуын;

2) зерттелетін және бақылау заттары бар контейнерлердің тиісінше таңбалануын;

3) сыналатын және бақылау заттарының концентрациясын, тазалығын және тұрақтылығын сақтау үшін сақтау шарттарының сәйкестігін;

4) егер жарамды болса, сыналатын және бақылау заттарының түпнұсқалығын, тазалығын, құрамын, тұрақтылығын анықтау және ластануын болдырмау туралы жазбаша түрдегі ақпараттың болуын;

5) тиісті жағдайларда құрамында сыналатын және бақылау заттары бар қоспалардың гомогенділігін және тұрақтылығын анықтау үшін рәсімдердің болуын;

6) сыналатын және бақылау заттарының ішінде қоспалары (немесе ерітінділері) бар контейнерлердің таңбалануын және тиісті жағдайларда олардың ішіндегісінің гомогенділігі мен тұрақтылығы туралы деректерді тіркеуді;

7) егер зерттеу төрт аптадан асса, талдамалық мақсатта сыналатын және бақылау заттарының әр сериясынан үлгілерді алу және тиісті уақыт кезеңінде оларды сақтау;

8) түпнұсқалығын немесе айқаспалы ластануын анықтаған кезде қателіктерді болдырмауға арналған аралас заттар рәсімдері.

111. Стандартты операциялық рәсімдер инспекциясы. Мақсаты – сынақ зертханасының жұмысын бақылаған кезде ең маңызды басқару әдістерінің бірі жазбаша түрде СОР пайдалану болып табылатынын ескере отырып, сынақ зертханасының өз қызметінің барлық маңызды аспектілеріне қатысты жазбаша түрде СОР бар-жоқтығын анықтау. Бұл сынақ зертханасында жүргізілетін зерттеулердің тікелей типтік құрамдас элементтеріне жатады.

Инспектор тексереді:

1) сынақ зертханасының әр орын-жайында тиісті бекітілген СОР көшірмесінің болуын;

2) СОР қайта қарау және жаңарту бойынша рәсімдерді жүргізуді;

3) СОР-ға енгізілген кез келген түзетулер мен өзгерістердің бекітілуін және күнінің көрсетілуін;

4) алдыңғы СОР тіркелген құжаттарды;

5) атап айтқанда, төмендегі қызмет түрлері үшін СОР болуын:

6) алу; түпнұсқалығын, тазалығын, құрамы мен тұрақтылығын анықтау; таңбалануы ; қолданылуы; сынамаларды алу; пайдалану; зерттелетін заттарды/дәрілік заттарды және салыстыру үлгілерін/бақылау үлгілерін сақтау;

7) өлшегіш жабдықты, қоршаған ортаның жай-күйін бақылау бойынша компьютерлендірілген жүйелерді және жабдықтарды пайдалану, қызмет көрсету, тазалау, калибрлеу және валидациялау;

8) реактивтерді дайындау және зерттелетін заттарды (дәрілік заттарды) және салыстыру үлгілерін (бақылау үлгілерін) дозалау;

9) деректерді тіркеу, есептерді дайындау, құжаттар мен есептерді сақтау және шығарып алу;

10) сынақ жүйелері бар орын-жайларда қоршаған ортаның жай-күйін бақылау және дайындау;

11) түпнұсқалығын анықтау, сипаттау, орналастыру, көшіру, алу және сынақ жүйелерін қолдану;

12) зерттеу басталғанға дейін, зерттеу барысында және зерттеу соңында сынақ жүйелерін қолдану;

13) тест-жүйелерді утилизациялау;

14) тазартқыш заттарды және ауылшаруашылық зиянкестерін бақылауға арналған заттарды пайдалану;

15) сапаны қамтамасыз ету бағдарламасының шаралары

3-параграф. Зерттеу жүргізу инспекциясы

112. Мақсаты – жазбаша түрдегі зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының болуын және зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының және жүргізілуінің осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін тексеру.

Инспектор тексереді:

1) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасында зерттеу жетекшісінің қолын;

2) зерттеу хаттамасы, бағдарламасының кез келген өзгертулеріне зерттеу жетекшісінің қолы мен күні қойылуын;

3) зерттеу хаттамасы, бағдарламасының демеушімен келісу күнінің тіркелуін (тиісті жағдайларда);

4) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына және СОР-ға өлшемдердің, бақылаулардың және нәтижелердің сәйкес келуін;

5) осы өлшемдердің, бақылаулардың және нәтижелердің қорытындыларының толық , уақтылы, дәл, және нақты тіркелуін, қол қою (немесе аты-жөні) және күнін көрсету;

6) компьютерлерде сақталатын деректерді қоса, бастапқы деректердегі өзгерістер өзгеру себебін және өзгертуге жауапты тұлғаны және мұндай өзгеріс енгізілген күнін қоса, құжаттарға түсініксіздік енгізген жоқ;

7) компьютермен құрылған немесе сақталған деректердің сәйкестендірілуін, осы деректерді өкілетті емес өзгерістерден немесе жоғалудан қорғау жөніндегі тиісті рәсімдердің болуын;

8) зерттеуде пайдаланылған компьютерлендірілген жүйелердің сенімділігі, нақтылығы және валидациясын;

9) бастапқы деректерде тіркелген күтпеген жағдайларды зерттеу және бағалауды;

10) зерттеу есептеріндегі (аралық және қорытынды) нәтижелердің толықтығы және келісілуі және бастапқы деректердің дұрыс көрінуі.

113. Зерттеу нәтижелері туралы есеп беру инспекциясы. Мақсаты – қорытынды есептердің Стандарттың принциптеріне сәйкестігін анықтау.

Қорытынды есепті зерттеген кезде инспектор тексереді:

1) зерттеу валидациясына жауаптылықты растау үшін зерттеу жетекшісінің қолы мен күнін және жүргізілген зерттеудің Стандарттың принциптеріне сәйкестігін;

2) егер қосымша салалардан есептер қоса берілген жағдайда басқа жетекші ғалымдардың қолы мен күнін;

3) сапаны қамтамасыз ету жөніндегі есепті енгізу, қолы мен күнін көрсету;

4) жауапты қызметкердің өзгерістер енгізуін;

5) барлық үлгілер, сынамалар мен бастапқы деректердің мұрағатта орналасуын.

114. Деректерді сақтау инспекциясы. Мақсаты – сынақ зертханасының тиісті құжаттары мен есептері, құжаттар мен материалдарды қауіпсіз сақтау бойынша сақтандыру шаралары бар-жоқтығын анықтау;

Инспектор тексереді:

1) мұрағатқа жауап беретін адамды бекіту;

2) зерттеу хаттамалары, жоспары, бағдарламаларын, бастапқы деректерді (тоқтап қалған клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді қоса), қорытынды есептерді, үлгілерді, сынамаларды және персоналды оқыту және білімі туралы құжаттарды сақтауға арналған құрылғылар;

3) сақталған деректерді шығарып алуға арналған рәсімдер;

4) тек өкілетті персонал үшін мұрағатқа кіруді шектеу, құжаттың бастапқы деректерге, слайдтарға және т.б. қолжетімділігі бар қызметкерде сақталуы;

5) мұрағатта жойылған және қалпына келтірілген материалдар тізбесі;

6) қажетті уақыт кезеңі бойына құжаттар мен материалдарды сақтау, жоғалып қалудан немесе өрттен, қоршаған ортаның жағымсыз әсерінен және т.б. қорғау.

115. Сынақ зертханаларының инспекциялары, атап айтқанда, әдетте зерттеулер аудитін қамтиды (ағымдағы және аяқталған). Зерттеулердің спецификалық аудитін жүргізу көп ретте реттеуші органның талабы болып табылады және сынақ

зертханаларының инспекциясына байланыссыз жүргізілуі мүмкін. Аудит жүргізуге болатын зерттеулердің әртүрлілігіне байланысты тек жалпы нұсқаулық қолданылады. Зерттеулер аудитіне қатысатын инспекторлар және басқа да тұлғалар зерттеу сипаты мен масштабы туралы өз пікірлерін білдіруі тиіс. Аудиттің мақсаты қорытынды есепті СОР-ға, бастапқы деректерге және басқа да сақталған материалдармен сәйкес келетін зерттеу хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен салыстыру арқылы зерттеуді қалпына келтіру.

116. Зерттеу аудитін жүргізген кезде инспектор:

1) таңдап алынған, зерттеу жүргізуге жұмылдырылған персоналдың, мысалы, зерттеу жетекшісінің және жетекші ғалымдардың тегін, жұмыс сипаттамасын және қысқаша оқу мазмұнын және тәжірибесін тексереді;

2) зерттеу жүргізу үшін белгілі бір салаларда оқытылған персоналдың санының жеткілікті болуын тексереді;

3) зерттеуде пайдаланылатын арнайы жабдықтар немесе жеке құралдарды меңгеруі, мұндай жабдықтарды калибрлеу, пайдалану және қызмет көрсету туралы құжаттарды тексереді;

4) сыналатын заттың (дәрілік заттың) тұрақтылығына қатысты құжаттарды, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгілерінің/бақылау үлгілерінің және т.б. талдау нәтижелерін зерттейді;

5) зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында немесе есепте көрсетілген өз міндеттерін орындау үшін бұл тұлғалардың уақыты жеткілікті болғанын растау мақсатында зерттеуге қатысушы таңдап алынған персонал арасында міндеттерді бөлу, сұхбат алу арқылы мүмкіндігінше анықтауға тырысады;

6) зерттеудің ажырамас бөлігі болып табылатын немесе бақылау рәсімдеріне қатысты барлық құжаттардың көшірмесін алады, оған:

7) зерттеу хаттамасы/жоспары/бағдарламасы;

8) зерттеу жүргізген сәтте пайдаланылатын СОР;

9) есеп журналдары, зертханалық журналдар, құжаттар, жұмыс кестелері, компьютерде сақталған деректердің қағазға шығарылған нұсқалары және т.б.; тиісті жағдайларда тексеру есептері;

10) қорытынды есеп кіреді.

11) егер зерттеулерде жануарлар (яғни кеміргіштер және басқа да сүтқоректілер) пайдаланылса, инспекторлар олардың аутопсияға дейін сынақ зертханасына келу сәтінен бастап жекелеген жануарлардың белгілі бір санын тіркейді. Инспекторлар: жануарлардың дене салмағы, ас су ішу, препараттарды дозалау және енгізу және т.б.; клиникалық бақылаулар және аутопсия нәтижелері; клиникалық химия; патологияға назар аударуы тиіс.

117. Сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеу аудиті аяқталғаннан кейін инспектор қорытынды конференцияда сынақ зертханасының өкілдерімен нәтижелерді

талқылауға дайындайды және қорытынды есепті (жүргізілген инспекция туралы есепті) дайындайды.

118. Ірі сынақ зертханасының инспекциясы кезінде осы сынақ зертханасында жүргізілген зерттеулердің дұрыстығына айтарлықтай әсер етпейтін Стандарт принциптерінің талаптарынан елеусіз ауытқуы анықталуы мүмкін. Мұндай жағдайларда инспектор есепте сынақ зертханасының Стандартқа сәйкес, өкілетті орган белгілеген өлшемшарттарға сай жұмыс істейтінін көрсеткені дұрыс. Дегенмен, сәйкессіздіктер немесе қателіктердің кейбір тұстары оларды жоюға қатысты тиісті шаралар қабылдау туралы басшылық тарапынан кепілдіктер алу үшін, сынақ зертханасының басшылығына ұсынылады. Инспектордың белгілі бір уақыт аралығынан кейін сынақ зертханасына барып, тиісті шаралар қабылданғанын тексеруге құқығы бар.

119. Егер сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеулер аудиті барысында инспектордың ойынша зерттеудің дұрыстығына немесе сынақ зертханасында жүргізілген басқа зерттеулерге әсер етуі мүмкін Стандарт принциптерінен елеулі ауытқулар анықталса, инспектор бұл туралы өкілетті органға хабарлайды. Жағдайға байланысты осы орган және (немесе) реттеуші орган қабылдаған шаралар сәйкессіздіктің сипаты мен көлеміне, сондай-ақ осы қағидаларды орындау бағдарламасындағы заңды және (немесе) әкімшілік ережелеріне байланысты болады.

120. Егер зерттеу аудиті реттеуші органның сұранымы бойынша жүргізілсе, нәтижелері туралы толық есепті дайындау қажет және оны тиісті өкілетті орган арқылы реттеуші органға жіберу керек.

9-тарау. Арбитраждық рәсімдер

121. Инспекторлар мен сынақ зертханасының басшылығы арасындағы мәселелер мен пікір қайшылықтары сынақ зертханасының инспекциясы немесе зерттеу аудиті барысында шешіледі. Сынақ зертханасы Стандартқа сәйкестікке және (немесе) өкілетті органның Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес қабылдауды ұсынатын әрекеттерге қатысты сынақ зертханасы инспекциясының немесе зерттеулер аудитінің нәтижелеріне қарсы наразылық білдіре алады.

10-тарау. Сапаны қамтамасыз ету

122. Сынақ зертханасының басшылығы сынақ зертханасы жұмысының жалпы Стандартқа сәйкес келуін қамтамасыз етуге түпкілікті жауап береді. Басшылық оның орташа тобын бақылау жөніндегі жұмыстың белгіленген түрлерін өкілеттік ете алады, бірақ жалпы жауапкершілік сақталады. СҚ функцияларын орындауға қажетті персоналды қоса, білікті және тәжірибелі персоналдың қажетті санын іріктеу және тағайындау басшылықтың ажырамас бөлігі болып табылады.

123. Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді орындауға жетекшінің ерекше жауапкершілігі нақты белгіленген. Жетекшінің міндетіне функцияларына СҚ тәуелсіз функциясын орындау үшін тиісті білікті персоналды тағайындау кіреді. Осы қағидалардың орындалуына байланысты СҚ функциясына өкілеттік ету СҚ бөлімінің тәуелсіз қызмет етуін бұзбайды және бақылау функциясын орындаудан бөлек зерттеу жүргізуге СҚҚ персоналын тартуға әкеп соқпайды. СҚ жауапты етіп тағайындалған тұлға басшылықтың әртүрлі деңгейіне, атап айтқанда жоғары деңгейлі сынақ зертханасының басшылығына тікелей қол жеткізе алады.

124. Сапа бөлімінің персоналы тиісті оқытудан өткен, өз функцияларын орындауға қажетті тәжірибесі бар. Персонал зерттеу рәсімдерімен, сынақ зертханаларында немесе оның мүддесі үшін пайдаланылатын стандарттармен және жүйелермен таныстырылған.

125. СҚ функцияларын орындау үшін тағайындалған адамдар бақыланатын қызмет түрлерінің негізгі принциптері туралы білулері тиіс. Олар, сонымен қатар, осы қағидалар туралы да нақты білулері қажет.

126. Арнайы білімі немесе тағы бір адамның қорытынды алу қажеттілігі болмаған жағдайда сарапшылық көмекке жүгіну ұсынылады. Басшылық СҚ бөлімі жұмысының барлық аспектілерін қамтитын құжатта жазылған оқыту бағдарламасымен қамтамасыз етеді. Қажет болғанда ішкі және сыртқы семинарлар мен курстар ұйымдастырылады. Қарым-қатынас жасау және келіспеушіліктерді шешу әдістерін оқыту ұсынылады. Оқыту тұрақты жүргізілуі тиіс және ауық-ауық тексеріп отыру қажет.

127. Сапа бөлімінің қызметкерлерін оқыту құжатпен бекітілуі тиіс, сондай-ақ оның құзыреттілігі бағалануы тиіс. Бұл құжаттар үнемі жаңартылып отыруы және сақталуы тиіс.

128. Басшылық СОР әзірленуіне, шығарылуына, таралуына және сақталуына жауап береді. СҚ бөлімінің персоналы әдетте СОР дайындауға қатысады; бірақ олардың анықтығын және осы қағидаларға сәйкестігін бағалау мақсатында СОР қолданар алдында тексергені дұрыс.

129. Басшылық СҚ бөлімінің қызметкеріне зерттеу басталар алдында зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына қол жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс, мына мақсатта:

1) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының осы қағидалардың принциптеріне сәйкестігін бақылау;

2) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын келісуді бағалау;

3) зерттеудің маңызды сатыларын анықтау;

4) зерттеуге қатысты бақылау бағдарламасын жоспарлау.

130. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасына өзгертулер енгізілгеннен кейін зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының көшірмесі зерттеуді бақылауды жеңілдету үшін СҚ бөліміне берілуі тиіс.

131. СҚ бағдарламалары инспекцияның төмендегі түрлеріне негізделген:

1) зерттеу инспекциялары: жүргізілу кестесі белгілі бір зерттеудің хронологиясына сәйкес құрылған және зерттеудің маңызды сатыларын анықтауды қамтитын инспекциялар.

2) сынақ зертханаларының инспекциялары: сынақ зертханаларындағы жалпы жабдықтар мен қызмет түрлерінің инспекциялары (тексеру) (монтаж, қосалқы қызметтер, компьютерлік жүйе, оқыту, қоршаған орта мониторингі, пайдалану, калибрлеу).

3) рәсімдер инспекциясы: белгілі бір зерттеулерге байланыссыз жүргізіледі. Қайталанатын сипаттағы рәсімдер немесе процестерді бақылау үшін орындалады және әдетте таңдау негізінде жүзеге асырылады. Бір процесс сынақ зертханасында өте жиі жүзеге асырылатын жағдайларда жүргізіледі, соның салдарынан жекелеген зерттеулердің инспекциясын жүргізу тиімсіз немесе мақсатқа сай емес деп есептеледі. Өте жиі жүзеге асырылатын нақты сатылар аясында жекелеген процестердің инспекциясы эксперименттік сатылар барысында жекелей тәртіпте тексерілмеген кейбір зерттеулердің пайда болуына әкелуі мүмкін.

132. СҚ жоспарлау және СҚ әдістері мен қызмет түрлерін негіздеу СҚ бөлімі өз жұмысын мұқият жоспарлайды. СҚ бөлімі персоналының жұмысы мен инспекциялар туралы есептерді жүргізуге, құжаттауға және дайындауға қатысты жоспарлау рәсімдері СОР-да сипатталады. Жоспарланған және ағымдағы зерттеулер есебін жүргізу қажет. СҚ бөлімі негізгі кестенің соңғы жаңартылған нұсқасына қол жеткізе алады. Мұндай есеп СҚ қызметінің түрлерін жоспарлау және сынақ зертханасында СҚ бағалау үшін қажет.

133. Инспекциялары мен аудиттері бар СҚ бағдарламасы ұйым мен басқармаға қатысты тексеруге жатады. Персонал да, басшылық та өз жұмысын орындау үшін таңдап алынған әдістерді іріктеуді негіздейді.

134. Өкілетті орган инспекцияланатын зерттеудің сатысын қоса, инспекциялардың түрі мен оларды жүргізу күні туралы ақпаратты сұрата алады. Дегенмен, әдетте СҚҚ инспекцияларын жүргізу туралы есептердің мазмұнын тиісті зертханалық практика қағидаларының орындалуын бақылау жөніндегі орган қарастырмайды, себебі бұл инспекция туралы есепті дайындауға СҚҚ кедергі келтіруі мүмкін. Өкілетті орган СҚ тиісінше қызмет етуін тексеру үшін инспекциялар туралы есептің мазмұнына рұқсат беруді мезгіл-мезгіл сұратуы мүмкін. Өкілетті орган жүргізілген зерттеулердегі кемшіліктерді белгілеу тәсілі сияқты есептерді пайдаланбауы тиіс.

135. Зерттеудің бастапқы деректерінің аудитін СҚ бөлімі әртүрлі тәсілмен жүргізуі мүмкін. СҚ бөлімі зерттеудің эксперименттік сатылары, процесс инспекциялары немесе қорытынды есептердің аудиті барысында құжаттарды тексеруге құқығы бар. Басшылық соларға қатысты осы қағидаларға сәйкестік жарияланған барлық қорытынды

есептерді СҚ бөлімі тексеруін қамтамасыз етуі тиіс. Мұндай аудит барлық бастапқы деректер жиналғанда және ешқандай өзгерістер енгізу жоспарланбағанда есеп жобасын дайындаудың қорытынды сатысында жүргізіледі.

136. Қорытынды есеп аудитінің мақсаты:

1) зерттеу зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және СОР сәйкес жүргізілгенін;

2) зерттеудің нақты және есепте толық көрсетілуін;

3) есепте Стандарт қажет ететін барлық элементтер бар екенін;

4) есептің бірізділікпен және ішкі қарама-қайшылықсыз сипатталатынын;

5) бастапқы деректердің толық және осы қағидалардың талаптарына сәйкес жиналғанын анықтау болып табылады.

137. СҚҚ персоналы аудитті қайта құрылымдау мүмкіндігін иелену үшін аудит туралы барынша егжей-тегжейлі қорытынды есеп жасауды ұсынуға болады. Соларға сәйкес СҚ бөлімі зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында және аудит сатысы барысындағы есепте барлық толықтырулар мен өзгертулерді біле алатын рәсімдер белгіленеді.

138. Қорытындыға қол қояр алдында СҚ бөлімі СҚ аудиті кезінде қозғалған барлық келелі мәселелердің қорытынды есепте тиісінше қаралғанын және қосымша аудитті қажет ететін өзгерістердің ешқайсысы есепке кіргізілмеуін бақылап отырады.

139. Аяқталған қорытынды есептің кез келген түзетулері немесе толықтырулары СҚҚ тарапынан аудит нысаны болуы тиіс, содан кейін қайта қаралған немесе қосымша СҚҚ қорытындысын беру қажет болады.

140. Сапаны қамтамасыз ету туралы қол қойылған қорытынды инспекциялар түрі мен олардың жүргізілген күні, инспекция нәтижелерінің басшылыққа, зерттеу жетекшісіне, кейбір жағдайда жетекші зерттеушіге хабарланған күні көрсетілген қорытынды есепке енгізіледі. Басшылықтың функцияларын СҚ бөлімі берген қорытынды зерттеу жетекшісінің Стандартты орындау жөніндегі өтінішімен келісілгеніне және зерттеу туралы берілген қорытынды есепке сәйкес келетініне кепілдік беретін рәсімдерді жүргізу кіреді.

141. СҚ қорытындысының форматы есептің құрылымына сәйкес келеді. Қорытындыда келесі ақпарат бар: зерттеудің толық атауы, СҚ бақылауының тиісті түрлерінің күні мен сатылары. Жеке зерттеулердің инспекциялары сапаны қамтамасыз ету жоспарлы бағдарламасының бөлігі болып табылмайтын жағдайда, мысалы, әр зерттеудің қайталанатын инспекциялары тиімсіз немесе жарамсыз болған қысқа мерзімдік зерттеулер жағдайында бақылаушы инспекцияларды егжей-тегжейлі сипаттайтын қорытындының болуы міндетті.

142. СҚҚ қорытындысы зерттеу жетекшісінің Стандартқа сәйкестігі туралы өтініші расталған жағдайда ғана аяқталуы тиістігі ұсынылады. СҚҚ қорытындысы қорытынды есепте бастапқы деректер көрсетілетін фактіні де растайды. Зерттеу жетекшісі

қорытынды есепте Стандартқа сәйкес келмейтін зерттеу салалары бөліп шығарылғанын қамтамасыз етуге жауап береді.

143. Стандартқа сәйкес келу клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді мақұлдау үшін нормативтік талап болып табылады. Кейбір сынақ зертханалары өкілетті органға ұсынуға арналған және арналмаған бір зерттеу алаңында жүргізеді. Егер өкілетті органға ұсынуға арналмаған зерттеулер стандартқа сәйкес жүргізілсе, бұл әдетте нормативтік талаптармен реттелетін зерттеулердің Стандартқа сәйкестікке жағымсыз әсер етеді.

144. СҚ бөлімі жүргізетін зерттеулер тізімінде жұмыс жүктемесіне, сынақ зертханаларының жарамдылығына және сынақ жүргізу процесінде ықтималды өзара әсер етуге тиісті баға беруге нормативтік талаптармен реттелетін, реттелмейтін зерттеулер де көрсетіледі. Бұл міндетті орындау үшін СҚҚ негізгі жоспар-кестенің өзекті данасы қолжетімді болады. Стандарт принциптерінің талаптарына сәйкес келмейтін басталып қойған зерттеудің Стандарт принциптеріне сәйкестігі туралы мәлімдеу тиімсіз болып табылады. Егер Стандарт принциптеріне сәйкес келетін ретінде белгіленген зерттеуді жүргізу Стандарт принциптеріне сәйкес келмейтін зерттеу ретінде жалғаса берсе, бұл нақты құжатталады.

145. Шағын сынақ зертханаларында басшылық үшін тек СҚ арналған персоналды ұстау тиімсіз болуы мүмкін. Басшылық СҚ үйлестіруге жауап беретін тұрақты немесе жартылай жұмыспен қамтылған кемінде бір қызметкерді тағайындайды. СҚ қызметкерлерінің жұмыс ұзақтығы тәжірибе жинақтау үшін және СҚ деректерінің қарама-қайшы емес интерпретациясын қамтамасыз ету үшін қажет. Стандартқа сай келетін зерттеулерге қатысатын персонал сынақ зертханасының басқа бөлімдерінде жүргізілетін клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерге қатысты СҚ функциясын орындай алады. Сынақ зертханасының штаттық персоналы болып табылмайтын қызметкер егер Стандартқа сәйкестік үшін талап етілетін қажетті тиімділік қамтамасыз етілсе, СҚ функциясын орындауы мүмкін.

146. Бұл ақпарат үйлестіруге жалпы жауапкершілікті нақты анықтау жағдайында көпорталықты зерттеулерге қосымша қолданылуы мүмкін.

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
1-қосымша

Стандартты қысқа мерзімдік зерттеулерде қолдану бойынша нұсқаулық

1. Жалпы ережелер:

1) осы Стандарт жалпы болып табылады және талдаудың қандай да бір нақты түріне немесе тестілеу тәртібіне қатысты емес. Стандарт қағидаттарының әрекеті

жағдайында қысқа мерзімдік зерттеулер нақты әдістер мен техникалық тәсілдердің қолданылуына негізделетін белгіленген нормаларды сақтау арқылы уәкілетті орган үшін жеке мәселе туғызады;

2) қысқа мерзімдік биологиялық зерттеулерге жедел уыттылықты зерттеу, жедел экоуыттылықты зерттеу және мутагенділікті зерттеудің бірқатары кіреді;

3) ұзақтығы шамалы, кеңінен пайдаланылатын әдістемелерді іске қосатын және оңай жаңғыртылатын нәтижелерді беретін, жиі қарапайым сандық немесе сөздік мағына беретін зерттеулер, талдаулар мен өлшемдер түрінде берілетін физика-химиялық зерттеулер болып саналады;

4) дәстүрлі физикалық-химиялық зерттеулерге химиялық қасиеттерін, балқу температурасын, бу серпімділігін, таралу коэффициентін, жарылғыштық қасиеттерін анықтау және тест өткізуге қатысты нұсқаулықтары бар, басқа да осыған ұқсас зерттеулер жатады.

2. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы:

1) сапаны қамтамасыз ету бағдарламасын құжатпен ресімдеу зерттеу инспекциясынан, сынақ зертханасынан немесе рәсімдерден алынған пайданы сипаттауды қамтиды;

2) зерттеулер инспекциясы әдетте эксперименттің негізгі фазасын анықтайтын бірінші қадамға тіркелу арқылы аталған зерттеудің хронологиясына сәйкес жоспарланады;

3) сынақ алаңдарының инспекциялары нақты зерттеулерге сүйенбейді, олар өндірістік орын-жайлар мен коммуникацияларды, сондай-ақ сынақ зертханасы шегінде операцияларды (оның ішінде жабдықтар, қосымша қызметтер, компьютерлік жүйе, арнайы дайындық, экологиялық мониторинг, техникалық қызмет көрсету, калибрлеу және т.б.) қамтиды;

4) процестер инспекциясы да нақты зерттеулерге байланыссыз жүргізіледі. Оларды циклдік сипаттағы операциялар мониторингі және технологиялық процестер мақсатында орындайды және әдетте ерікті тәртіпте жүргізеді. Егер қандай да бір операция сынақ зертханасы аясында өте жиі қайталанса, осы инспекциялар қолданылады, осыған байланысты зерттеуге бағытталған бақылауды жүргізу тиімсіз немесе пайдасыз болып саналады. Қайталану жиілігі өте жоғары фазаларды қамтитын технологияларға бағытталған тексерулерді ұйымдастырған кезде кейбір зерттеулердің эмпириялық сатылары бөлек қайталанбауы мүмкін.

3. Сапаны қамтамасыз ету бойынша персоналдың функциялары:

1) СҚҚ зерттеуінің эмпириялық фазасы барысында белгілі бір стандартты қысқа мерзімдік зерттеулердің көп қайталануына және типтік сипатына байланысты әр зерттеуді жеке-жеке инспекциялаудың қажеті жоқ. Бұл жағдайларда технологияға бағытталған бақылау бағдарламасы зерттеулердің барлық түрін қамти алады. Сапаны қамтамасыз ету СОР-да осы зертханада жүргізілген эксперименттердің сандығын,

қайталанатындығын және/немесе күрделілігін назарға ала отырып, осындай инспекциялардың кезеңділігін айтуға болады. Инспекциялар жиілігі тиісті сапаны қамтамасыз ету СОР-да анықталады және тек қана СОР осы тектес барлық процестерді бақылаудың ұдайылылығына кепілдік береді;

2) егер зерттеуге жекелей бағытталған инспекциялар болмаса, онда сапаны қамтамасыз ету есебінде қашан және қандай инспекциялар (мысалы, рәсімдер инспекциясы) жүргізілгені анық сипатталады. Сапаны қамтамасыз ету туралы баяндау хаты қорытынды есептің аудиті туралы куәландырады.

4. Биологиялық in vitro (ин витро) зерттеулері үшін стандарттау нысанасы бірінші кезекте сынақ жүйесінің жұқпалануы болып табылады. Сынақ зертханасы материалдық базаны және рәсімдерді белгілеуі тиіс, солар арқылы мұндай ықтималды ластанудың алдын алуға және (немесе) бақылауға болады.

5. Тиісті жағдайларда калибрлеу Қазақстан Республикасы заңнамасымен сәйкес фундаменттік физикалық шамалармен өлшемдер байланысын қамтамасыз етеді. Жабдықты сандық анықтаудың ұзақ сақталатын дәлдігін тексеру үшін мезгіл-мезгіл тексеріп отыру қажет. Калибрлегіш стандарттарды салыстыру нысандары деп есептеу керек, бірақ сақтауға қалдыру міндетті емес.

6. Тест-жүйелер:

1) физикалық, химиялық – жоғарыда көрсетілгендей, СОР-ға сәйкес физикалық, химиялық зерттеулерде қолданылатын жабдықты мезгіл-мезгіл тексеру, тазалау, жөндеу және калибрлеу керек;

2) биологиялық:

1) in vitro тест жүйелері үшін сериялардың өсуін, тіршілік ету қабілеттілігін және жұқтырылмағанын құжатпен растау үшін есептілік жүргізу талап етіледі. In vitro зерттеулері үшін түпнұсқалығы анықталуы және шығу тегі бекітілуі, қосалқы штаммдар мен тест-жүйелерге қызмет ету режимі анықталуы маңызды;

2) бірінші кезекте in vitro зерттеулеріне арналған тест жүйесінің сипаттамасынанықтау. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында сипатталған және жұқпаланудан ада тестілеу жүйесі пайдаланылуын қамтамасыз ету негізге алынады. Бұған, мысалы, генетикалық маркерлер, кариотиптер немесе микоплазмаға тестілерді мерзімдік талдау арқылы қол жеткізуге болады;

3) тест-жүйелерді оқшаулау. Қысқа мерзімдік биологиялық зерттеулер жағдайында жануарлардың және өсімдік тектес тестілік жүйелердің оқшауланuын талап етпеуге де болады. Сынақ зертханасының СОР-да денсаулық жағдайын бағалау принципін (мысалы, мекені мен жеткізуші туралы өткендегі ақпарат, бақылаулар, серологиялық талдау) және кейінгі әрекеттерді анықтау керек;

4) in vitro зерттеулеріндегі жұқпа жұқтыратын материалдарды бақылау. Талдау жүргізуге кедергі жасайтын субстанциялардың суға, зертханалық ыдысқа және басқа да зертханалық жабдыққа әсерін болдырмау қажет. Аталған міндетті орындау үшін

зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына бақылау топтарын кіргізу керек. Бұдан бөлек, бұл міндеттің жүзеге асырылуына жүйелерді мезгіл-мезгіл тестілеп отыру да көмектесе алады;

5) қоректік орталардың қасиеттерін сипаттау. Орталар типтері, компоненттер мен орта партияларының нөмірлері (яғни, антибиотиктер, сарысулар және т.б.) құжатпен расталады. СОР-да мұндай орталардың дайындалуын және қабылдануын қарастырады;

6) сынақ жүйесін пайдалану. Белгілі бір жағдайларда жануарлар организмін екінші қайтара пайдалануға немесе бір жануарға көптеген сыналатын нысандарды бір мезгілде тестіленуіне жол беріледі. Барлық осы жағдайларда жануар организмін алдыңғы пайдалану бойынша бүкіл өткендегі құжаттың міндетті түрде сақталуы қамтамасыз етіледі, ал қорытынды есепте оған сілтеме беріледі. Мұндай әдістер зерттелетін затты зерделеуге кедергі келтірмейтіні құжатпен куәландырылады.

7. Зерттелетін заттар (дәрілік заттар) және салыстыру үлгілері (бақылау үлгілері)

1) зерттелетін заттың (дәрілік заттың) және салыстыру үлгісінің (бақылау үлгісінің) әр сериясына қатысты спецификацияларын талапқа сай құру үшін деректер ұсынылады . Қазақстан Республикасында қабылдануына ықпал ету үшін қажетіне қарай бұл ақпаратты осы қағидаларға сәйкес құру ұсынылады. Егер сыналатын нысан әзірленудің бастапқы сатысында болса, сипаттамалардың талдамалық сипатталуын биологиялық зерттеулер жүргізгеннен кейін орындауға болады. Дегенмен, зерттеудің басталу күніне дейін зерттелетін заттың химиялық құрылымы туралы белгілі бір мәліметтерді алу керек;

2) қажетті жағдайларда зерттелетін және сілтемелік нысандардың сақтау жағдайында тұрақтылығын анықтау ұсынылады;

3) зерттелетін заттың байланыстырушы заттағы концентрациясын, тұрақтылығын және гомогенділігін сандық анықтауға қатысты Одаққа мүше мемлекеттердің міндетті талаптарында елеулі айырмашылықтар болған жағдайда, сондай-ақ егер әдетте тұрақты субстанцияны дайындау мен пайдалану арасындағы уақыт аралығы бірнеше минутты құраса, белгілі бір қысқа мерзімдік биологиялық тестілер үшін осы тектес талдауларды параллель орындау мүмкіндігі болмаған жағдайда тестіленетін бұйымның төзімділігін анықтаудың мақсатқа сай еместігін негіздеу қажет. Осы себептер бойынша зерттеу хаттамасында/жоспарында/бағдарламасында талдамалық талаптарды көрсету және мақұлдау, сондай-ақ оларды қорытынды есепте анық қарастыру өте маңызды.

4) оларды алу мақсатында жүргізілген физика-химиялық зерттеулер жағдайында осы Стандарттың 3-тараудың 6-параграфының 41-тармағының 4) және 5) тармақшаларына қатыстыжататын деректер болмауы мүмкін.

8. Сынақ зертханасы басшылығының функцияларына зертханаларда жүргізілген талдаулар үшін СОР құрылуын бақылау кіреді.

9. Зерттеулер жүргізу

1) егер нақты қысқа мерзімдік зерттеу немесе осы тектес зерттеулер сериясы сынақ зертханасы аясында ұдайы жүргізіліп отырса, қатысуы міндетті негізгі ақпараттың көп бөлігін алатын бір жалпы зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын құру мақсатқа сай болмауы мүмкін. Оларды сынақ зертханасының басшылығы және осы тектес зерттеуге, сондай-ақ СҚҚ жауап беретін зерттеу жетекшісі (-лері) алдын ала мақұлдайды;

2) мұндай хаттамаларға, жоспарларға, бағдарламаларға экспериментпен байланысты (тестіленетін нысан бойынша егжей-тегжейлі деректер, эмпириялық басталу күні) қосымшаларды күні көрсетілген, зерттеудің өкілетті жетекшісінің қол қоюын ғана қажет ететін қосымша құжат түрінде беру керек. Бұл біріктірілген құжат – зерттеудің жалпы хаттамасы, жоспары, бағдарламасы және зерттеумен байланысты қосымша зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы болып табылады. Мұндай толықтыруларды сынақ зертханасының басшылығына және сапаны қамтамасыз ету жөніндегі персоналға кешіктірмей беру маңызды.

10. Зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны:

1) жалпы зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының мазмұны және олармен байланысты қосымшалар осы Стандарттың 4-тараудың 2-параграфында және 5-тараудың 2-параграфында сипатталған келесі айқындалулармен сәйкес келуі тиіс;

2) егер ол дизайн сипаттамасында болса, зерттеудің сипаты мен мақсаты туралы ақпарат міндетті емес.

3) осы Стандарттың 4-тараудың 2-параграфының 59-тармағының 1) -4) тармақшалары сұрақтары физика-химиялық эксперименттер кезінде болмауы мүмкін.

4) осы Стандарттың 4-тараудың 2-параграфының 59-тармағының 5) тармақшысы бойынша мәліметтерді жалпы қысқаша, қорытынды түрде немесе тиісті СОР-ға немесе тестілеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес сілтемемен беруге болады.

11. Егер жалпы зерттеу хаттамалары, жоспарлары, бағдарламаларын пайдалану арқылы қысқа мерзімдік эксперименттер жүзеге асырылса, көп бөлігінде осы тектес есептерге қажетті жалпы ақпарат бар "стандартталған қорытынды есептер" құру да мақсатқа сай болмауы мүмкін. Оларды сынақ зертханасының басшылығы, сондай-ақ осы тектес зерттеулерді жүргізуге жауапты зерттеу жетекшісі (-лері) алдын ала бекітеді . Онда зерттеуге байланысты күні көрсетілген, зерттеу жетекшісінің қол қоюын ғана қажет ететін қосымша акті ретінде мұндай баянаттарға (яғни зерттелетін нысан туралы егжей-тегжейлі мәліметімен және алынған сандық нәтижелерімен) кеңейтулер берілуі мүмкін. Егер зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы өзгеретін болса немесе оған зерттеу жүргізгенге дейін немесе кейін түзетулер енгізілетін болса, "шаблондық қорытынды есепті" пайдалануға жол берілмейді, тек тиісті толықтырулар "шаблондық қорытынды есепке" енгізіледі.

Қорытынды есептің мазмұны

1) толық қорытынды есептің құрамы (яғни "стандартты қорытынды есептің" және қосымшаны зерттеумен байланысты) төменде көрсетілген 5-тараудың 2-тармағында сипатталған талаптармен, ықтималды шегерілумен келісілуі тиіс:

2) егер зерттеу осы деректерді белгілеу үшін жүргізілсе, тазалығын, тұрақтылығын және біртектілігін қоса, зерттелетін заттың (дәрілік заттың) параметрлерін анықтау өзекті болмай қалуы мүмкін.

3) қажет болғанда рәсімдер аудитін жүргізуді көрсету талап етіледі. Сапаны қамтамасыз ету жөніндегі қорытындыда қорытынды есепке аудит жүргізілгенін анық көрсету қажет.

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
2-қосымша

In vitro (ин витро) зерттеулері үшін Стандарт қолдану бойынша нұсқау

Функциялар

1. сынақ зертханасы басшылығы функцияларының ауқымды бөлігі жалпы сипатта болады және in vitro және in vivo зерттеулері үшін тең дәрежеде қолданылады. Зерттеуді қазіргі заманға және талапқа сай жүргізетін білікті персоналмен және тиісті құрал-жабдық және аппаратурамен қамтамасыз ету бойынша сынақ зертханасының басшылығына қойылатын талаптар. сынақ зертханасының басшылығы персоналдың өздері орындаған қызметті анық түсінетініне кепілдік бере алады. In vitro зерттеулері үшін бұл асептикалық емшараларды және биологиялық қауіпті материалдармен жұмыс істеуді арнайы оқып-үйренуге тура келуі мүмкін. In vitro зерттеулері үшін арнаулы аймақтардың болуы және сынақ жүйесінің ластануын болдырмау шараларын орындау талап етілуі мүмкін. Кейбір in vitro зерттеулері үшін патенттелген материалдарды немесе зерттеу жүргізуге арналған жинақтарды пайдалану қажет болуы мүмкін. Осы Стандартқа сәйкес келетін зерттеулерде пайдаланылатын материалдар тиісті сапа жүйесін пайдаланумен, осылайша, олардың сәйкестігі туралы негізгі жауапкершілікті дайындаушыға немесе жеткізушіге жүктей отырып, сәйкестік тұрғысынан өндіріліп, тестіден өткізілсе де, сынақ зертханасы басшылығының міндеті - бұл шарттардың жеткізушілердің қызметін, әдістемелерін және саясаттарын бағалау арқылы тиісті үлгіде орындалғанын растау;

2) зерттеу жетекшісінің жалпы функциалары зерттеу түріне байланысты емес, ал Стандартта атап көрсетілген функциялары in vitro зерттеулеріне де қолданылады. Зерттеу жетекшісі зерттеуді бақылауды қамтамасыз етуде орталық және бірегей тұлға болып қала береді және зерттеудің жалпы жүргізілуіне және зерттеу туралы есепті құрастыруға жауапты болады;

3) in vitro зерттеулерінде зерттеу жетекшісі тест-жүйелердің негіздемесі мен сипаттамасының құжат жүзінде ресімделуіне, яғни in vitro зерттеулерінде жүзеге

асыруға өте күрделі болуы мүмкін қызметтерге ерекше назар аударады. Мысалы, организмдердің белгілі бір түрлерінің пайдаланылуын оларды зерттеушіні қызықтыратын әсерлерді бағалау үшін қолайлы модель ететін сипаттамаларды құжаттаумен негіздеуге болады. Белгілі бір жануардың сипаттамасын жануардың түрі, штаммы, қосалқы штаммы, жеткізілу көзі, дене салмағы ауқымының нөмірі, жынысы мен жасы көрсетілетін қарапайым құжат құрастыру арқылы беруге болады;

4) тест-жүйені таңдауды негіздеу үшін зерттеу жетекшісінен зерттеу әдісінің ресми бекітілгені немесе ресми бекітілген эталонды зерттеу әдісімен құрылымдық, функционалдық және (немесе) механикалық тұрғыдан ұқсас екені туралы құжатты рәсімдейді. Ресми бекітілген эталонды зерттеу әдісімен құрылымдық, функционалдық және (немесе) механикалық тұрғыдан ұқсас болып табылатын жаңа зерттеу әдістерін пайдаланар алдында зерттеу жетекшісі жаңа зерттеу әдісінің тиісті салыстыру үлгісі (бақылау үлгісінің) көмегімен бағалауда салыстырмалы тиімділігінің бар екені туралы расталған құжат ұсынады.

5) in vitro жүйелерінің сипаттамаларын құжат түрінде рәсімдеу қиын міндет. Алайда зерттеу жетекшісі жеткізушінің көмегімен кейбір тест-жүйелерін (жасушалар желісі, жасы, тасымалдануы, шығу тегі) сипаттамасын құжаттауға, сондай-ақ қажет болғанда оң, теріс бақылау нысандарын, өңделмеген бақылау нысандарын және (немесе) реактив бақылау нысандарын қоса, тиісті салыстыру үлгілерін (бақылау үлгісінің) көмегімен құжат түрінде белгілеп, сынақ жүйесін сипаттауға мүмкіндігі бар. Ерекше жағдайларда патенттелген материалдарды немесе in vitro сынақтарын өткізуге арналған жинақтарды пайдалану қарастырылады. Мұндай материалдардың немесе сынақ жиынтықтарының тиімділігіне жеткізуші, өндіруші немесе патент иесі кепілдік береді, ал сынақ зертханасының басшылығы жеткізушінің, жоғарыда көрсетілгендей, мысалы, сатушының қызметін, әдістемесін және саясатын тексере отырып, сапа өлшемшарттарына сәйкес болуына жауапты, аталған материалдардың немесе жинақтар сипаттамаларының зерттеу жүргізу талаптарына іс жүзінде жауап беретінін және сынақ жүргізуге арналған жинақтардың тиісінше валидацияланғанын және көзделген қолдану мақсатына сай келетінін растауға зерттеу жетекшісі ғана жауапты. Бұл материалдардың немесе сынақ жиынтықтарының сапасы мен сенімділігі зерттеу нәтижелерінің сапасы мен сенімділігіне тікелей әсер ететіндіктен, зерттеу жетекшісінің жеткізуші ұсынған сапаны бақылау құжатының толықтығы мен тиімділігін мұқият зерттеп, сыни тұрғыдан бағалайды. Зерттеу жетекшісі, дайындаушы пайдаланған сапа жүйесінің сәйкестігін бағалайды және сынақ жүйесінің пайдалануға жарамдылығын бағалауға қажетті барлық құжаттары қолында болады.

2. Персонал қолданылатын жерлердегі асептикалық жағдайларға қойылатын талаптарды мұқият қадағалайды және in vitro зерттеулерін жүргізу кезінде сынақ жүйесінің патогенді ластануын болдырмау үшін тиісті рәсімдерді орындайды. Сонымен қатар, персонал сынақ жүйелері арасында айқаспалы ластануды болдырмау үшін тиісті

практикаларды қолданады және зерттеу тазалығын қамтамасыз етеді. Зерттеу персоналы сынақ жүйелерін оқшаулауға және биологиялық қауіпті материалдарды қолданумен байланысты зерттеулерге қойылатын талаптарды меңгереді және қатаң түрде ұстанады. In vitro зерттеулері кезінде қауіпті химиялық заттарды пайдаланудан болатын қауіптерді азайту үшін тиісті сақтандыру шараларын қолдану керек.

3. Жалпы, СҚ-мен байланысты қызмет in vitro және in vivo зерттеулері үшін елеусіз ерекшеленеді. In vitro зерттеулері кейбір жағдайларда қысқа мерзімдік зерттеулер ретінде жіктеледі; мұндай жағдайларда осы Стандартқа 1 қосымша талаптары қолданылады. Стандартта, ең алдымен, зерттеудің қатер шегіндегі фазаларын СҚҚ инспекциялауын талап етеді, сондықтан in vitro зерттеулерінде осындай зерттеулердің қатер шегіндегі фазаларының (және қатер шегіндегі аспектілердің) қандай екенінен СҚҚ жақсы хабар болуы маңызды. Сондықтан зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеушілер және зерттеуші персонал тиісті салаларда сапаны қамтамасыз ету қызметімен инспекциялар жүргізу нұсқаулығын бірлесіп әзірлейді. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы in vitro зерттеулерінің арнайы аспектілеріне де қатысты болғандықтан, СҚҚ қызметкерлеріне білім беру және оқытып-үйрету in vitro зерттеулерінің арнайы салаларында өзекті проблемаларды тану қабілетін қалыптастыруға нақты бағытталады.

4. Инспекциялауға жатқызылатын арнайы салалар олармен шектелмей мына рәсімдер мен шараларды қамтиды:

1) сынақ жүйесінің тиімділігі үшін қатер шегіндегі болып табылатын жасушалық және тіндік өсірінді орталары компоненттерінің және сынақ жүйесінің тиімділігіне олардың әсер етуіне қатысты басқа материалдардың партияларына (мысалы, бұзаудың фетальді сарысуы) мониторинг жүргізу;

2) жасушалардың, тіндердің және басқа индикаторлық материалдардың функционалдық және/немесе морфологиялық статусына (және бүтіндігіне) баға беру және қамтамасыз ету;

3) бөгде жасушалармен, микоплазмамен және басқа да патогендермен немесе басқа кездейсоқ агенттермен әлеуетті ластану мониторингі;

4) зерттелетін элементтер мен тест-жүйелердің ластану көздерін төмендету және жабдықтар мен аппаратураларды тазалау және зарарсыздандыру;

5) мамандандырылған жабдықты тиісінше пайдалануды және қызмет көрсетуін қамтамасыз ету;

6) жасушалар мен тіндердің тиісінше криоконсервациялануын және қалпына келтірілуін қамтамасыз ету;

7) мұздатып қатырылған күйде сақтағаннан кейін материалдарды шығарып алу үшін тиісті жағдайлар жасау;

8) Жасушалық және тіндік өсірінділер үшін пайдаланылатын материалдар мен жеткізілімдердің стерильділігін қамтамасыз ету;

9) Түрлі зерттеулер мен сынақ жүйелері арасында тиісті бөлуді ұстап тұру;

5. Осы Стандарт сынақ зертханаларының оларда орындалатын зерттеулерге қойылатын талаптарға сәйкес келуін және әр зерттеудің тиісінше және кедергісіз орындалуын қамтамасыз ету үшін түрлі қызмет түрлері арасында тиісінше бөлуді ұстап тұру керектігін белгілейді. In vitro зерттеулері үшін әдетте шектеулі жұмыс кеңістігі талап етіледі және басқа зерттеулерді жүргізуді жоққа шығаратын арнайы үй-жайлар талап етілмейді, бір мезгілде бір ғана физикалық ортада жүргізілетін in vitro зерттеулерінің тиісінше бөлінуін қамтамасыз ету үшін шара қолдану керек.

6. Тест-жүйелердің жабдықталуы

1) тест-жүйелерді оқшаулау үшін қолда тест-жүйелердің ластану мүмкіндігін төмендететін үй-жайлар немесе аумақтар болуы қажет;

2) жеткілікті түрде бөліне алатын жағдайда (тиісті идентификаторлар, зерттеулерді айыру үшін белгілер немесе бөліп орналастыру), сондай-ақ бірге инкубациялаған кезде ластануды басқа зерттеулерге енгізу үшін бір де бір зерттелетін элемент жеткілікті түрде ұшатын болып табылмайтын жағдайда түрлі зерттеулерге жататын жасушалар немесе тіндерді бір ғана инкубаторда инкубациялау;

3) зерттеулердің қатер шегіндегі фазаларын бөлу кеңістіктік ғана емес уақытша қатынаста да мүмкін болады. Жасушалық немесе тіндік өсірінділермен манипуляция, мысалы, қосалқы өсіру шаралары, зерттелетін элементі қосу және т.б. әдетте стерильділігін қамтамасыз ету және сынақ жүйелерін, сондай-ақ зерттеу қызметкерлері мен қоршаған ортаны қорғау үшін тігінен ламинарлық ауа ағынымен кабинеттерде орындалады. Мұндай жағдайларда зерттеулер арасында айқаспалы ластануды болдырмау үшін тиісінше бөлуді егер қажет болса, түрлі қызмет түрлерінде пайдаланылатын тиісті зертханалық жабдықтар мен кабинеттің жұмыс беткейлерін мұқият тазалау және зарарсыздандыру, стерилизациялау арқылы жеке зерттеулерде пайдаланылатын сынақ тест-жүйелерімен бірізді манипуляциялар жасау арқылы қамтамасыз етуге болады;

4) бөлек бөлме немесе тест-жүйелердің ұзақ мерзімдік сақталуын қамтамасыз ететін арнайы жабдығы бар аумақ болады. Жабдық, соның ішінде сақтауға арналған контейнерлер ұзақ уақыт бойы тест-жүйелердің бүтіндігін сақтау үшін тиісті жағдайды қамтамасыз етеді.

7. Стерильділік in vitro зерттеулерінде маңызды фактор болып табылады. Зерттелетін және эталонды заттарды байланыстырушы заттар бар араластыру және дайындау үшін пайдаланылатын орын-жайлар немесе аумақтарды асептикалық жағдайларда жұмыс істеуге болатындай жағдайда қамтамасыз ету керек және сонымен тестіленетін және стандартты нысандарды (үлгілерді) дайындау барысында олардың ластану мүмкіндігін төмендету арқылы сынақ жүйесін және зерттеуді қорғауды қамтамасыз ету керек.

8. Жеке in vitro зерттеулерінің бүтіндігі және сенімділігі үшін белгілі бір жабдық үшін тиісті жағдайлар қамтамасыз етіледі (ұдайы техникалық қызмет көрсету, микротаразылар, микротамшуырлар, тігінен ламинарлық ауа ағыны бар кабинеттерді немесе инкубаторлар). Арнайы жабдық үшін тұрақты бақылауды немесе дабыл құрылғыларын орнатумен қатар шектік шамаларды ретке келтіруді қажет ететін қатер шегіндегі параметрлерді анықтау керек.

9. Осы Стандарттың таңбалануы мен жарамдылық мерзіміне қатысты реагенттерге қойылатын талаптары тең дәрежеде in vitro зерттеулері үшін пайдаланылатын реагенттерге де қолданылады.

10. In vitro сынақ жүйелері – бұл, негізінен, биологиялық жүйелер, дегенмен әдеттегі in vivo зерттеулерге ұқсас ең соңғы әзірленімдердің кейбірінде (мысалы, токсикогеномикаға арналдған гендер жиынтығы) физико-химиялық тест-жүйелердің кейбір белгілері болуы мүмкін, ал басқасы, мысалы, токсикометабономика, көп жағынан талдамалық әдістемеге негізделуі мүмкін. Патенттелген сынақ жиынтықтарын қоса, сынақ жиынтықтары да сынақ жүйелері ретінде саналуы керек.

11. Кез келген басқа тест-жүйелердегі сияқты сақтаған кезде және зерттеу жүргізу барысында сынақ жүйесінің сапасы мен бүтіндігін қамтамасыз ету үшін тиісті жағдайларды анықтау, қолдау және мониторинг жүргізу қажет. Бұған жасушаларды қайта себу мөлшерін және популяцияның еселену уақытының көрсеткіштерін қоса, сынақ жүйесінің өмір сүру қабілетін және реактивтілігін демеу және мониторинг жүргізудің құжатпен рәсімделген анықтамасы жатады. Сонымен қатар, қоршаған орта шарттарын (мысалы, сақтауға арналған сұйық азотпен мұздатып қатыру жүйесінде сұйық азот деңгейі, температура, инкубаторлардағы ылғалдылық және CO2 концентрациясы және т.б.), сондай-ақ сапасы мен бүтіндігін сақтауға қажетті сынақ жүйесімен жасалған кез келген манипуляцияларды тіркеу керек (мысалы, антибиотиктермен немесе зеңге қарсы дәрілермен өңдеу, қосалқы өсіру, өздігінен болатын жағдайлар жиілігін қысқарту үшін іріктеп өсіру). Сынақ жүйесін сақтаған кезде қоршаған ортаның тиісті талаптарын сақтау басқа биологиялық жүйелерге қарағанда аталғандар үшін елеулі дәрежеде әсер етуі мүмкін болғандықтан, бұл тіркеу деректері аталғандардың сапасы мен сенімділігін демеу үшін ерекше маңызды болуы мүмкін.

12. Зерттеудің тіркеу деректерінде in vitro тест-жүйелерін жеткізушіден алынған құжаттаманы талдау және сақтау керек (мысалы, шығу тегі, жасы/ пассаждар саны, жасушалардың қосарлану уақыты және тест-жүйені сәйкестендіруге көмектесетін басқа да тиісті сипаттамалар). Өмірге қабілеттілігін, жарамдылығын (мысалы, жасушалар мен тіндердің функционалдық және (немесе) морфологиялық статусын, белгілі немесе болжамды микробтық немесе вирустық ластануына жүргізілетін сынақтар) және сынақ жүйесінің сезімталдығын бағалау үшін алдын ала анықталған өлемшарттарды пайдалану керек. Мұндай баға берулердің нәтижелері құжатпен рәсімделеді және

зерттеудің тіркеу жазбаларында болады. Егер бұлай баға беру мүмкін болмаса, мысалы, бастапқы жасушалар өсірінділерін немесе "қалпына келтірілген органдарды" пайдаланған кезде жеткізуші мен пайдаланушы арасында сынақ жүйесінің жарамдылығын бағалау механизмі және құжатпен рәсімделеді. Теріс және оң бақылау нысандарына қатысты тест-жүйенің тиімділігіне мониторинг жүргізу және тіркеу деректері белгілі бір тест-жүйенің сезімталдығының жеткілікті дәлелі бола алады. Зерттеудің сапасына, дұрыстығына және сенімділігіне әсер ететін сынақ жүйесімен болған қандай да бір проблемалар құжатпен рәсімделуі тиіс және қорытынды есепте талқылануы тиіс. Сатушы жеткізген сынақ жүйелерімен болған мәселелерге сатушының назарын аудару керек және түзету шараларына қол жеткізу қажет.

13. Тест-жүйелер туралы жазбалар:

1) Стандарт тест-жүйелер келіп түскен кезде олардың дереккөзі, келіп түскен мерзімі және жағдайы туралы жазбалардың сақталуын талап етеді; жасушалар мен тіндер үшін мұндай жазбалар тек тікелей дереккөзді ғана емес (мысалы, коммерциялық жеткізуші), жасушалар немесе тіндер бөлінген шығу тегінің негізін де қамтиды (мысалы, бастапқы жасушалар немесе донорлық сипаттамалары бар тіндер; белгілі негіздерден алынған бейімделген жасушалық желілер және т.б.). Басқа мәліметтер:

осы арқылы бастапқыда жасушалар немесе тіндер алынған әдісті (мысалы, тіндер эксплантынан алынған, қалыпты немесе обырлық тіндерден алынған биопсиялар, плазмалық трансфекция немесе вирустық трансдукция арқылы гендердің тасымалдануы және т.б.);

сақтау хронологиясын;

жасушалық желілердің пассаждар санын;

өсіру шарттарын және қосалқы өсіру аралықтарын;

мұздатып қатыру/еріту шарттарын және т.б.) қамтиды.

Трансгенді тест-жүйелер үшін трансгеннің шығу тегін де анықтау және трансгендерді экспрессиялау арқылы тиісті басқарылуын жүргізіледі.

2) сақтау және пайдалану кезінде тест-жүйелердің тиісті таңбалануына ерекше назар аудару керек, оған таңбаланудың тозуға төзімділігін қамтамасыз ету жөніндегі шаралар кіреді. Тест-жүйелердің дұрыс сәйкестендірілуін қамтамасыз ету бойынша шаралар қабылдау керек, әсіресе контейнерлер өлшемі мен сақтау шарттары (мысалы, криоыдыстар сұйық азотта, бір контейнерде сақталатын бірнеше тест-жүйелер) таңбалану үшін қатер шегіндегі факторлар болуы мүмкін.

3) таңбалануы мен сақтау мерзімдеріне қатысты тест-жүйелер мен реагенттерге арналған осы Стандарттың талаптары тең дәрежеде in vitro тест-жүйелері ретінде пайдаланылатын сынақ жүргізуге арналған жинақтарға да қолданылады. Тест-жүйелер ретінде немесе, мысалы, талдамалық мақсатта пайдаланылатын сынаққа арналған барлық жинақтардың жарамдылық мерзімі көрсетілген. Аталған жарамдылық мерзімін ұзарту тек құжатпен рәсімделген баға беру (немесе талдау) негізінде ғана жүзеге

асырыла алады. Тест-жүйелер ретінде пайдаланылатын сынақ жүргізуге арналған жинақтарға баға беріледі, ол құжатпен рәсімделеді және жарамдылық мерзімі өткеннен кейін де реакция бақылаудың тарихи көрсеткіштерінен ауытқымайтынына дәлел бола алады. Мысалы, оң, теріс бақылау және (немесе) реактивті бақылау (тасымалдағыш, сұйылтқыш) нысандарына қатысты сынақ жүргізуге арналған жинақтардың тиісті партиясының бұрын тіркелген бақыланатын реакцияларынан. Жарамдылық мерзімін ұзарту туралы зерттеу жетекшісінің құжатпен рәсімделген шешімі осы баға беру процесі үшін дәлел болып табылады.

4) жаңылысуларды болдырмас үшін тест-жүйелердің номенклатурасы және тест-жүйелердің таңбалануы дәл анықталуы тиіс, ал жекелеген зерттеулер кезінде алынған барлық жазбаларда ресми қабылданған тест-жүйелердің белгіленуі болуы керек.

14. Жалпы, осы Стандарттарда атап көрсетілгендерінен басқа, сынақ жүйелері қолданылатын in vitro зерттеулерінде пайдаланылатын тестіленетін және стандартты үлгілердің сақтауға және сипаттамаларын айқындауға, сынамаларды алуға, өңдеуге, іріктеуге қойылатын арнаулы талаптар жоқ. Алайда, тест-жүйелердің микробты жұқтыруын болдырмау үшін оларды өңдеген кезде асептикалық жағдай талап етілуі мүмкін.

15. Оң, теріс бақылау және (немесе) реактивтерді бақылаудың (тасымалдағыш, сұйылтқыш) концентрациясын және біртектілігін анықтау қажет болуы мүмкін, себебі бұл көрсеткіштердің болуы тест-жүйелердің оларға түзеткіш, күтілетін жауап ретіндегі реакциясының жеткілікті дәлелі бола алады.

16. Бақылау нысандарының (үлгілердің) жарамдылық мерзімі де құжатпен рәсімделген бағалау немесе талдау негізінде ұзартылуы мүмкін. Бұлай бағалау тиісті тест-жүйелердің оң, теріс бақылау және (немесе) реактивті бақылау нысандарына реакциясы сынақ зертханаларында сақталатын, өз кезегінде жарияланған эталонды көрсеткіштермен салыстырылуы тиіс тарихи бақылау көрсеткіштерінен ауытқымайтынына құжатпен растаудан тұрады.

17. 3-тараудың 7-параграфының 45-тармағында келтірілген мысалдарға қосымша ретінде, in vitro зерттеулері үшін спецификалық қызмет түрлері мен процестер бар, олар Стандартты операциялық рәсімдерде баяндалу керек. Мұндай COP in vitro сынақтарын жүргізумен байланысты сынақ орталығының төмендегі қызмет үлгілерін қосымша қамтиды, бірақ олармен шектелмейді:

18. Ауада және беткейлерде патогенді микроорганизмдердің болуына қоршаған ортаға мониторинг жүргізу, тазалау және зарарсыздандыру, сынақ зертханасында немесе сынақ жүргізетін аумақта жұқпалар немесе ластанулар орын алған жағдайда қабылданатын әрекеттер.

19. Жасушалар мен тіндердің өсірінділерімен жұмыс істегенде пайдаланылатын жабдықтар мен құралдарды, мысалы ламинарлық шкафтарды және инкубаторларды

пайдалану, техникалық қызмет көрсету, өндірілуін бақылау, жинау және залалсыздандыру; тест-жүйелерді сақтауға арналған контейнерлердегі сұйық азоттың деңгейіне мониторинг жүргізу; калибрлеу және инкубаторлардағы температураға, ылғалдылыққа және CO2 деңгейіне мониторинг жүргізу.

20. Жарамдылығын бағалау, жарамдылық мерзімін ұзарту, баға беру және стерильділігін ұстап тұру, таралған патогенді контаминанттар скринингі; еріткішті (сұйылтқышты, тасымалдағышты) таңдау және пайдалану рәсімін сипаттау; еріткіштің (тасымалдағыштың) және тест-жүйенің үйлесімділік верификациясы рәсімдері.

21. Тест-жүйелер:

1) жасушалар мен тіндерді сақтау шарттары және мұздатып қатыруға және ерітуге арналған шаралар, таралған патогендерге зерттеу жүргізу;

2) ластайтын заттардың болуын көріністеу арқылы тексеру; тікелей келіп түскеннен кейін де, пайдалану барысында да жасалғандай, келіп түскеннен кейін және падаланған кезде тест-жүйелердің қасиеті мен сезімталдығын қамтамасыз ету үшін жүргізілетін тексеру шаралары (мысалы, тиімділік өлшемшарттарын пайдалану арқылы);

3) морфологиялық баға беру, фенотипті бақылау немесе кариотип тұрақтылығын бақылау, трансген тұрақтылығын бақылау;

4) өсіріндіні ынталандыру режимі, қосалқы өсіру аралықтарын көрсете отырып, өсіру шарттары; биологиялық қауіпті материалдарды және тест-жүйелерді өңдеу, тест-жүйелерді утилизациялау шаралары.

22. Зерттеу жүргізу: асептикалық техникалар, зерттеу дұрыстығының тиімділік өлшемшарттары, талдауды екінші қайтара жүргізуге арналған өлшемшарттар.

23. Сапаны қамтамасыз ету:

1) қатер шегіндегі фазаларды анықтау, инспекциялар жиілігі;

2) зерттеу жүргізу және зерттеу нәтижелері туралы есептер.

24. Осы Стандарттың in vitro зерттеулерінің тиімділігіне қоятын талаптары дәстүрлі қауіпсіздік зерттеулеріне қойылатын талаптармен бірдей.

25. In vitro зерттеулеріне тән бірнеше мәселе бар. Алайда, қателіктерді қадағалау және тест-жүйелердің тиімділігіне баға беру мақсатында жүзеге асырылатын кез келген ішкі бақылауды (оң, теріс бақылау, реактивті бақылаудың тиісті нысаны және өңделмеген нысан) барлық in vitro зерттеулерде зерттелетін затпен (дәрілік затпен) бір мезгілде орындау керектігі туралы (ғылыми) талап сияқты бұл мәселелер, негізінен, ғылыми,

26. Сақтауға қойылатын осы Стандарттың жалпы талаптары in vitro зерттеулеріне де қолданылады. Сынақ жүйесінің ұқсастығын және (немесе) зерттеуді жаңғырту мүмкіндігін растау үшін, ұзақ уақыт бойы сақтауға болатын тест-жүйелердің, әсіресе, саны шектеулі тест-жүйелердің үлгілерін (мысалы, жасушалық желілердің арнайы қосалқы клондары, трансгенді жасушалар және жасушалар, т.б.) сақтау керек.

27. Қысқа мерзімдік зерттеулер қатарына жатқызылуы мүмкін in vitro зерттеулерінің, әсіресе in vitro зерттеулері қауіпсіздік зерттеулерінің негізін құрайтын жағдайларда зерттелетін заттың (дәрілік заттың) сынамаларын сақтау мүмкіндігін назарға алу қажет.

28. Сонымен қатар, тарихи оң, теріс, пайдаланылмаған нәтижелері және (немесе) тест-жүйе реакциясының рұқсат етілген ауқымын анықтау үшін пайдаланылатын еріткішті бақылау құралының нәтижелері туралы жазбаларды сақтау керек.

Тиісті зертханалық практика
стандартына (GLP)
3-қосымша

Стандартқа сай зерттеулер жүргізу кезіндегі зерттеу жетекшісінің рөлі және функциялары

1. Зерттеу кезінде зерттеу жетекшісі оған толық ғылыми басшылық етуге түпкілікті жауапкершілігі бар жалғыз бақылаушы тұлға болып табылады. Зерттеу жетекшісінің басты рөлі солай атқарылады, ал осы Стандартта белгіленген барлық қызметтік функциялары мен міндеттемелері осылай жүзеге асады. Кез келген уақытта жүргізілген зерттеу кезінде бір ғана жетекші әрекет етеді.

2. Зерттеу жетекшісінің лауазымы зерттеудің ғылыми, әкімшілік және атқару тараптарының бақылануына кепілдік қызметін атқарады. Зерттеу жетекшісі бұған басқарушы аппараттың, ғылыми/техникалық қызметкерлердің және сапаны қамтамасыз ету бағдарламаларының күштерін жұмылдыру жолымен қол жеткізеді.

3. Жұмыстар бір сынақ алаңынан көп жерлерде жүргізілетін және зерттеу жетекшісінің тікелей қадағалау жүргізуге мүмкіндігі болмайтын көп орталықтық зерттеулер кезінде зерттеу операцияларын бас зерттеуші деп аталатын, тиісті үлгідегі даярлықтан өткен, білікті және тәжірибелі штаттық персонал бақылайды. Зерттеу жетекшісі атынан әрекет ете отырып, ол Стандарттың қолданылатын қағидаларына сәйкес эксперименттің нақты белгіленген фазаларының жүргізілуіне жауапкершілік жүктейді.

4. Зерттеу жетекшісінің лауазымын, әдетте, зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының дизайны мен бекітілуіне, сондай-ақ деректердің, талдаулардың және есептіліктің жиналуын бақылауға жауап беретін, зерттеулердің ғылыми аспектілеріне жетекшілік ететін персонал атқарады. Оған эксперимент нәтижелері бойынша жалпы қорытынды шешімдер шығару міндеті жүктеледі. Жетекші ғылыми персонал ретінде, зерттеу жетекшісі эксперимент барысында алынған деректерден хабардар бола отырып, сондай-ақ зерттеудің қорытынды есебіне енгізу үшін оларға сәйкес келетін жеке баяндамаларды қабылдаумен және зерттеумен, басқа зерттеушілермен және (немесе) жетекші зерттеушімен ынтымақтасады.

5. Экспериментті дұрыс жүргізу үшін зерттеу жетекшісі әкімшілік тәртіпте олардың сапаға сай келуін және кестеге сәйкес қолжетімділігін қамтамасыз ету үшін персонал,

құрал-жабдық және материалдық база сияқты басшылыққа ұсынылған ресурстардың арақатынасын талап етеді және белгілейді.

6. Міндетті шарттарды қадағалау да зерттеу жетекшісінің функциясына кіреді. Бұл рөлінде ол зерттеудің Стандартқа сәйкес жүзеге асырылуын қамтамасыз етуге жауап береді, оны растау үшін зерттеудің қорытынды есебіне қол қою талап етіледі.

7. Сынақ зертханасының басшылығына зертхананың Стандартқа сәйкес қызмет атқаруын қамтамасыз ету жауапкершілігі жүктеледі, онда барлық салалардағы жұмысты тиімді ұйымдастыру және білікті және тәжірибелі персонал жеткілікті санын, соның ішінде зерттеу жетекшілерін, ал бірнеше алаңдарда зерттеу жүргізу қажет болғанда жетекші зерттеушіні (-лерді) тағайындау қамтылады.

8. Зерттеу жетекшілерін тағайындау:

1) сынақ зертханасының басшылығы, егер бұл Стандарт қағидаттарының қадағалануын бақылау бағдарламаларында талап етілсе, зерттеу жетекшілерін, олардың орынбасарларын және жетекші зерттеушіні (-лерді) таңдау және тағайындау рәсімдерін айқындайтын құжатты бекітеді;

2) зерттеуге жетекшіні, сынақ зертханасының басшылығын тағайындай отырып, аталған қызметкердің ағымдағы немесе күтілетін жұмыс жүктемесімен танысып алу керек. Сынақ зертханасының ішінде әр адамның орындайтын жұмыс көлемін бағалау үшін әрбір зерттеу жетекшісіне бекітілген эксперименттердің түрлері мен жүргізілу мерзімдері туралы ақпарат кіретін жұмыстардың негізгі кестесін пайдалануға болады. Бұл – зерттеулерді бөлу кезіндегі де пайдалы басқару құралы.

3) зерттеу жетекшісін және (немесе) жетекші зерттеушіні ауыстыру белгіленген рәсімдерге сай жүргізіледі және құжат жүзінде ресімделеді.

9. Зерттеу жетекшілерін оқыту және кәсіби даярлау

1) басшылық барлық жұмыс бағыттары бойынша зерттеу жетекшісінің оқытылуы мен кәсіби даярлануының құжатпен расталуын қамтамасыз етеді. Оқыту бағдарламасы зерттеу жетекшілерінің Стандартты толық және айқын түсінуін және сынақ зертханасының жұмыс тәртібі туралы тиісінше мағлұматтануын қамтамасыз етеді. Бұған сынақ зертханасына және белгілі бір зерттеу түріне қатысы бар басқа да нұсқаулықтар мен ұйғарымдарды білуді және іс жүзінде игеруді жатқызуға болады. Кәсіби даярлыққа құзырлы лауазымдық тұлғалар тікелей қадағалап отыратын жұмыс тәжірибесі кіреді. Бақылау кезеңдері немесе эксперименттe іске қосылған әрбір бағыт аясындағы еңбек өтілі тиісті практикалық аспектілер мен ғылыми қағидаттардың пайдалы, негізге алынатын түсінігін, сондай-ақ байланыс тәсілдерін жолға қоюға көмектесуді қамтамасыз етеді. Ведомство ішіндегі және дербес семинарлар мен курстарға бару, кәсіби қоғамдарға қатысу және қолайлы әдебиетке қол жеткізу зерттеу жетекшілеріне олардың ғылыми саладағы әзірленімдер туралы ағымдағы

мағлұматтануын қолдауға мүмкіндік береді. Кәсіби даму үздіксіз жүргізіледі және мерзім сайын қайта қаралып отырады. Кез келген оқыту және даярлауды құжатпен растау және жазбаларды тиісті билік органдары белгілеген уақыт бойы сақтау қажет.

2) мұндай бағдарламалар туралы ресми есептерде практикалық оқыту бірізділігі көріністеледі және қызметкер құзыретті болып саналатын басқармада зерттеудің түріне нақты нұсқау беріледі. Уақыт өте келе, жаңа технология, операциялар немесе нормативтік талаптар енгізілгеннен кейін қосымша даярлау немесе қайта даярлау қажет болады.

10. Зерттеу жетекшісі зерттеудің ғылыми жүргізілуіне түпкілікті жауап беретін және зерттеудің Стандартқа сәйкестігін растайтын тұлға болып табылады. 3.2. Зерттеудің басталуы

11. Зерттеудің басталуы:

1) зерттеу жетекшісі өзінің қолын қоюмен зерттеудің басталу сәтіне дейін дайындалатын зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын мақұлдайды. Бұл құжатта эксперимент міндеттері мен бүкіл өту барысын, сондай-ақ оларға жету тәсілін нақты белгілеу керек. Зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына кез келген толықтырулар жоғарыда көрсетілуіне сәйкес бекітіледі. Көп орталықтық зерттеудің хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жетекші зерттеушінің және әрбір сынақ зертханасының, сондай-ақ экспериментті жүзеге асыратын сынақ алаңдарының рөлін анықтау және сипаттау керек;

2) жетекші зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына қол қоя отырып, зерттеуге жауапкершілікті қолына алуы тиіс, қол қойылған күн (зерттеу басталған күн) ол аталған зерттеу үшін ресми жұмыс құжаты болады. Тиісті жағдайда зерттеу жетекшісі эксперимент хаттамасы, жоспары, бағдарламасына демеуші мен басшылықтың қол қоюына да кепілдік береді;

3) зерттеудің басталу күнінің алдында зерттеу жетекшісі онда Стандарттың орындалуына қажетті толық ақпараттың болуын тексеру үшін СҚ жөніндегі персоналға зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына кіруге рұқсат беруі қажет;

4) эксперименттің іс жүзінде басталу күніне дейін зерттеу жетекшісі экспериментке қатысатын бүкіл қызметкерлерді, соның ішінде СҚ қызметкерлерін зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының көшірмелерімен қамтамасыз етеді;

5) зерттеу бойынша қандай да бір жұмыстар басталмас бұрын, зерттеу жетекшісі басқарманың зерттеуді іске асыру үшін тиісті ресурстарды тартқанына, сондай-ақ тестілеу үшін қолайлы материалдар мен сынақ жүйелері бар екеніне көз жеткізуі тиіс.

12. Зерттеу барысы:

1) зерттеу жетекшісіне зерттеуді кешенді басқару жауапкершілігі жүктелген. Ол түзетулерді қоса, зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында белгіленген

барлық рәсімдердің орындалғанына және зерттеу барысында алынған барлық деректердің толық құжатталғанына кепілдік береді. Құзырлы персоналға тапсырылатын спецификалық техникалық міндеттер құжатты растауды қажет етеді;

2) зерттеу жетекшісінің зерттеуді іске асыруға қатысуында зерттеу операцияларын және зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында белгіленген рәсімдердің орындалуын қамтамасыз етуге арналған ақпараттарды және олардың стандартты операциялық рәсімдермен мақұлдануын қайта қарау қамтылады. Бұған компьютердің көмегімен алынған деректерді жатқызған жөн. Мұны көрініс тегу үшін зерттеу есептерінде шолу тексерулердің түрлері мен жүйелілігі құжатпен бекітіледі;

3) эксперименттің тұтастығына ықпал ететін барлық шешімдер, бәрінен бұрын, зерттеу жетекшісінің мақұлдауын қажет ететіндіктен, оның эксперимент қарқынынан хабардар болуы маңызды. Мұның зерттеуге уақытша қатыспай қалудан кейінгі маңызы зор және бұған барлық ғылыми, техникалық және жетекші қызметкерлермен, ал көп орталықтық зерттеу кезінде жетекші зерттеушімен бірге тиімді қарым-қатынасты сақтау арқылы ғана қол жеткізеді. Қажет болғанда, өзара әрекеттесу тәртібі зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқулар туралы тез хабарлау мүмкіндігін қамтамасыз етеді, сондай-ақ туындаған мәселелердің құжатпен расталуын кепілдейді;

4) егер деректер қағазға жазылса, зерттеу жетекшісі алынған мәліметтердің Стандартқа сәйкес толық және нақты құжатталуын және құрылуын қамқорлау керек. Компьютерлендірілген жүйеде электронды нысанда ұсынылған нәтижелерге қатысты зерттеу жетекшісінің міндеттері канцелярия жүйелеріне қатысты күйдегі сипатта қала береді. Бұдан басқа, зерттеу жетекшісі компьютерлендірілген жүйелердің көзделген қолдану саласына сәйкес және олардың экспериментте пайдалануға жарамды екеніне көз жеткізу керек.

13. Қорытынды есеп:

1) зерттеудің қорытынды есебі зерттеу мақсатын белгілейтін, пайдаланылған әдістер мен материалдарды сипаттайтын, алынған деректер талдауын жинақтайтын және ұсынатын, сондай-ақ жасалған қорытындыларды баяндайтын нақтыланған ғылыми құжат түрінде құрастырылады;

2) қорытынды есептің зерттеулер мен оның нәтижелері туралы толық, сенімді және нақты түсінік беретініне көз жеткізіп барып, зерттеу жетекшісі өзіне мәліметтердің дұрыстығы үшін жауапкершілік алатынын куәландырумен, есепке қол қою және күнін көрсету керек. Стандартқа сәйкестік дәрежесін көрсету керек. Ол СҚ баяндамасы барына және зерттеу хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен кез келген айырмашылықтардың бекітілгеніне де өзі көз жеткізу керек.

14. Зерттеу аяқталғанда (штаттық аяқталуды қоса) зерттеу жетекшісіне зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын, қорытынды есебін, өңделмеген деректерді және байланысқан материалды уақытында мұрағаттау жауапкершілікі міндеті

жүктеледі. Қорытынды баянатқа зерттелетін және референтті нысандардың барлық үлгілері, сынамалар, өңделмеген деректер, зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы, қорытынды есебі мен басқа тиісті құжаттаманың сақталатынын куәландыратын өтінішті қосу керек. Мәліметтер мұрағаттарға тапсырылған соң оған басшылық жауап береді.

15. Егер зерттеудің барлық бөлімдері қосалқы мердігерлікке берілсе, зерттеу жетекшісі (және СҚ қызметкері) осы зертхананың Стандартқа сәйкестік дәрежесі туралы хабардар болады. Шартпен байланысты ұйым Стандарт талаптарына жауап бергенде зерттеу жетекшісі қорытынды есепте осыны көрсетуі керек.

16. Зерттеудің басталу күнінен кейін және оқиғаның басталуына дейін зерттеу дизайнының алдын ала көзделген өзгеруін растау үшін зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілетін түзетулерді рәсімдеу керек. Елеулі шараларды, толықтыру енгізуді талап ететін зерттеу барысында күтпеген оқиғаның нәтижесінде де болуы мүмкін. Өзгеріс себебін куәландыратын толықтыруларды зерттеу жетекшісі бірізді нөмірлейді, күнін көрсетеді, қол қояды және зерттеудің бастапқы хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын алушылардың барлығына жолдайды.

17. Түзету зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жоспарланған өзгерту түрінде болғанда ауытқу экспериментті жүзеге асыру кезінде орын алған көзделмеген өзгеріс болып табылады. Зерттеу жөніндегі құжаттамада зерттеу туралы мәліметтерді, соның ішінде оның хаттамасымен, жоспарымен, бағдарламасымен айырмашылығын бекіту керек. Осы жазбаларды экспериментке қатысқан басқа персонал бастамашылыққа алуы мүмкін, ондай жағдайда барлық жазбаларды зерттеу жетекшісі және (немесе) жетекші зерттеуші уақытында мақұлдап, сипаттап, негіздейді және күнін көрсетеді, сондай-ақ өңделмеген зерттеу деректерімен бірге сақталады. Зерттеу жетекшісі кез-келген түзету әрекеттерін бекітеді. Ол кез келген осы тектес ақпараттың зерттеуге әсерін анықтау және қорытынды есепте осы ауытқулар туралы хабарлау (және қажет болғанда талқылау) үшін басқа ғылыми персонал кеңесудің мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

18. Зерттеу жетекшісіне қойылатын біліктілік талаптары әрбір нақты зерттеу үшін міндетті шарттармен анықталады. Сынақ зертханасының басшылығының функцияларына осы өлшемшарттарды белгілеу кіреді. Оның үстіне, сынақ зертханасының басшылығы Стандартқа сәйкес эксперименттер жүргізуге кепілдік беру үшін зерттеу жетекшісін таңдауға, бақылауға және қолдауға жауап береді. Зерттеу жетекшісінің лауазымына тән сынақ зертханасының басшылығымен белгіленген біліктілікке қойылатын ең төменгі талаптар кадр есебінің жеке құжаттарында көрсетіледі. Күрделі техникалық дайындыққа (түзілуіне) қосымша ретінде зерттеу жетекшісінің үйлестіру рөлі аталған тұлғаның күшті жақтары коммуникация саласындағы біліктері, мәселелерді шешуі мен басқаруы болуын талап етеді.

19. Зерттеу жетекшісіне зерттеуді басқаруға жалпы жауапкершілік жүктеледі. " Жалпы зерттеу жүргізуге жауапкершілік және қорытынды есеп" анықтамасын зерттеу жетекшісі нақты эксперименттік жұмыстан географиялық тұрғыдан қашықта болатын зерттеулер үшін кең мағынада тұжырымдауға болады. Басқарудың, зерттеу персоналының және сапаны қамтамасыз ету қызметі персоналының бірнеше деңгейлері болған кезде зерттеу жетекшісі өз функцияларын стандарт бойынша тиімді орындай алуы үшін өкілеттіктер мен коммуникациялық байланыстарды, сондай-ақ оларға жүктелген міндеттерді нақты ажыратудың болуы өте маңызды. Бірнеше сынақ алаңдарында жүргізілетін зерттеулер болғанда сынақ зертханасының басшылығы зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеушісі, сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы (-лары) және зерттеу персоналы арасында нақты коммуникациялық байланыстармен қамтамасыз етеді.

20. Жауапкершілік жетекші зерттеушіге жүктелген зерттеулерде зерттеу жетекшісі тиісті зерттеу сатысын зерттеу жоспарына, тиісті СОР және Стандартқа сәйкес жүргізілетінін кепілдеу үшін сол персоналға сүйенетін болады. Жетекші зерттеуші зерттеу жоспарында көрсетілген нысандарға ықпал ететін оқиғалар туындағанда зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасында анықталған міндеттерге кері әсерін тигізетін оқиғалар жағдайында зерттеу жетекшісімен хабарласады. Бүкіл ақпарат алмасу құжатпен расталады.

21. Эксперименттің барлық сатыларында зерттеу жетекшісі мен СҚ арасында міндетті түрде өзара әрекеттесу жүзеге асырылады.

22. Осындай өзара әрекеттесуде қамтылады:

1) сапаны қамтамасыз ету қызметін, мысалы, зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасын уақытында қарауға, жаңа және қайта қаралған СОР қарастыруға, зерттеу жүргізудің басында сапаны қамтамасыз ету қызметі маманын мәжілістерге қатысуға және Стандартқа қатысты болуы мүмкін мәселелерді шешуге белсенді жұмылдыру;

2) түзету әрекеттерінің көрсетілуімен, инспекция мен аудит туралы есептерге жедел жауап және инспекция, аудит барысында алынған деректерге (нәтижелерге) жауаптарды беруге атсалысу мақсатында, қажет болғанда, сапаны қамтамасыз ету қызметінің мамандарымен, ғылыми және техникалық персоналмен байланыс орнату.

23. Зерттеу жетекшісі Стандартқа сәйкес зерттеудің жалпы барысына, жауап кершілік жүктеледі. Зерттеу жетекшісі зерттеудің әр сатысының аталған қағидаттарға толық сәйкес екеніне, зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының нақты қадағалануына, сондай-ақ барлық бақылаулардың толық құжатталғанына көз жеткізген жөн. Теориялық тұрғыдан, жауапкершілік зерттеу жетекшісінің зерттеу жүргізуге тұрақты қатысқан кезде ғана толық атқарылады. Бұл іс жүзінде үнемі жүзеге аса бермейді, себебі оның жұмыста болмайтын кезеңдері орын алуы мүмкін, ондай кезде оны алмастыру қажеттілігі туындайды. Зерттеу жетекшісін ауыстырылатын жағдайлар

Стандартта айқындалмағандықтан, олар сынақ зертханасы орындайтын СОР деңгейінде қарастырылады. Аталған СОР зерттеу жетекшісін алмастыруға қажетті рәсімдерге және құжаттамаға қатысты болады.

24. Алмастыру немесе жауапкершілікті уақытша тапсыру туралы шешімді сынақ зертханасының басшылығы қабылдайды. Осындай шешімдердің бәрі жазбаша түрде құжаттау керек. Алмастыру нұсқалары қарастырылатын екі шарт бар: олардың екеуінің де ұзақ мерзімдік зерттеулер үшін ғана маңызы бар, себебі қысқа мерзімдік зерттеу бойы зерттеу жетекшісі тұрақты қатысатынын болжауға болады. Негізгі қызметкерлердің бірі болып табылатын зерттеу жетекшісін алмастыру қажеттілігі оның жұмыс мерзімі аяқталған жағдайда анық болады. Бұл жағдайда зерттеу жетекшісін алмастыруға келген жауапты тұлға тараптарының бірі (сапаны қамтамасыз ету қызметі мамандарының атсалысуымен) қысқа мерзімде бүгінгі күні жүргізілген зерттеулердің Стандарт қағидаттарына сәйкестігіне көз жеткізуі керек. Зерттеу жетекшісін алмастыру рәсімі мен себептері құжатты ресімделеді және сынақ зертханасының басшылығымен расталады. Сонымен қатар, кемшіліктер немесе ауытқулар анықталған жағдайда аралық қарастыру нәтижелерінің Стандарт қағидаларына сәйкестігін құжаттау ұсынылады.

25. Зерттеу жетекшісінің уақытша болмауына әкелетін жағдайлардың екінші қатарына мерекелер, ғылыми мәжілістер, сырқаттану немесе жазатайым жағдай жатады . Егер мәселелер туындағанда немесе күтпеген жағдайлар орын алғанда онымен хабарласу мүмкін болса, қысқа мерзімге жұмыста болмауы зерттеу жетекшісін шартты түрде алмастыруды талап етпейді. Егер зерттеу жетекшісінің болмаған кезеңде зерттеудің маңызды сатыларын жүргізу күтілетін болса, олар барынша қолайлы мерзімге ауыстыруға (қажет болған жағдайда, зерттеу жоспарына өзгерістер енгізілуімен) болады немесе зерттеу жетекшісін алмастыру зерттеу жетекшісін алмастыру ретінде қызметкерді шартты түрде ауыстыру немесе аталған белгілі бір зерттеу сатысын орындау үшін білікті қызметкерге міндеттерді уақытша жүктеу жолымен қарастырылады. Егер зерттеу жетекшісінің болмауы ұзаққа созылып кетсе, онда функцияларды міндеттерді тапсырудан гөрі алмастыруға ден қойылады.

26. Қайта оралған зерттеу жетекшісі оны өзі жоқ кезде алмастырудың болған-болмағанына қарамастан, қысқа мерзімдерде осы Стандарттан ауытқулардың орын алған-алмағанын анықтайды. Зерттеу жетекшісі болмағанда туындаған Стандарттан ауытқуларды жұмысына оралған зерттеу жетекшісі құжаттайды.

27. Қорытынды есепке енгізілген және заңды күші бар зерттеу жетекшісінің қолы зерттеудің Стандартқа сәйкес орындалуына және қорытынды есепте бастапқы деректердің сенімді берілуіне қатысты зерттеу жетекшісінің жауапкершілігін растайды.

Сонымен қатар, зерттеу жетекшісінің заңды жауапкершілігін Стандарт емес, заңнама мен сот ісі белгілейтінін ескеру керек.

(GLP) стандартына
4-қосымша

Стандартты қолданудағы демеушінің рөлі және функциялары

1. Зерттеу демеушісінің тікелей міндеттерінен тыс, қосымша тапсырмалары де бар. Бұл демеушінің бір немесе бірнеше зерттеулерді бастайтын және зерттеу нәтижелерін уәкілетті органдарға тікелей ұсынатын тарап болып табылу дерегімен шартталған. Сондықтан демеуші адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне жүргізілген барлық клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулердің Стандарт қағидаларына сәйкестігін растауға белсенді түрде қатысады. Демеушілер осындай зерттеулерді жүргізуге жалданған сынақ зертханаларын растауға ғана сүйенбейді.

2. Демеуші:

1) адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізу кезінде қаржыландыруды және басқа да көмек көрсетуді бастайтын және қамтамасыз ететін тұлға (жеке тұлға, компания, корпорация, қауымдастық, ғылыми немесе академиялық мекеме, мемлекеттік орган немесе оның құрылымдық бөлімшесі, сондай-ақ заңды негізде құрылған кез келген басқа орган);

2) адам денсаулығы мен қоршаған ортаның қауіпсіздігіне жүргізілген клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер нәтижелерін уәкілетті органға өнімді тіркеу үшін немесе Стандартты қадағалау талап етілетін басқа мақсаттарда ұсынатын тұлға.

3. Демеуші Стандарт қағидаларының, атап айтқанда, сынақ зертханасының басшылығына және зерттеу жетекшісіне, жетекші зерттеушіге қатысы бар талаптары туралы білу керек.

4. Егер зерттеудің қандай да бір бөлімдерін демеуші қосалқы мердігерге орындауға беретін болса, демеуші бастапқы деректердің дұрыстығын және есепті қоса, зерттеуге жауапкершіліктің тұтастай зерттеу жетекшісіне жүктелетінін біледі.

5. Адам денсаулығы мен қоршаған орта қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулеріне тапсырыс берілгенде демеуші сынақ зертханасының Стандартқа сәйкес белгілі бір зерттеу түрін жүргізуге қолайлы екеніне сенімді болу керек. Демеуші сынақ зертханасынан зерттеудің Стандартқа сай жүргізілуін талап етеді
.

6. Сынақ зертханасының зерттеуді Стандартқа сай жүргізу қабілетін бағалаудың түрлі тәсілдері бар. Техникалық құралдардың, жабдықтардың, СОР және қызметкерлердің Стандартқа сәйкес келетініне көз жеткізу үшін зерттеу жүргізуге дейін, сондай-ақ зерттеу барысында сынақ зертханасының жұмысын, мысалы, құрылымын, зерттеу ұзақтығы мен күрделілігін меңгеру мақсатқа сай келеді. Егер сынақ зертханасы Стандарттың қадағалануын бақылау бағдарламасына қатысатын болса, сынақ зертханасының Стандартқа сәйкестік мәртебесін анықтау үшін жұмысқа уәкілетті органды тартуға болады.

7. Егер уәкілетті органға бір пакетте бірнеше зерттеулер берілсе, өзгермеген қорытынды есептердің бүкіл пакетінің дұрыстығына демеуші жауап береді. Демеушінің оның өкілдері мен зерттеу жүргізуге қатысатын барлық тараптармен, мысалы, зерттеу жетекшісімен, сапаны қамтамасыз ету бөлімімен және сынақ зертханасының басшылығымен тиісті байланыс орнатуы қажет.

8. Уәкілетті орган зерттеу деректерінің дұрыстығы үшін жауапкершілікпен байланысты құқықтық ерекшеліктеріне қарай демеушілердің зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасын бекітуді талап етуге құқылы.

9. Егер сынақ зертханасының мұрағаты оның қызметінің тоқтатылуына байланысты демеушінің мұрағатына тапсырылса, онда ол зерттеу хаттамалары, жоспарлары, бағдарламаларының, бастапқы деректердің, үлгілердің, сыналатын және стандартты үлгілер сынамалары мен қорытынды есептердің Стандартқа сай тиісті сақталу және шығарылу мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

10. Демеуші зерттелетін заттың (дәрілік заттың) адам денсаулығына немесе қоршаған ортаға тигізетін белгілі әлеуетті қатерлері, сондай-ақ сынақ зертханасының персоналы қолдануы тиіс қорғау шаралары туралы сынақ зертханасына хабарлайды.

11. Стандарт зерттелетін заттың (дәрілік заттың) қасиеттерін сипаттауға қойылатын талаптарды қамтиды. Зерттелетін заттың (дәрілік заттың) атауы мен оның қасиеттерін нақты көрсету қажет. Зерттелетін зат (дәрілік зат) қасиеттерін анықтауды шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасы немесе демеуші орындайды. Егер қасиеттерін демеушінің анықтауы қажет болса, бұл дерек қорытынды есепте көрсетіледі. Демеуші қасиеттерін Стандартқа сәйкес емес анықтау нәтижесінің зерттеу ауытқуларына әкелетінін ұмытпау керек.

12. Егер зерттелетін зат (дәрілік зат) қасиеттері туралы ақпаратты шарт бойынша жұмыс істейтін сынақ зертханасының демеушісі бермесе, бұл дерек те қорытынды есепте көрсетіледі.

13. Зерттеудің ғылыми дұрыстығы үшін жауапкершілік демеушіге емес, зерттеу жетекшісіне жүктеледі, оның тапсырмаларына міндетіне зерттеу нәтижелеріне қарай шешім қабылдау, зерттелетін затты (дәрілік затты) уәкілетті органға тіркеуге беру немесе бермеу болып табылады.

Тиісті зертханалық
практика стандартына (GLP)
5-қосымша

Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізу тәртібі

1. Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерінің мақсаты адам организмінен тыс дәрілік заттардың қауіпсіздігі, сапасы мен тиімділігін бағалары мен дәлелдерін ғылыми әдістермен алу болып табылады.

Дәрілік заттар қауіпсіздігінің клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуі Стандарт талаптарын қадағалаумен жүргізіледі, алынған деректердің сапасы мен жаңғыртылуын қамтамасыз етеді.

Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу мына бағыттар бойынша жүргізіледі:

1) дәрілік заттың фармакологиясын зерттеу (бастапқы және екінші фармакодинамика және қауіпсіздік фармакологиясы, дәрілік өзара әрекеттесу фармакологиясы);

2) дәрілік заттың фармакокинетикасын зерттеу (сіңірілуі, таралуы, метаболизмі, шығарылуы, фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттесуі, басқа да фармакокинетика зерттеулері);

3) токсикологиялық зерттеулер (дәрілік затты бір рет және екінші қайта енгізулер кезіндегі уыттылығы, геноуыттылығы, канцерогенділігі, репродуктивтік уыттылығы, эмбриоуыттылығы, жергілікті көтерімділік, басқа да уыттылық зерттеулері).

Дәрілік заттың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеуін жүргізуге және ұйымдастыруға дәрілік заттарды әзірлеушілер ғылыми-зерттеу ұйымдарын, жоғары білімді білім беру ұйымдарын, қажетті материалдық-техникалық базасы және тиісті зерттеу саласындағы білікті мамандары бар басқа да ұйымдарды тарта алады.

Дәрілік заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерін жүргізудің қажетті көлемі мен әдістемесі дәрілік заттың қасиеттерімен және оның өндірілу тәсілімен анықталады.

2. Жалпы уыттылық әсерін бағалау мыналарға міндетті болып табылады:

1) субстанция үшін де, әрі жаңа түпнұсқалық заттардың дайын дәрілік түрлері үшін де;

2) егер оның құрамында жаңа белсенді ингредиенттер немесе медицина тәжірибесінде қолдануға рұқсат етілмеген қосымша заттар болса, жаңа дәрілік түр;

3) белгілі дәрілік заттардың оны өндіру технологиясы өзгерген кездегі дәрілік түрі;

4) енгізудің жаңа жолы үшін ұсынылатын белгілі дәрілік заттардың дәрілік түрі;

5) егер компоненттерінің фармакокинетикалық параметрлерінің өзгеруі анықталса, рұқсат етілген дәрілік заттардың жаңа біріктірілімдері.

3. Барлық жаңа дәрілік заттар кеміргіштерде (рандомбредті немесе желілес) және кеміргіш еместерде зерттеледі. Токсикологиялық эксперимент ұзақтығы оның клиникалық қолданылу ұзақтығымен анықталады (кестеге сәйкес).

Дәріні адамда қолдану Ұзақтығы	Дәріні жануарларға енгізу ұзақтығы	
	Жеделге жуық уыттану	Созылмалы уыттану
Бір рет	5-7 күн	28 күн
2-6 күн	14 күн	90 күн
7-14 күн	28 күн	2 ай
15-30 күн	28 күн	4 ай

1-6 ай және одан көп	90 күн	6-12 ай

4. Жедел уыттануды зерттеу:

1) жануарлар: жыныстық жетілген, екі жыныстан екі түр (тышқандар, егеуқұйрықтар);

2) топтағы жануарлар саны 5 жануардан кем емес;

3) енгізу жолы: ішуге арналған және парентеральді, клиникалық қолдануға ұсынылғанын қоса;

4) дозалар: DL50 есептеуге жеткілікті 4-5 доза; егер заттың уыттылығы аз болса, жедел уыттануын зерттеуде техникалық мүмкіндіктерін ескерумен ең жоғары мүмкін болатын дозасын енгізген жөн;

5) жедел уыттану зерттеуінде жануарлардың 5 тобы пайдаланылады;

6) өлімге ұшыратын DL50 орташа дозасы пробит-талдау әдісімен есептеледі;

7) енгізу жиілігі: бір рет;

8) қадағалау кезеңі: 14 күн;

9) эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайды күнделікті қадағалау, бақылау кезеңі ішінде жануарларды 3 рет өлшеу, өлген және эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларды сою, макроскопиялық сипаттама, ағзалардың салыстармалы салмағын анықтау және айқын макроскопиялық өзгерістері бар ағзалардың гистологиялық құрылымын зерттеу.

5. Жеделге жуық (субсозылмалы) уыттану:

1) жануарлар: ересек жануардың екі жынысынан бір түрі;

2) топтағы жануарлар саны екі жыныстың 10 тұқымынан кем емес;

3) енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны;

4) дозалар: үш дозасы ұрғашы және еркек жануарлардың бақылау топтарын міндетті түрде қалыптастырумен; зерттелетін дозалардың азы – емдік, ең жоғарысы жануарлардың уыттануы мен ішінара өлуін туындатады, орташасы солардың арасында таңдалады;

5) эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайын күнделікті тіркеп отыру, аптасына 1 рет өлшеу, әрбір жануардың немесе топтың қоректенуі, кем дегенде, эксперимент бойына аптасына 1 рет. Препаратты енгізуге дейін және эксперимент барысында гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер жүргізіледі, несеп талдауы, ал қажет болса, қосымша зерттеулер жасалады.

Эксперимент барысында өлген және өлім халіндегі жануарлар сойылуы, макроскопиялық сипатталуы тиіс, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады. Тәжірибенің соңында әр топтағы тірі қалған барлық жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді.

Эксперимент аяқталғанда және өлген жануарларда гематологиялық және биохимиялық зерттеулер жүргізіледі. Гистологиялық зерттеу барлық бақылаудағы жануарларға және препараттың ең үлкен зерттелген дозасының әсеріне

ұшырағандарына да жасалады. Қалған топтар жануарларының ағзалары мен тіндеріне ең жоғары дозаның әсер етуін зерттеу қорытындылары бойынша және ағзалардың макроскопиялық өзгерістері негізінде гистологиялық зерттеу жасалады.

6. Созылмалы уыттануды зерттеу:

1) жануарлар: сау ересек жануарлардың екі жынысынан бір түр;

2) әр топтағы жануарлар саны екі жыныстың кемінде 20 тұқымын құрайды;

3) енгізу жолы: мүмкіндігінше клиникалық қолдану үшін ұсынылуына сәйкес келеді ;

4) дозалары: дәрілік зат жануарлардың бақылау тобынан түйсікпен бөліп алумен үш дозада зерттеледі;

Егер затты енгізу еріткіштерді немесе қандай да бір қоспаларды талап ететін болса, онда интактілі бақылаумен қатар тиісті ерітіндіні алатын бақылау қажет. Созылмалы экспериментте зерттелетін дозаларды таңдау фармакологиялық зерттеулер, жедел және жеделге жуық уыттану нәтижелеріне негізделеді. Зерттелетін дозалардың ең азы –

экспериментте пайдаланылатын жануар түріне арналған тиімді дозасы. Ең жоғары доза тәжірибеге алынған жануарлардың өлімін емес, уыттану көріністерін туындатады. Орташа доза олардың арасындағы аралық қалыпта болады;

5) енгізу ұзақтығы: аптасына 7 рет жиілікпен 6-дан 12 айға дейін;

6) эксперименттік бағдарлама: барлық жануарлардың жалпы жағдайы күнделікті тіркеледі; өлшеу эксперименттің алғашқы 3 айында аптасына 1 рет, артынан айына 1 рет жүргізіледі; әр жануардың немесе топтың қоректенуі айына 1 рет өлшенеді; әр топтың жануарларына қатысты препаратты енгізу барысында әр 6 ай сайын несеп талдауын жасау, офтальмологиялық, гематологиялық, биохимиялық және физиологиялық зерттеулер қажет.

Интегральді тестілер: тіршілік қабілеті, дене салмағының артуы, қоректену, жалпы мінез-құлық, қарап тексеру, саусақпен басып тексеру, ректальді температурасы.

Гематологиялық зерттеулер: гематокрит, гемоглобин, эритроциттер саны, түстік көрсеткіш, эритроциттердің шөгу жылдамдығы, эритроциттердің орташа көлемі, лейкоциттер саны, лейкограмма, тромбоциттер, ретикулоциттер, миелограмма, коагулограмма.

Қан сарысуының биохимиялық зерттеулері: аспартатрансаминаза, аланинтрансаминаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, глюкоза, натрий иондары, калий , жалпы ақуыз, мочевина, креатинин, сілтілік фосфатаза, жалпы липидтер, жалпы холестерин.

Несепті зерттеу: өздігінен диурез, несептік pH, ақуыз, билирубин, қант, кетонды денелер, уробилиноген, мочевина, натрий, калий иондары, несеп шөгіндісін талдау

Жүктемелік сынамалар: бромсульфалеин сынамасы, "гексеналды ұйқының" ұзақтығы, фенолды қызыл экскрециясы бойынша бүйректің секреторлық функциясын бағалау.

Физиологиялық зерттеулер: "ашық" өріс тестісі, өздігінен қозғалыс белсенділігі, зерттеу рефлексі, белсенді және баяу қашқақтау рефлексі, шек астындағы импульстер қосындысы, электрокардиография, қан қысымын өлшеу.

Патоморфологиялық зерттеулер. Жануарлардың мына ағзалары мен тіндері гистологиялық зерттеуге жатады: тері, сүт бездері, лимфа түйіндері, жақсүйек асты бездері, төс, сан, сүйек кемігі, тимус, трахея, өкпе, жүрек*, қалқанша без, қалқанша маңы безі, тіл, өңеш, асқазан, 12 елі ішек, жіңішке ішек, тоқ ішек, бауыр*, ұйқы безі, көкбауыр*, бүйрек*, бүйрек үсті бездері*, қуық, ұрық көпіршіктері, простата*, аталық бездер*, аналық бездер*, жатыр, қынап, ми*, гипофиз*, жұлын, көз алмасы және макроскопиялық өзгерістері бар басқа да ағзалар мен тіндер. Бұл орайда жұлдызшамен белгіленген ағзалар өлшенеді.

Өлген және өлім халіндегі жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

Препарат енгізуді тоқтатудан кейін жануарлардың бір бөлігін, егер функционалдық өзгерістер анықталғанда, қалыпқа келтіру кезеңін зерттеуге қалдырады; тірі қалған басқа жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді.

Гистологиялық зерттеу бақылау тобының және препараттың ең жоғары дозасының әсеріне ұшырайтын топтың жануарларына жасалады; басқа топтар жануарларының ағзаларына, қажеттілігіне қарай, ағзалардан макроскопиялық өзгерістер табылғанда, нысана-мүшелер анықталғанда гистологиялық зерттеу жасалады; қажетті гематологиялық және биохимиялық зерттеулер сойыс кезінде барлық топтарда жүргізіледі.

Кеміргіш еместерді зерттеу (бигль-иттер, маймылдар).

7. Жедел уыттану:

1) жануарлар: жануарлардың бір түрі;

2) топтағы жануарлар саны 2 жануардан кем емес;

3) енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны;

4) дозалары: өлімге соқтыратын бағдарлы дозасын анықтауға арналған екі доза;

5) енгізу жиілігі: бір рет;

6) қадағалау ұзақтығы: 14 күн;

7) Эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайын күнделікті бақылау, қадағалау кезеңінде кем дегенде 3 рет өлшеу, қажеттілігіне қарай зертханалық зерттеулер, бақылау кезеңінің соңында немесе өлгеннен кейін әр топтың барлық жануарлары сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді, қажеттілігіне қарай гистологиялық зерттеу жасалады.

8. Жеделге жуық уыттану:

1) жануарлар: екі жыныстың 1 түрі;

2) жануарлар саны: әр жыныс тобында 3-тен кем емес;

3) енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғанына сәйкес;

4) дозалары: дәрілік заттың үш дозасына екі жыныс жануарларында зерттеу жасалады;

5) бақылау тобы: интактілі топты міндетті түрде қалыптастыру; субстанция енгізуге ерітінділерді, қоспалар немесе капсулаларды пайдаланғанда жоғарыда аталған компонент енгізілетін қосымша бақылау тобы қажет;

6) енгізу мерзімі: апта ішінде күнделікті енгізгенде 28 немесе 90 күн;

7) эксперименттік бағдарлама: жалпы жағдайды күнделікті қадағалау; аптасына 1 рет өлшеу және қоректенуін бақылау; гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер, қажеттілігіне қарай, әр топтағы барлық жануарларға жүргізіледі.

Өлген жануарлар сойылады, макроскопиялық тексеруден өтеді, ағзалары өлшенеді және гистологиялық тұрғыда зерттеледі. Гематологиялық және биохимиялық зерттеулер өлім халіндегі жануарларда кейіннен оларды сою, макроскопиялық зерттеу, ағзаларын өлшеу және гистологиялық зерттеумен жүргізіледі;

Эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларда гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық зерттеулер, несеп талдауы, ал қажет болғанда, басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі. Эксперимент аутопсия, макроскопиялық тексеру, ағзалар мен тіндерді өлшеу, гистологиялық зерттеумен аяқталады.

9. Созылмалы уыттану:

1) жануарлар: екі жыныстың бір түрі;

2) жануарлар саны: екі жыныстың 4 жануарынан кем емес;

3) енгізу жолы: клиникалық қолдануға ұсынылғаны;

4) дозалары: екі жыныс жануарларына арналған үш доза және бақылау;

5) бақылау тобы: интактілі бақылау және, егер ол экспериментте пайдаланылса, тиісті ерітіндіні енгізумен бақылау;

6) енгізу ұзақтығы: препаратты аптасына 7 күн енгізгенде 6 ай немесе 1 жыл;

7) эксперименттік бағдарлама: күнделікті тексеру; өлшеу және қоректенуін анықтау алғашқы 3 айда аптасына 1 рет, ал артынан әр ай сайын 1 рет; әр топтың барлық жануарларына гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық, физиологиялық зерттеулер, несеп талдауы және, қажет болса, басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі.

Эксперимент барысында өлген жануарлар сойылады, макроскопиялық сипатталады, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

Эксперимент соңында барлық тірі қалған жануарларда гематологиялық, биохимиялық, офтальмологиялық зерттеулер, несеп талдауы және қажеттілігіне қарай басқа да зертханалық зерттеулер жүргізіледі; жануарлар сойылады, макроскопиялық тексеріледі, ағзалары өлшенеді және гистологиялық зерттеу жасалады.

10. Фармакологиялық заттар уыттылық әсерінің зияндығы мен қауіптілігін бағалаудың негізгі өлшемшарттары:

1) маусымдық нормалар шегінен шығатын функционалдық көрсеткіштерінің статистикалық сенімді өзгерістері;

2) функционалдық жүктемелер кезінде айқындалатын жасырын функционалдық бұзылулар;

3) анықталған функционалдық және құрылымдық өзгерістердің дозаға тәуелділігі;

4) зерттелетін заттардың әсер етуін тоқтату кезінде сақталатын анықталған өзгерістердің тұрақтылығы;

5) ағзалар мен тіндердегі функционалдық және құрылымдық бұзылулардың өзара байланысы;

6) емдік әсерінің аз ауқымы және препараттың шын мәнінде артық дозалану мүмкіндігі.

11. Иммундық уыттылығын және аллергенділігін зерттеу. Міндетті түрде тестіден өткізіледі:

1) субстанциялар және барлық дәрілік түрлер;

2) құрамында қолдануға медициналық тәжірибеде рұқсат етілмеген қосымша заттары бар және белсенділіктің осы түрі тұрғысынан бұрын зерттелмеген жаңа дәрілік түрлер, осы орайда бұл заттардың әрқайсысы бөлек зерттеледі;

3) бірнеше фармакологиялық заттың бір дәрілік түрде бекітілген біріктірілімдері – біріктірілімнің өзін және әр ингредиентін бөлек зерттеумен;

4) дәрілік түрінің құрамы жаңа, оны дайындау технологиясы немесе қосымша заттар құрамы өзгертілген дәрілік заттар – тек қана дайын дәрілік түрінің зерттелуімен.

12. Иммундық уыттылығы мен аллергенділігін тестілеу мынадай көрсеткіштері бар дәрілік заттар үшін міндетті емес:

1) ересектердегі қатерлі жаңа түзілімдерді емдеу үшін;

2) өмірге тікелей қатер төндіретін ауруларды емдеу үшін;

3) иммундық жүйеге ықпалы толық зерттелген жаңа иммуномодуляциялаушы дәрілер;

4) in vitro диагностикумдары.

13. Алдын ала зерттеу ксенобиотик үшін ең сезімтал нысананы анықтау және ең төмен әсер ететін дозаны белгілеу мақсатында жүргізіледі. Ең оңтайлысы дозалардың 2 деңгейін сынау болып табылады. Ең төменгі дозасы – клиникалық сынақтарға ұсынылуына жақын емдік доза (1TD), ең жоғарғысы – клиникалық сынақтарға ұсынылуынан біршама жоғары (10TD), бірақ дәрілік заттың емдік әсер ету ауқымының аралығынан шықпайтын дозасы.

Егер заттың іс жүзіндегі емдік дозасы белгісіз жағдайда, жануарларды сенсибилизациялау үшін тиісті енгізу тәсілінде DL50 (DL50 1/10; 1/100; 1/1000) мәнінен біршама аз бірізділіктегі дозаларды пайдалануға болады.

14. Жануарлар. Зерттеу екі жыныстың да желілес жануарларында жүргізіледі. Жануарларды таңдағанда гендік бақылау ерекшеліктерін есепке алу керек. Жауап беруі

жоғары және төмен желілерде ксенобиотиктердің ықпал етуімен иммуногенездің әртүрлі модуляциясы байқалатындықтан, экспериментке жануарлардың екі оппозициялық түрін қосу керек. Зерттеуді 6-8 апталық жастағы жануарларға жүргізген дұрыс.

15. Иммунологиялық экспериментте, әдетте, желілес жануарлар пайдаланылады:

1) Тышқандар:

С57Б1/И-2В/ - қой эритроциттеріне (ҚЭ) реакция беруі төмен;

СВА/Н-2К/; BALB/c/H-2d/ - ҚЭ реакция беруі жоғары;

СВА; DBA/2J/H-2d/; BALB/c - табиғи киллерлердің (ТК) цитоуыттылық белсенділігі жоғары;

A/S және /H-2d/; AKP/J/H-2K - ТК цитоуыттылық белсенділігі әлсіз;

/СВАхС57BL/F| - қожайынға қарсы трансплантат реакциясында пайдаланылады;

BALB/c; C57BL; C3H/He/H-2к – құрамындағы комплемент деңгейі жоғары;

Рандомбредті егеуқұйрықтар ОИ – IgE өндірушілер;

Hardy теңіз шошқалары.

Жануарлар саны. Топтар статистикалық сенімді эксперименттік деректер алу ескерілетін

ең кемінде 10 жануардан құралады.

Клиникалық қолдануға ұсынылған енгізу жолы.

Дозалар деңгейі. Дозалардың кем дегенде 2 деңгейін пайдаланған дұрыс.

Енгізу режимі. Заттарды енгізу ұзақтығы әркімге жеке таңдалады, препаратты клиникада қолдану ұзақтығы мен оңтайлы иммундық жауап алуға қажетті мерзімдер немесе эксперименттегі аллергиялық реакция бойынша нұсқауларға сүйену керек.

Эксперименттік зерттеулер: жануарларда тест-препараттар енгізер алдында тәжірибеде зерттелуге жататын фондық көрсеткіштер түсіріледі (фагоцитоз, хемотаксис, IgA, IgG, IgM мөлшері); егер тестіленген заттың айқын реакциялық қабілеті болса, жануарларда жүргізілген эксперименттерде оның салмаққа және иммунитеттің орталық және шеткергі ағзалары жасушалығына және қан формуласына ықпалы анықталады.

16. Иммундық уытты және аллергенді әсерін негізгі зерттеу.

Жануарлар. Екі жыныс жануарларының кемінде екі түрі пайдаланылады.

Жануарлар саны. Эксперименттік топтар екі жыныстың кемінде 10 жануарынан құралады. Егер иммундық уытты және аллергенді әсері динамикада зерттелсе, зерттеудің белгілі бір мерзімдерінде сойысқа арналған топтағы жануарлардың санын арттыру қажет. Әр топ салмақ көрсеткіштері бойынша рандомизацияланады.

Енгізу жолы. Енгізу жолы препаратты клиникалық тағайындау жолына сәйкес болады. Егер клиникада енгізілуге ұсынылатын жолын экспериментте қайталауға болмайтын жағдайда, экспериментатор адамның иммундық жүйесінің ксенобиотиктерге сезімталдығының жануарлардағыдан біршама есе жоғары екенін

ескеріп, ең күшті иммундық жауап немесе аллергенді әсер тудыратын дәрілік затты енгізу жолын пайдалану құқығын өзінде қалдырады. Осыған орай, толық немесе толық емес Фрейнд адъювантымен бірге тест-препарат жиі енгізіледі.

Дозалар деңгейі. Тәжірибеге алынған жануарлардың әр жынысына дозалардың кемінде 2 деңгейі алынады, бақыланатын жануарлар сол көлемде және реттілікте пайдаланылған еріткішті алады.

Бақылау. Зерттеуге міндетті интактілі бақылау кезінде иммундық белсенділік бақылауы оң болған топ қосылады.

Енгізу ұзақтығы. Оңтайлы иммундық жауап алу есебімен зерттелетін иммунологиялық және аллергологиялық көрсеткіштерге қарай белгіленеді.

Бақылау кезеңі. Иммундық жүйенің функционалдық жағдайын зерттеуді тестіден өткізілетін препарат туындататын бұзылулар қайтымдылығын түсіндіруге арналған эксперимент аяқталған соң 1 ай бойы жалғастырады.

Тест өткізілетін препараттың аллергенді әсерін бағалау әдістері: жалпы анафилаксия реакциясындағы анафилактогенді белсенділігін бағалау (анафилаксиялық шок); белсенді тері анафилаксиясы; тышқандардағы "баяу" типтегі аса жоғары сезімталдық реакциясы; иммундық кешендер реакциясы; терідегі аппликациялар әдісі.

in situ әдістері: теңіз шошқаларына жүргізілген экспериментте трахея-бронх тізбегі тегіс бұлшықеттерінің зерттелетін препараттарға сезімталдығын бағалау әдістері.

in vitro тестілері: жуан жасушалардың тікелей емес кері түйіршіктену реакциясы; макрофагтар көшуін тежеу реакциясы; жалған аллергиялық реакциялар (Шор тестісі)

Дәрілік заттың иммундық уыттылығын бағалауды екі сатыда өткізу ұсынылады.

Бағалаудың алғашқы сатысы іс жүзінде иммундық жүйенің барлық функциясын қамтитын ең аз интегралдық сипаттамаларын алуға мүмкіндік береді және мыналарды қамтиды:

1) гуморальді иммунитет жағдайын жиынтықты бағалау (гемагглютинация реакциясы;

2) антиденелер түзетін жасушалар мөлшерін анықтау; қой эритроциттерімен иммунизациялау);

3) Т-жасушалық иммунитет жағдайын жиынтықты бағалау – лимфоциттердің алло-аралас өсіріндісіндегі (ЛАӨ) пролиферация және лимфоциттердің алло-аралас өсіріндісіндегі Т- киллерлер жайылуы;

4) жасушалық табиғи төзімділік жай-күйін (фагоцитоз, хемотаксис) жиынтықты бағалау.

2-ші сатыдағы тестілер иммундық жүйе жасушаларының мөлшерін және субпопуляция функциясын бағалауға мүмкіндік береді. Осы сатыда мыналардың функционалдық белсенділігі бағаланады:

1) реттегіш лимфоциттер (интерлейкин-2 өнімі бойынша Т-хелперлер белсенділігін айқындау;

2) лимфоциттердің және лимфоциттердің аралас өсіріндісінің бласттрансформация реакциясын тежеуге қатысты Т-супрессорлар белсенділігін айқындау);

3) эффекторлы лимфоциттер (Т-лимфоциттер белсенділігін – лимфоциттердің Т-митогендермен бласттрансформация реакциясын анықтау және Т-лимфоциттер санын анықтау – цитоуыттылық тестісі, Т-киллерлер мен табиғи киллерлерді айқындау – тану, өлім соққысы;

4) "баяу" типтегі аса жоғары сезімталдық эффекторларын айқындау; В-лимфоциттер белсенділігін – В-лимфоциттердің В-митогендермен пролиферациясын анықтау, В-лимфоциттер мөлшерін (цитоуыттылық тестісі) анықтау, Манчини бойынша JgM; IgA; IgG антиденелер өнімі);

5) макрофагтар (макрофагтар қозғалғыштығын анықтау – макрофагтардың көшу тежелісінің тестісі, интерлейкин-1 өндірілуін анықтау).

Препараттарды иммундық уыттылық әсері тұрғысынан сынаудың екінші сатысы, егер бағалаудың алғашқы сатысында дәрілік заттың иммундық уыттылық әсері анықталған, бірақ оны иммундық уытты емес аналогпен ауыстыруға болмайтын жағдайда жүргізіледі, ондай жағдайларда клиникалық сынақтар сатысындағы иммунологиялық бақылау және иммуномодуляторлар енгізу көмегімен анықталған иммундық уыттылық әсерін мақсатты бағытта түзету ұсынылады.

Егер аталған патологияда қолданылатын тиімді дәрілік заттар саны өте шектеулі болса.

17. Иммундық уыттылық және аллергия тудырушы әсерін тестілеу, әдетте, дәрілік заттың соңғы енгізілуінен кейінгі 7-14-21 тәуліктерде жүргізіледі. Егер иммундық және аллергиялық реакциялардың дамуы динамикада зерттелсе немесе осы жағымсыз әсерлердің қайтымды болу мүмкіндігі анықталса, эксперименттер 2-3 айға дейін жалғасады.

Эмбриоуытты әсерін және репродуктивтік функцияға ықпалын зерттеу:

1) эмбриоуытты қасиеттер тұрғысынан зерттеуге өмірінің ұрпақ өрбіту кезеңіндегі әйелдерге тағайындалатын барлық жаңа фармакологиялық дәрілер, сондай-ақ жаңа немесе бұрын қолданылған дәрілік заттардың дәрілік түріне қосылған қосымша заттар алынады. Зерттеулер антенатальді даму кезеңінің соңына қарай ұрпақтың жай-күйін де (I зерттеу сатысы), постнаталді тіршілік кезеңіндегі ұрпақтың жай-күйін де (II зерттеу сатысы) зерттеуді қамтиды. Егер препарат өте күшті немесе күшті тератогенді болса, сынақтар I сатымен шектеледі.

2) егеуқұйрықтардағы эмбриоуытты әсерін зерттеу

I зерттеу сатысы.

Жануарлар. Желілес, гибридті немесе рандомбредті егеуқұйрықтар.

Жануарлар саны. Тәжірибеге алынған және бақыланатын топтарда кемінде 20 буаз жануар болады. Буаздықтың алғашқы күні сперматозоидтардың қынаптық жағындыдан табылған күні болып саналады.

Енгізу жолы. Ішу арқылы енгізу кезінде клиникалық қолдануға ұсынылған зат зондпен енгізіледі.

Дозалары. Үш дозасын сынақтан өткізу мақсатқа сай. Жоғарысы ретінде препарат енгізудің таңдалған режимінде көзге көрінетін уыттану белгілерінің дамуы мен ұрғашылардың өлуі орын алмайтын ең жоғары дозасы пайдаланылады. Уыттылығы аз заттардың жоғары дозасы сыналғанда тәжірибеге алынған жануарларға енгізілген сұйықтық көлемі жануарлардың осы түріне және нақты енгізу жолына арналған ең жоғары рұқсатты мөлшерінен аспайды.

Бақылау тобы. Экспериментке теріс, оң және интактілі бақылау топтары қосылады. Теріс бақылау үшін сыналушы зат субстанциясын енгізу үшін пайдаланылатын еріткіш немесе қоспалар енгізіледі.

Енгізу режимі. Зат әртүрлі топтарға буаздықтың 1-ден 6 дейін, 6-дан 16 дейін және 16-дан 19 күніне дейінгі күндері тәулігіне бір рет енгізіледі. Зерттелетін зат буаздықтың 6-шы күнінен 16 күніне дейін үш дозада, қалған мерзімдерде жоғары дозада енгізіледі. Егер зат жоғары дозада енгізілгенде эмбриоуытты әсері білінсе, шектік дозаны айқындау үшін қосымша зерттеулер жүргізіледі. Зерттелетін затты енгізу мерзімдері ұрғашылар буаздығының бүкіл кезеңін қамтиды, өйткені ұрықтың препаратқа сезімталдығы оның даму сатысына байланысты болады.

Бағалау әдістемесі: буаз ұрғашылардың жай-күйі мен мінез-құлқын күнделікті бақылау; жануарларды апта сайын өлшеу; эвтаназия және нәтижелерді бағалау үшін буаздықтың 20-шы күні ұрғашыларды сойып тексеру; эмбриоуытты әсер көрсеткіштері ретінде алдыңғы және кейінгі имплантациялық эмбриондық өлімге ұшырау, морфологиялық (анатомиялық) даму ақаулары, ұрықтар дамуындағы жалпы кідіріс анықталады.

Имплантация алдында өлімге ұшырау аналық бездердегі сары денелер саны мен жатырдағы имплантация орнының көлемі арасындағы айырмашылық бойынша; имплантациядан кейін өлімге ұшырау – имплантация орнының көлемі мен тірі ұрықтар саны арасындағы айырмашылық бойынша айқындалады.

Тератогенді әсерін бағалау үшін сырттай тексеру кезінде аномалиялары бар ұрықтар саны есептеледі, ал артынан ұрықтардың жалпы саны екі топқа бөлінеді. Ұрықтарда ішкі ағзалардың жай-күйі, басқаларында (%) қаңқаның жағдайы зерттеледі. Барлық ұрықтар өлшеніп, олардың краниокаудалді өлшемі анықталады. Бақылау бірлігі ретінде бір ұрғашыны сойып тексеру кезінде алынған нәтижелер қабылданады. Нәтижелерді статистикалық өңдеу параметрлік емес өлшемшарттар әдістерімен жүргізіледі.

II зерттеу сатысы.

Жануарлар. Зерттеулер виргильді ұрғашыларда, гибридтерде немесе рандомбредті жануарларда жүргізіледі.

Жануарлар саны. Тәжірибеге алынған және бақыланатын топтарда 15-тен кем емес ұрғашы тұқым алады.

Енгізу жолы: Көбінесе клиникалық пайдаланылуына барабар.

Дозалары. Тиімді дозасы немесе бірнеше есе арттырылған емдік дозасы сыналады.

Бақылау тобы теріс бақылау қызметін атқарады, субстанциялар енгізілгенде пайдаланылатын еріткіштердің немесе басқа қоспалардың әсеріне ұшырайды.

Енгізу режимі: Тәулігіне бір рет, буаздықтың бірінші күнінен соңғы күніне дейін.

Бағалау әдістемесі: буаз ұрғашылардың жалпы жағдайы мен мінез-құлқын күн сайын бақылау; күнделікті өлшеу, дене салмағының өсуін талдау; постнатальді тіршілік кезеңіндегі тұқымның мінез-құлқын зерттеу; тұқымда репродуктивтік функция тарапынан болатын бұзылуларды, негізгі функционалдық жүйелер (бауыр, жүйке, эндокриндік, иммундық және т.б.) жағдайын зерттеу.

Тууға дейін 3-4 күн бұрын буаз ұрғашылар жеке торларға орналастырылады. Әр саңғырықта, мүмкіндігінше, еркектер мен ұрғашылардың бірдей санымен 8 жаңа туған төлден қалдырылады. Бала егеуқұйрықтарды туғаннан кейін 23-25 күні анасынан айырады.

Тұқымды зерттеуді туғаннан кейін 24 сағат өткен соң барып бастайды және 2-3 айлық жасқа дейін жалғастырады. Мінез-құлқын бағалау келесі көрсеткіштер бойынша жүргізіледі: тұқымның физикалық дамуын жалпы қадағалау; ұрғашымен қоректендірілу кезеңінде сенсорлық-қозғалыс рефлекстерінің жетілу жылдамдығы; қоректендіру аяқталудан кейінгі тұқымдағы қозғалыстық және эмоциялық мінез-құлық және қимылс үйлестіру қабілеті; оң және теріс нығайтылуымен шартты рефлекстердің қалыптастырылуы, дарыған дағдылардың сақталуы (үйретілу және жады).

Тұқымның негізгі жүйелерінің жағдайын бағалаудың эксперименттік бағдарламасы зерттелген препараттың фармакологиялық белсенділігіне байланысты және токсикологияда пайдаланылатын әдістерге ұқсас болады. Препаратты ұзақ уақыт енгізуде техникалық қиындықтар туындағанда оны 3-5 күн қатарынан енгізуге болады, бірақ бұл орайда буаздықтың бүкіл кезеңін қамтитын жануарлар топтарының санын көбейтуді қарастыру қажет.

Статистикалық өңдеу кезінде тиісті көрсеткішінің орташа мәні ретінде бөлек саңғырыққа арналған шама қабылданады, ұрғашылар мен еркектерге арналған нәтижелерді әр бөлек талдау мүмкіндігін қарастырған дұрыс.

3) үй қояндарындағы эмбриоуытты әсерін зерттеу.

Жануарлар. Зерттеулер виргильді ұрғашыларда жүргізіледі.

Жануарлар саны. Әрбір топ кемінде 12 буаз қояннан құралады. Буаздықтың алғашқы күні сперматозоидтардың қынаптық жағындыдан табылған күні болып саналады.

Енгізу жолы: Енгізу тәсілі дәрілік заттың клиникалық қолданылуына сәйкес келеді.

Дозалары. Зерттеулер жоғары доза деңгейінде жүргізіледі.

Бақылау тобы. Экспериментке теріс, оң және интактілі бақылау топтары қосылады.

Енгізу режимі: Сыналатын затты буаздықтың 6-18 күндері аралығында тәулігіне бір рет енгізу ұсынылады.

Бағалау әдістемесі:

1) эвтаназия және ұрғашыларды сойып тексеру буаздықтың 27-28 күні жүргізіледі;

2) эмбриуыттылық көрсеткіштері алдыңғы және кейінгі имплантациялық эмбриондық өлімге ұшырау, морфологиялық даму ақаулары, ұрықтар дамуының жалпы кідірісі болып табылады.

Тератогенділікке тестілеу жүргізетін бөлімшелерде интактілі бақыланатын жануарлардан алынған даму аномалияларының өздігінен пайда болу деңгейін " жинақтық" бақылау деректері болады.

4) дәрілік заттардың репродуктивтік функцияға ықпалын зерттеу.

Дәрілік заттардың эмбриондардың, ұрықтардың кейіпсіздігі мен өлуін туғызып қана қоймай, гаметогенезге ықпал етуі мүмкін екенін ескеріп, жаңа әлеуетті дәрілік заттардың гонадоуытты әсерін зерттеу қажет. Осы мақсаттарға арналған жануарлар түрлері мен желілері олардың репродуктивтік статусы, туа біткен кейіпсіздік және белгілі гонадоуытты агенттерге сезімталдық деңгейі туралы ақпаратты есепке алумен таңдалады. Өздігінен болатын кейіпсіздік деңгейі төмен жануарларда зерттеу жүргізген дұрыс.

Жануарлар. Зерттеулер екі жыныстың жануарларында жүргізіледі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 20 еркек және 40 ұрғашы болуы ұсынылады.

Енгізу жолы клиникалық қолдану тәсіліне сәйкес.

Дозалар деңгейі. Зат 3 дозада сыналады.

Бақылау тобы. Теріс, оң және интактілі бақылау топтары пайдаланылады.

Енгізу кезеңі. Жұптасуға дейін препарат еркектерге 60-70 күн, ұрғашыларға 15-30 күн ішінде енгізіледі.

Бағалау әдістемесі: күнделікті бақылау, апта сайын өлшеу және қорек тұтыну мөлшерін анықтау.

Ұрғашыларды еркектермен проэструс сатысында және 2:1 арақатынасында 2 эстралді цикл мерзімімен шағылыстырады. Ұрықтандыру қынаптық жағындылар көмегімен тіркеледі. Шағылысқан ұрғашылардың жартысы буаздықтың 17-21 күнінде өлтіріледі, ұрғашылардың екінші жартысын тууға дейін қалдырады және қоректендіру кезеңі аяқталғанша тұқымның физикалық дамуын бақылайды.

Бағалау өлшемшарттары: имплантация алдындағы және одан кейінгі өлімге ұшырау деңгейінің; тұқым өрбіту және буаз болу индексі шамаларының есебі.

Мутагенділігін зерттеу

Мутагендік белсенділігін зерттеуге жаңа фармакологиялық дәрілердің бәрі алынады

.

Ісікке қарсы дәрілерді мутагенді белсенділік тестісінен өткізу міндетті емес, бірақ оның қолданылу көрсетілімдері кеңейтілгенде мутагенділігін бағалау қажет.

18. Индикаторлық бактериялардағы гендік мутациялар есебі (Эймс тестісі).

Штаммдары. Salmonella typhimurium TA1537, TA98, TA100 штаммдары пайдаланылады.

Дозалар деңгейі. Препараттың 5 дозасын сынақтан өткізу қажет. Ең жоғары дозасы бір шыныаяққа 1 мг сәйкес болады. Субстанцияларда бактерияға қарсы қасиеттер болған жағдайда ең жоғары дозасы бактерияға қарсы әсер туғызатын дозасына сәйкес келеді.

Бақылау топтары. Теріс және оң бақылау топтарын экспериментке қосу қажет. Еріткіш алатын топ теріс бақылаумен, ал белгілі мутагендер микросомалық белсендіруші қоспа (S9) болатын және болмайтын топтарда оң бақылаумен қызмет етеді. Фракция S9 алдын ала метаболизмдік ферменттер индукциялануымен сүт қоректілердің бауырынан әзірленеді.

Метаболизмдік белсенділену. Тест микросомалық белсендіруші қоспаның болуымен және болмауымен бөлек орындалады.

Нәтижелерді ұсыну: ревертанттар көрсеткіштерінің орташа мәндерінің бастапқы деректері кестелерде ұсынылады.

19. Егеуқұйрықтардың сүйек кемігі жасушаларындағы хромосомалық аберрациялар тестісі.

Жануарлар. Егеуқұйрық түрлерінің біреуі пайдаланылады. Мутагенділігін зерттеуге пайдаланылатын жануарлар генетикалық тұрғыда біртекті болуы мүмкін. Тышқан-тетрагибридтер немесе рандомбредті жануарларды пайдалануға жол беріледі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 5 жануардан болады.

Енгізу жолы клиникалық қолдану тәсіліне сәйкес келеді.

Дозасы. 1-ші бақылау тобында 1 доза сыналады. Адамға арналған DL50-тан бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады.

Бақылау топтары. Мутагенділігін тестілеуде теріс және оң бақылау қамтылады. Теріс бақылау (еріткіш), тестіленетін қосылыстан басқа, барлық мүмкін болатын ауыспалылар әсеріне жауап реакцияларын талдауға пайдаланылады. Оң бақылау ретінде белгілі мутагендер пайдаланылады. Оң бақылау үшін тестіленетін қосылысқа биотрансформация сипаты бойынша ұқсас мутагенді пайдаланған дұрыс. Егер бұл мүмкін болмаса, үлгілік мутагендерді пайдалану керек.

Енгізу режимі. Бір реттік енгізу пайдаланылады, қажет болған жағдайда енгізулер санын арттырылады.

Әдістемесі. Эксперименттік топтың барлық жануарлары метафаза сатысында гистопрепараттар әзірлеуге ұласатын сыналатын қосылыс енгізілген соң тиісті уақытта

өлтіріледі. Жануарларда сыналатын қосылыс экспозициясының 2 мерзімі пайдаланылады – 6 және 24 сағат. Талдау әр жануардағы 100 метафазалық жасушаға жасалады.

Нәтижелерді ұсыну: талданған жасушалардың жалпы саны; олардың ішіндегі аберранттылардың пайыздық арақатынасы; аберрациялар өрісі және олардың пайыздық арақатынасы; тәжірибеге алынған және бақыланатын топтардағы қалыпты және аберрантты метафазалық жасушалардағы x2 статистикасының мәні.

20. Егеуқұйрықтардағы өлімге ұшыратын доминантты мутациялар тестісі.

Жануарлар. Егеуқұйрықтардың бір түрі.

Жануарлар саны. Әр топта кемінде 15 еркек болады, әр еркекке 3 апта бойы апта сайын 3 ұрғашыдан шағылыстырады.

Енгізу жолы адамға ұсынылатынына сәйкес келеді.

Дозалары. Бір дозасы және бір бақылау тобы сыналады. Адамға арналған DL50 бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады.

Бақылау тобы. Енгізілген дәрілік затта еріткіш бар болса, бақылау тобы осы еріткішті алады.

Енгізу режимі: Бір реттік енгізу пайдаланылады, қажет болған жағдайда, енгізулер саны арттырылады.

Әдістемесі. Өңдеуден өткізілген еркектер 3 апта ішінде апта сайын интактілі ұрғашылармен жұптастырылады; тәжірибеге алынған ұрғашылардың бәрі еркектермен жұптастырылған соң тиісті уақытта өлтіріледі; ұрғашыларды сойып тексеруден кейін әр буаз ұрғашыдағы тірі және өлі эмбриондар саны есептеледі.

Нәтижелерді ұсыну: фертилді ұрғашылар пайызы; топтардағы тірі және өлі эмбриондардың жиынтық саны; сперматогенездің әрбір сатысында (аптасында) тәжірибеге алынған және бақыланатын топтардағы тірі және өлі эмбриондар арақатынасының x2 статистика мәні.

21. Аралық қожайын ретінде сүт қоректі пайдаланылатын индикаторлық бактериялардағы гендік мутациялар есебі.

Штаммдары. Salmonella typhimurium TA1950, TA1534 штаммдары пайдаланылады.

Жануарлар: тышқандар.

Препараттың бір дозасы сыналады. Адамға арналған DL50 бастап немесе 100 еселік емдік дозасына тең доза пайдаланылады. Бактерияға қарсы әсер ететін препараттарды индикаторлық бактериялардың қырылу деңгейінен 90% асып кетпеу үшін /DL50, 1/10 DL50, 1/100 DL50 және 1/1000 DL50, дозаларда пайдалану мақсатқа сай.

Енгізу жолы адамға ұсынылатын тәсіліне сәйкес келеді.

Бақылау тобы. Теріс және оң бақылау топтарын экспериментке қосу қажет.

Енгізу режимі. Бактериялардың 1 мл өсіріндісі құрсақ ішіне енгізіледі, өсіріндіні енгізілген соң бірден зерттелетін дәрілік зат енгізіледі. Зерттелетін препаратты құрсақ ішіне енгізу жануарға өсіріндіні енгізуден кейін 30 минуттан соң атқарылады.

Әдістемесі. 3 сағаттық инкубациядан кейін жануарды омыртқаның мойын бөлігін үзумен өлтіреді, құрсақ ішіне буфер енгізіледі, құрсақ қуысын сояды және одан бактериялық суспензия алады. Суспензияны ревертанттар санын алу үшін селективті агар бар шыныаяққа, алдын ала сұйылтудан соң, қоректік ет-пептонды агар бар шыныаяққа себелейді.

Нәтижелерін ұсыну: тірі қалған бактериялар санына ревертанттар саны қосылатын бастапқы деректер; бактериялық суспензия титрі; осы нұсқа бойынша мл мәніне ревертанттар санының көрсеткіші; Уилкоксон өлшемшартының көмегімен статистикалық талдау пайдаланылатын индукцияланған мутациялар жиілігінің көрсеткіші.

22. ДНҚ-зақымдаушы әсерін есептеу

Штаммдары: жабайы типті E. coli WP2 және polA, recA-мутантты.

Дозалары. Препараттың 6 дозасын сынау қажет. Бактерияға қарсы препараттар үшін ең төменгі концентрация ретінде мутантты штаммдардың өсуі байқалатын тұстағы, ал ең жоғары концентрация ретінде бактериялардың өсуін тежейтіні пайдаланылады. Ең жоғарысынан 2 және 4 есе аз концентрациялары аралықтық болып табылады.

Бақылау топтары. Теріс бақылау (еріткіш) және оң бақылау – ДНҚ-зақымдаушы әсер туғызатын қосылыс енгізу.

Әдістемесі. Тіршілікке қабілетті бактериялар өсіріндісі сыналатын химиялық қосылысқа қосылады және 37YC тұсында 18 сағат бойы инкубацияланады. Бактериялардың өсуі жақсы көрінуі үшін суспензияға күрең қызыл бромкреозол индикаторы қосылады, ол бактериялардың өсуі есебінен ортадағы pH өзгергенде өз түсін көгілдірден сарыға өзгертеді.

Нәтижелерін ұсыну: жабайы типті штамм мен мутантты бактериялар өсуінің болуын немесе болмауын тіркеу кестеде "+" немесе "-" белгілерімен беріледі.

Канцерогенділігін зерттеу

23. Келесі көрсетілімдері бар жаңа дәрілік заттардың бәрі міндетті түрдегі канцерогенділік тестісінен өткізіледі:

1) профилактикалық мақсатта қолданылатын, емдік-косметикалық, репеллентті дәрілер мен контрацептивтер;

2) ұзақ уақыт (15 күннен аса) қайталанатын курстармен бүкіл өмір бойы қолдануға арналған;

3) дәрігер рецептісінсіз тұрғын халықтың ауқымды бөлігінің пайдалануына арналған;

4) балалар тәжірибесінде, сондай-ақ жүкті әйелдерде және лактация кезеңінде қолдануға арналған.

24. Канцерогенділік тестісінен өткізілмейтін дәрілік заттар:

1) ересектердегі қатерлі жаңа түзілімдерді емдеуге арналған;

2) өмірге тікелей қатер төндіретін ауруларды емдеуге арналған.

25. Эксперименттік жануарлар. Зертханалық жануарлар түрлері мен желілері олардың инфекциялық ауруларға төзімділігінің, тіршілік ету ұзақтығының, өздігінен ісік түзілуінің, белгілі канцерогендерге сезімталдығының ескерілуімен таңдалады. Жануарлардың әр алуан түрлері мен желілерін зерттелетін препарат қасиеттерін ескерумен алдын ала сынақтарда және ұзаққа созылатын экспериментте пайдаланады.

Зерттеу әдістері.

Алдын ала зерттеу. Ұзақ уақыттық экспериментке арналған дозалар деңгейін анықтау мақсатында жүргізіледі.

Жедел уыттылығына зерттеу субсозылмалы экспериментке арналған дозаларын анықтау мақсатында жануарлардың шағын санында жүргізіледі. Субсозылмалы уыттылығын зерттеу ұзаққа созылатын эксперимент жүргізу үшін ең жоғары-көтерімді дозасын (ЖКД) таңдау мүмкіндігін береді.

Жануарлар. Тышқандар, егеуқұйрықтар, атжалмандар пайдаланылады. Зерттеу екі жыныс жануарларының 6-8 апталық сау 2 түрінде жүргізіледі.

Жануарлар саны. Топтарда екі жыныстың да 10 жануарынан болады.

Енгізу жолы. Зат ұзақ уақыттық эксперименттегідей тәсілмен енгізіледі. Препаратты ішу арқылы енгізу зондпен атқарылады. Зерттелетін препаратты тамақпен немесе сумен араластыруға болады. Ас құрамындағы зерттелетін дәрілік зат мөлшері 5%-дан аспайды. Зерттелетін дәрілік затты тамақпен немесе ауыз сумен енгізу атап көрсетілген жағдайларда препараттың тұрақтылығын алдын ала зерттеуден кейін әр жануарға жекеше есептеледі.

Дозалар деңгейі. Кемінде үш доза пайдаланылады. Жоғары доза кейбір уытты әсер ету белгілерін туындатады, ең азының осыған ұқсас әсері болмайды.

Енгізу режимі: Зат 90 күн бойы күн сайын енгізіледі. Жинақтаушы әсері көрініс берген жағдайда енгізу ұзақтығы ұзартылады.

Эксперименттік зерттеулер: жануарлардың бәрін күн сайын қарап тексеру; барлық жануарларды күнделікті өлшеу; өлген және эксперимент соңында өлтірілген жануарлардың барлық ағзалары мен тіндерін макро- және микроскопиялық зерттеу.

Нәтижелерін ұсыну: ұзақ уақыттық экспериментте ең жоғары дозасы жеделге жуық тәжірибеде жануарлардағы дене салмағы өсуінің, бақылаумен салыстырғанда, 10%-дан көп емес төмендеуін туындататын дозаға сәйкес келеді; ең жоғары дозасы екі жыныс жануарларының әр түріне белгіленеді.

26. Ұзаққа созылатын эксперименттегі канцерогенділік зерттеуі.

Жануарлар. 6-8 апталық жастағы жануарлардың кемінде екі түрі пайдаланылады.

Жануарлар саны. Топтарда кемінде екі жыныстан 50 жануар болады. Әр топ дене салмағына сәйкес рандомизацияланады.

Енгізу жолы. Енгізу жолы препараттың клиникалық тағайындалуына сәйкес. Препаратты ішу арқылы енгізу зондпен атқарылады. Зерттелетін препаратты тамақпен немесе сумен араластыруға болады. Ас құрамындағы зерттелетін дәрілік зат мөлшері

5%-дан аспайды. Зерттелетін дәрілік затты тамақпен немесе ауыз сумен енгізу атап көрсетілген жағдайларда препараттың тұрақтылығын алдын ала зерттеуден кейін әр жануарға жекеше есептеледі.

Дозалар деңгейі. Тәжірибеге алынған топтар тиісінше бақыланатын топтар аясында еркектер мен ұрғашыларға арналған дозаларының кемінде 3 деңгейін алады. Ең жоғары дозасы алдын ала жүргізілген эксперимент нәтижелері бойынша белгіленеді. Ең төмен дозасы ұзақ уақыттық экспериментте пайдаланылған жануарлардың нақты түріне арналған орташа тиімді дозасына сәйкес келеді. Геометриялық прогрессия қағидаты бойынша орташа дозасын белгілеген дұрыс.

Бақылау топтары. Теріс және интактілі бақылау.

Енгізу ұзақтығы. Күнделікті енгізілгенде егеуқұйрықтар үшін 24 айдан кем емес және 30 айдан көп емес, тышқандар мен атжалмандар үшін 18 айдан кем емес және 24 айдан көп емес.

Бақылау кезеңі. Зерттеу препарат енгізу аяқталғаннан кейін 2-3 айдан соң аяқталады . Егер жинақталуынан өлімге ұшырау шағын дозасынан 75% асып кетсе, барлық тірі қалған жануарлар өлтіріледі және зерттеу тоқтатылады. Интеркуррентті аурулардан өлімге ұшырау препарат егеуқұйрықтарға 24 ай және тышқандар мен атжалмандарға 18 ай енгізілгеннен кейін 50% шегінде құрайды. Эксперимент кезінде каннибализмнен жануарларды жоғалту топтағы жалпы санның 10%-нан аспайды.

Эксперименттік зерттеулер: әр топтағы жануарлардың бәрін күнделікті қарап тексеру; енгізілген алғашқы 3 айда, кейіннен 4 аптада 1 рет мерзімде апта сайын өлшеу; барлық өлген жануарларды сою, ағзалары мен тіндерін макроскопиялық зерттеу және гистологиялық зерттеу.

Барлық ағзалар мен тіндерді макроскопиялық зерттеу міндетті. Гистологиялық зерттеу мына ағзалар мен тіндерге жасалады: тері, сүт бездері, лимфалық түйіндер, сілекей бездері, төс, сүйек кемігі, тимус, трахея, өкпе, жүрек, қалқанша және қалқанша маңы бездері, тіл, өңеш, асқазан, 12-елі ішек, бауыр, ұйқы безі, көкбауыр, бүйрек, бүйрек үсті бездері, қуық, ұрық көпіршіктері, простата, аталық бездер, аналық бездер, жатыр, қынап, көз, ми, гипофиз, жұлын және айқын макроскопиялық өзгерістері бар басқа да ағзалар мен тіндер.

Өлім халіндегі және ауру жануарлар оқшауландырылады, өлтіріледі, сойылады, макроскопиялық тұрғыда сипатталады, ағзалары мен тіндеріне гистологиялық зерттеу жүргізіледі. Ісіктер түрінде анықталған өзгерістер зақымданулар сипаттамасында баяндалып, макроскопиялық және гистологиялық тұрғыда зерттеледі. Мүмкіндігінше, қан талдауын жасаған дұрыс.

Зерттеу аяқталғанда әр топтағы тірі қалғандарының бәрі өлтіріледі, сойылады және макроскопиялық тексеруден өтеді. Бүкіл ағзаларды гистологиялық тұрғыда зерттеу үлкен доза алған барлық жануарларға және бақылау тобына жүргізіледі. Бақылануымен салыстырғанда, үлкен дозасының ықпал етуімен ісіктердің пайда болу жиілігінде

елеулі айырмашылықтар болғанда, тәжірибеге алынған басқа топтардағы жануарлардың бүкіл ағзалары мен тіндеріне гистологиялық зерттеу жүргізіледі.

Экономикалық ынтымақтастық ен даму ұйымының (OECD) модификацияланған жіктеуге сәйкес заттардың уыттылық кластары

Класс	Уыттылық Дәрежесі	DL_{50}, мг/кг					CL50, ppm
		Асқазан ішіне	Тері үстіне	Тері астына	Құрсақ ішіне	Көктамыр ішіне	Ингаляциялық
I	Төтенше уытты	<5	<50	<2	<1	<0,7	<100
II	Жоғары уытты	5-50	51-200	2-20	1-10	0,7-7	100-500
III	Орташа уытты	51-300	201-1000	21-150	11-75	7,1-40	501-2500
IV	Аз уытты	301-2000	1001-2000	151-1000	76-500	41-300	2501-5000
V	Іс жүзінде уытты емес	2001-5000	>2000	1001-2500	501-1250	301-700	>5000
VI	Салыстырмалы зиянсыз	>5000	-	>2500	>1250	>700	-

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
6-қосымша

Стандартты көп орталықтық зерттеулерді ұйымдастыру және жүргізу үшін қолдану жөніндегі нұсқау

1. Көп орталықтық зерттеу жүргізу туралы шешімді зерттеуді бастар алдында демеуші таңдаған сынақ зертханасының басшылығымен кеңесуден кейін демеуші мұқият қарастырады. Көптеген сынақ алаңдарын пайдалану зерттеу құрылымын және басшылықтың міндетін қиындатады, бұл зерттеудің тұтастығына қосымша қауіп әкеледі. Сондықтан зерттеудің тұтастығы үшін көп орталықтық конфигурация төндіретін барлық әлеуетті қауіптерді бағалау, функцияларды түсіндіру және қауіптерді азайту маңызды. Техникалық, ғылыми сараптаманы, Стандартқа сәйкестік статусын, ресурстарды және пайдаланылатын барлық сынақ алаңдарының коммерциялық іске қабілеттілігін жан-жақты зерттеу керек.

2. Көп орталықтық зерттеуді сәтті жүргізудің міндетті шарты барлық тараптардың өз функциялары туралы хабардар болуы болып табылады. Бұл функцияларды бөлу және зерттеу жүргізген кезде қандай да бір оқиғаларды игеру үшін демеуші, алаңдардағы басшылық, зерттеу жетекшісі, жетекші зерттеуші, СҚҚ және зерттеу персоналы арасында ақпараттар ағымы мен тиімді байланыс орнату өте маңызды.

3. Зерттеумен байланысты ақпаратқа арналған байланыс механизмі осы тараптардың арасында алдын ала және құжат жүзінде келісілуі тиіс.

4. Зерттеу жетекшісі барлық алаңдарда зерттеу барысы туралы толық ақпарат алады
.

5. Демеуші сынақ зертханасы үшін зерттеу тағайындайды. Сынақ зертханасының басшылығы зерттеу жетекшісін тағайындайды, оның эксперименттік жұмыстың ауқымды бөлігі жүргізілетін алаңда болуы міндетті емес. Басқа алаңдарда зерттеу бойынша жұмыстарды жүргізу туралы шешімді әдетте зерттеу жетекшісімен және қажет болса демеушімен кеңесуден кейін сынақ зертханасының басшылығы қабылдайды.

6. Егер зерттеу жетекшісі географиялық немесе ұйымдастыру тұрғысынан алыс болуы себепті сынақ алаңында өз функцияларын орындай алмаса, сынақ алаңдарында жетекші зерттеушіні тағайындау қажеттілігі туындайды. Жол жүруге уақытша шығындар, уақыт белдеуі немесе тіл аудармасына қатысты кедергілер болуы себепті функциялар орындалмауы мүмкін. Географиялық алшақтығы арақашықтыққа немесе біреуден көп жерге орналасуына бір мезгілде назар аудару қажеттілігіне жатуы мүмкін.

7. Сынақ зертханасының басшылығы зерттеудің тұтастығын қамтамасыз ету мақсатында сынақ алаңының басшылығымен еңбектік өзара қарым-қатынас жасауға ықпал етуі тиіс. Түрлі қатысушы топтардың артықшылығы немесе коммерциялық шарттар мен құпиялылығы туралы келісімдер зерттеудің тиісінше жүргізілуіне қажетті ақпарат алмасуға кедергі келтірмеуі тиіс.

8. Демеуші:

1) Стандарттың 5 қосымшасына сай, демеуші зерттеу іске қосылғанша сынақ зертханасының басшылығымен кеңесуден кейін көп орталықтық зерттеу жүргізу жөніндегі шешімді мұқият зерттейді. Демеуші Стандартқа және қолданылатын заңнамаға сәйкестігінің талап етілуін анықтау керек. Көп орталықтық зерттеу нәтижесінде бір қорытынды есеп жасалады.

2) демеуші егер алаң көп орталықтық зерттеу фазасын орындай отырып, сынақ зертханасы ретінде жұмыс істесе, оның операциялары мен зерттеуге қатыстырылатын персонал зерттеу жетекшісі тарапынан бақылауға жатқызылатынынан хабардар болуы тиіс. Жағдайға байланысты бұл сынақ зертханасы басшылығының, зерттеу жетекшісінің және (немесе) СҚ бойынша бас маманның инспекциясының келуін қамтиды. Зерттеу жетекшісінің, демеуші жүргізетін кез келген жұмысты қоса, зерттеудің қандай көлемде Стандартқа сәйкес келетінін атап көрсетуіне болады.

9. Сынақ зертханасының басшылығы сынақ алаңдарының таңдауын мақұлдайды. Қаралатын мәселелерде, басқаларынан тыс, байланыс орнату тиімділігі, СҚҚ іс-шараларының сәйкестігі және қолайлы жабдықтың және сараптаманың болуы қамтылады. Сынақ зертханасының басшылығы бүкіл зерттеудің СҚ үшін жалпылама жауап беретін СҚ бойынша бас маманды тағайындайды. Сынақ зертханасының басшылығы СҚ бойынша бас маманның орналасу орны туралы сынақ алаңдарының барлық СҚ бөлімшелеріне хабарлайды. Сынақ алаңын пайдалану құжатпен рәсімделеді

. Сынақ зертханасының басшылығы оның сынақ алаңы тұрған елдің өкілетті органының инспекциясына ұшырауы мүмкін екенін сынақ алаңының басшылығына хабарлайды. Егер ол елде өкілетті орган болмаса, сынақ алаңына зерттеуге өтініш берілген елдегі өкілетті органның инспекциясы жүргізіледі.

10. Сынақ алаңына басшылық алаң үшін тиісті ресурстардың берілуіне және тиісті біліктілігімен жетекші зерттеушіні таңдауға жауап береді. Егер жетекші зерттеушіні ауыстыру қажеттілігі туындаса, сынақ алаңының басшылығы демеушімен, зерттеу жетекшісімен және қажет болса сынақ зертханасының басшылығымен кеңескеннен кейін жетекші зерттеушінің орынбасарын тағайындайды. Нақты мәліметтер зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына түзету қабылдау үшін уақытында зерттеу жетекшісіне беріледі. Жетекші зерттеушінің орынбасары оны ауыстыру уақытына дейін орындалған жұмыстың осы қағидаларға сәйкестік статусын бағалайды.

11. Зерттеу жетекшісі

1) таңдап алынған сынақ алаңдарының қолайлы болуын қамтамасыз етеді. Бұл үшін сынақ алаңдарын аралау және сынақ алаңдарындағы персоналымен кездесу талап етіледі;

2) егер зерттеу жетекшісі сынақ алаңдарының бірінде орындалатын жұмысты жетекші зерттеушінің тағайындауы қажеттілігінсіз тікелей бақылай аламын деп есептесе, ол бұл мүмкіндік туралы сынақ зертханасының басшылығына хабарлайды. Сынақ зертханасының басшылығы сол алаңда СҚ тиісті мониторинг ұйымдастырылуын қамтамасыз етеді. Мұны сол сынақ алаңының СҚ бөлімі немесе СҚ бойынша бас маман орындай алады;

3) жетекші зерттеушілердің жұмыс бөліктерін біріктіруді қоса, зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының бекітілуіне жауап береді. Зерттеу жетекшісі жер-жерлерде орындалатын тиісті жұмыстарды қоса, зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан ауытқуды мойындайды және мақұлдайды және түзетулер енгізеді. Зерттеу жетекшісі зерттеуге қойылатын талаптар туралы бүкіл персоналға нақты ақпарат беруге жауап береді және зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және түзетулердің бүкіл тиісті персоналға қолжетімділігін қамтамасыз етеді;

4) өзі мен әрбір жетекші зерттеуші арасындағы байланыс жүйесінің техникалық қызмет көрсету және тестілеу жүргізу қажеттігін белгілейді. Мысалы, тестілік берілу арқылы телефон нөмірлері мен электронды пошталардың дұрыстығын тексеру, ауылдық бөлімшелерде дабыл деңгейін және т.б. зерделеу маңызды. Уақыт белдеулеріндегі айырмашылықты ескеру талап етілуі мүмкін. Зерттеу жетекшісі мүмкін болмаған жағдайлардан бөлек, әрбір жетекші зерттеушімен делдал арқылы емес (мысалы, тіл аудармашыларының қажеттілігі), тікелей байланыста болады;

5) бүкіл зерттеу бойына зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушілер үшін қолжетімді болуы тиіс. Зерттеу жетекшісі алаңдар арасында сынамалардың, үлгілердің немесе

деректердің алмасуы және оқиғалар уақыты бойынша үйлестіруге және келісуге ықпал етуі және жетекші зерттеушілердің сақтау шарасының бірізділігін түсінуін қамтамасыз етеді;

6) егер қажет болса зерттеу алаңдарының СҚҚ инспекциялау нәтижелеріне қатысты жетекші зерттеушілермен байланыста болады. Осы нәтижелерге қатысты зерттеу жетекшісі мен жетекші зерттеушілер немесе сынақ алаңының СҚҚ арасындағы барлық байланыстар құжатпен рәсімделеді;

7) жетекші зерттеушілер дайындаған материалдарды ескере отырып, қорытынды есептің дайындалуын қамтамасыз етеді;

8) қорытынды есептің инспекциялау үшін СҚ жөніндегі бас маманға берілуін қамтамасыз ету керек. Зерттеу жетекшісі деректердің дәлдігі үшін өзі жауапты болатынын растау және зерттеудің қандай көлемде Стандартқа сәйкес келетінін көрсету үшін қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді. Бұл жетекші зерттеуші ұсынған жазбаша кепілдіктерге ішінара негізделеді;

9) жетекші зерттеуші тағайындалмаған алаңда зерттеу жетекшісі осы алаңдарда жұмыс істеп жүрген персоналымен тікелей байланыс жасайды. Бұл қызметкерлер зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі.

12. Жетекші зерттеуші:

1) өзіне тапсырылған фаза бойына зерттеу жетекшісінің атынан әрекет етеді және бұл фаза үшін осы Стандарттың қадағалануын қамтамасыз етуге жауапты болады. Жетекші зерттеуші мен зерттеу жетекшісі арасындағы ынтымақтастық қағидаттарына негізделген ашық жұмыс қатынастары өте маңызды болып табылады;

2) жетекші зерттеушінің зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына және осы қағидаларға сәйкес зерттеудің белгілі бір фазасын жүргізуі құжатпен рәсімделген келісіммен расталады. Жетекші зерттеушінің зерттеу хаттамасындағы, жоспарындағы, бағдарламасындағы қолы осыған қолайлы құжаттамалық растау болып табылады;

3) Зерттеу хаттамасынан, жоспарынан, бағдарламасынан немесе зерттеуге қатысты СОР ауытқу сынақ алаңында құжатпен рәсімделеді, жетекші зерттеушімен расталады, ол туралы зерттеу жетекшісіне хабарлап, одан уақытында расталуын алу керек;

4) зерттеу жетекшісіне қорытынды есеп дайындауға мүмкіндік беретін материалдарды ұсынады. Бұл материалдар жетекші зерттеушіден өзі жауап беретін жұмыстың осы қағидаларға сәйкестігін растайтын жазбаша кепілдікті қамтиды;

5) өзі жауап беретін барлық деректер мен үлгілердің зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында сипатталғандай зерттеу жетекшісіне немесе мұрағатқа берілуін қамтамасыз етеді. Егер олар зерттеу жетекшісіне берілмесе, жетекші зерттеуші олардың қашан және қай жерде мұрағатқа берілетіні туралы зерттеу жетекшісіне хабарлайды. Зерттеу кезінде жетекші зерттеуші зерттеу жетекшісінің алдын ала жазбаша рұқсатынсыз қандай да бір үлгілерді жарамсыздандырмайды.

13. Зерттеу персоналы:

1) зерттеуге қатысатын бүкіл кәсіби және техникалық персонал оларға берілген тапсырманы орындауға қабілеттіліктерін растайтын қызметтік нұсқаулықтары және оқуы, біліктілігі және жұмыс өтілі туралы құжаты болады. Егер зерттеу персоналының басқа сынақ алаңы үшін бекітілген СОР орындауы талап етілсе, кез келген талап етілетін қосымша оқыту құжатпен рәсімделеді;

2) уақытша жалданған персонал зерттеу жүргізу аспектілерін орындайтын бірнеше алаңдар құзырда болады. Егер бұл адамдар бастапқы деректерді алса немесе енгізсе, олардың біліктілігі, оқытылуы және жұмыс өтілі туралы жазбаларды сақтау керек. Егер мұндай тұлғалар біліктілігі жоғары қызметкер тарапынан бақылауға жататын зертханалық жануарлар күтімі сияқты қарапайым операцияларды орындаса, онда бұл тұлғалар туралы мұндай жазбалар талап етілмейді.

14. Аталған зерттеу үшін Стандарттың жалпы қағидаттарын сақтау үшін көп орталықтық зерттеулердің СОР жоспарлау және ұйымдастыру қажет. Құзырда біреуден де көп алаң болғандықтан, бірнеше басқару қызметі және СҚ бағдарламаларын ұйымдастыру мәселелері туындайды.

15. СҚ жөніндегі бас маман:

1) бүкіл зерттеу бойына СҚ инспекциялауды қамтамасыз ету үшін сынақ алаңының СҚ бөлімімен тікелей байланыста болады;

2) алаңдар арасында өзара әрекеттесуге (байланысқа) жататын құжаттаманы жүргізуге және қызмет етуге ерекше назар аудару керек. Түрлі алаңдарда СҚ үшін жауапкершілік осы алаңдарда эксперименттік жұмыстар басталғанға дейін белгіленеді;

3) зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына тексеру жүргізуді және осы Стандартқа сәйкестіктің қорытынды есебін инспекциялауды қамтамасыз етеді. Соңғы есепті СОР инспекциялауға жетекші зерттеушінің материалдарының (соның ішінде сынақ алаңында сапаны қамтамасыз ету дәлелдері) есеп құрамына тиісінше кірген-кірмегендігін тексеру кіреді. СҚ жөніндегі бас маман барлық сынақ алаңдарынан СҚҚ қорытындыларын немесе оларға сілтемелерін қоса, сынақ алаңдарында орындалған жұмысқа қатысты СҚҚ қорытындыларын дайындауды қамтамасыз етеді.

16. Сынақ алаңы СҚҚ:

1) әдетте, әр сынақ алаңының басшылығы алаңда жүргізілген зерттеудің бір бөлігіне қатысты сапаның тиісінше қамтамасыз етілуіне жауап береді. Әр сынақ алаңында СҚҚ алаңда орындалатын операцияларға қатысты зерттеу хаттамасын, жоспарын, бағдарламасы бөлімін тексереді. СҚҚ бекітілген зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының және зерттеу хаттамасына, жоспарына, бағдарламасына енгізілген түзетулердің көшірмесін сақтайды;

2) СҚҚ сынақ алаңында егер СҚ жөніндегі бас маманның нұсқауы бойынша басқаша көрсетілмесе, зерттеуге қатысты өз алаңындағы жұмысты өзінің меншікті СОР-ға сәйкес инспекциялайды, бұл ретте ол жетекші зерттеушінің, сынақ алаңы

басшылығының, зерттеу жетекшісінің, сынақ алаңының басшылығының және СҚ жөніндегі бас маманның атына жазбаша түрде инспекцияның кез келген нәтижелері туралы уақтылы есеп жасайды;

3) СҚҚ өзінің сынақ алаңының СОР сәйкес сынақ алаңында жетекші зерттеуші орындаған зерттеу жөніндегі жұмыстың бір бөлігін инспекциялайды және сынақ алаңындағы СҚ жөніндегі жұмысқа жататын қорытындыны береді.

17. Бір немесе бірнеше жетекші зерттеуші тағайындалған көп орталықтық зерттеудің барлық қатыстырылған сынақ алаңдарына қатысты негізгі жұмыс кестесі бар. Оның орындалуын қамтамасыз ету – сынақ зертханасы және сынақ алаңы басшылығының тапсырма.

18. Негізгі жұмыс кестесінде ерекше, сәйкестендірілген зерттеу атауы, сонымен қатар, егер қажет болса, сынақ алаңдарының сәйкестендірілген атауларына айқаспалы сілтемелер болады. Негізгі жұмыс кестесінде зерттеу жетекшісі, ал әрбір сынақ алаңының жұмыс кестесінде тиісті жетекші зерттеуші көрсетіледі.

19. Барлық алаңдардағы негізгі жұмыс кестесінде олар жауап беретін жұмыстың басталу және аяқталу күні көрсетіледі.

20. Әрбір көп орталықтық зерттеу үшін бірыңғай зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы құрылады. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында барлық қатысатын алаңдардың атауы мен мекенжайлары анық көрсетіледі.

21. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жетекші қызметкердің аты мен мекенжайы және оған жүктелген зерттеу фазасы жазылады. Зерттеу жетекшісімен тікелей байланыс орнатуға жеткілікті ақпаратты, мысалы, телефон нөмірін қосу ұсынылады.

22. Зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында жер-жерлерде жиналған деректердің қорытынды есепке енгізу үшін зерттеу жетекшісіне қалай берілетіні көрсетіледі.

23. Егер бұл белгілі болса, зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында деректердің, зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың), салыстыру үлгілерінің (бақылау үлгілерінің) және түрлі алаңдарда сақтау үшін жиналған үлгілердің қай жерде сақталуы тиістігін сипаттаған дұрыс.

24. Зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының жобасын оларға тағайындалған жұмысты зерделеу және мүмкіндігін анықтау, сондай-ақ егер мұны зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы талап етсе, арнайы техникалық жұмысты орындау үшін жетекші персоналға беру ұсынылады.

25. Әдетте зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасы бір тілде, әдетте зерттеу жетекшісінің тілінде жасалады. Көп орталықтық зерттеулер үшін зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының біреуден көп тілде жасалуы қажет болады; бұл талап бастапқы зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында, аударылған зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі, ал

бастапқы тіл барлық нұсқаларында көрсетіледі. Аударылған зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының нақтылығын және толықтығын тексеру механизмі болу керек. Аударманың дәлдігіне жауапкершілікті зерттеу жетекшісі тіл жөніндегі маманға жүктейді және құжатпен рәсімделеді.

26. Сынақ зертханалары:

1) егер персонал бүкіл жұмыс уақыты бойына сынақ алаңдарында болмаса, зерттелетін заттардың (дәрілік заттардың), үлгілер мен деректердің физикалық сақталуын қамтамасыз ету үшін қосымша шаралар қамтамасыз етіледі;

2) алаңдар арасында деректер немесе басқа материалдардың алмасуы қажет болғанда олардың сақталуын қамтамасыз етуге арналған механизмдерді белгілеу керек. Деректердің электронды түрде (электронды пошта, ғаламтор және т.б.) берілуіне ерекше назар аудару керек.

27. Жабдық:

1) зерттеулерде жабдықтің өз мақсатына сәйкес пайдаланылуын үнемі қадағалау керек. Бұл ірі механикалық құралдарға да, кейбір алаңдарда пайдаланылуы мүмкін жоғары мамандандырылған жабдыққа да қатысты.

2) мұндай жабдық үшін техникалық қызмет көрсету және калибрлеу жүргізілгені туралы тіркеу жазбалары жүргізіледі, пайдалану кезінде олар "мақсаты бойынша пайдалануға жарамдылығын" растау қызметін атқарады. Кейбір аппаратурада, мысалы, ірі жануарларға арналған таразы және талдамалық жабдық сияқты жалға немесе лизингке алынған жабдықта мерзімдік инспекциялау, тазалау, техникалық қызмет көрсету және калибрлеу туралы тіркеу жазбалары болмайды. Мұндай жағдайларда жабдықтың "мақсаты бойынша пайдалануға жарамдылығын" көрсету үшін ақпарат осы зерттеу бойынша арнайы өңделмеген деректерге енгізіледі.

28. Зерттеу материалдарын бақылау және есептеу:

1) зерттеуге қатысты материалдардың орнына өз уақытында жеткізуілуін қамтамасыз ететін рәсімдер қолда болу керек. Тасымалдаған кезде бүтіндігін, тұрақтылығын қамту қажет, сондықтан сенімді тасымалдау құралдарын және құжаттардың сақталу тәртібін пайдалану аса маңызды. Тасымалдауға арналған белгілі бір рәсімдер, сондай-ақ орындаушыларға арналған тапсырмалар болуы маңызды;

2) қандай да бір қолданыстағы заңнама талаптарына, мысалы, кедендік заңнамаға, денсаулық сақтау және қауіпсіздік заңнамасына сәйкес болу үшін зерттеу материалын әрбір жөнелту тиісті құжаттамамен қатар жүреді. Мұндай құжаттама сол жерге жеткеннен кейін мақсатқа сай пайдалануға жарамдылығын анықтауға жеткілікті маңызды ақпарат ұсынады. Бұл мәселелер жүк тиелгенге дейін шешіледі;

3) егер зерттеу материалдары алаңдар арасында бір ғана жүк партиясында тасымалданса, жаңылып кетпес үшін немесе айқаспалы ластануды болдырмас үшін олардың тиісінше бөлінуі және сәйкестендірілуі маңызды. Бұл біреуден көп зерттеу материалдары бірге тасымалданған кезде ерекше маңызды;

4) егер тасымалдау кезінде тасымалданатын материалдарға қоршаған орта жағдайлары теріс әсерін тигізсе, олардың бүтіндігін сақтау шараларын жолға қою керек . Қажетті жағдайлардың қамтылғанын растау үшін мониторинг жүргізу қажет болады;

5) жер-жерлерде пайдаланылатын артық зерттелетін немесе эталонды элементтердің сақталуына, кері қайтарылуына немесе жарамсыздандырылуына назар аудару керек.

29. Әрбір көп орталықтық зерттеу үшін бірыңғай қорытынды есеп құру керек. Қорытынды есепке зерттеудің барлық фазалары бойынша деректер кіреді. Жетекші зерттеуші қорытынды есепке енгізу үшін өзіне жүктелген фазаға қатысты күнін көрсете отырып, қолымен куәландырылған есеп құрастыру керек. Мұндай есептер дайын күйде осы сынақ алаңында тиісті СҚ мониторингісін жүргізуге дәлелдерді қамтиды және зерттеу жетекшісі бүкіл зерттеу бойынша нақты қорытынды есепті жасай алатындай жеткілікті пікірлер болады. Балама ретінде өңделмеген деректер жетекші зерттеушіден бұл деректердің қорытынды есепте көрсетілгеніне көз жеткізу үшін зерттеу жетекшісіне беріледі. Осылайша жасалған қорытынды есепте жетекші зерттеуші және олар жауап беретін фаза туралы нұсқаулар көрсетіледі.

30. Жетекші зерттеушілер өздері жауап беретін жұмыстың қандай көлемде Стандартқа сай келетінін атап көрсетеді және осы сынақ алаңында СҚ жөніндегі инспекциялар жүргізу дәлелін ұсынады. Мұны тікелей қорытынды есепке енгізуге болады немесе талап етілетін деректер айқын көрсетілуі және Стандартын орындау үшін зерттеу жетекшісінің өтінішінде және қорытынды есептегі СҚҚ қорытындысында қоса берілуі тиіс. Бұл ретте дереккөзге және оны сақтау орнына сілтеме беру қажет.

31. Зерттеу жетекшісі барлық деректердің дұрыстығына өзінің жауапкершілігін растау үшін қорытынды есепке қол қояды және күнін көрсетеді. Стандартты қадағалау үнемі Стандартқа және сәйкестігі жарияланатын құқықтық актілерге берілетін сілтемелердің көмегімен көрсетіледі. Бұл сәйкестігі туралы өтініш зерттеудің барлық фазасына қолданылады және жетекші зерттеушінің өтініштерінде көрсетілген ақпаратпен келісіледі. Қорытынды есепте осы Стандартқа сәйкес келмейтін алаңдар да көрсетіледі.

32. Қорытынды есепте зерттеу хаттамасының, жоспарының, бағдарламасының, зерттелетін және эталонды заттар сынамаларының, үлгілердің, өңделмеген деректердің және қорытынды есептің сақталатын орны көрсетіледі. Жетекші зерттеушілер құрастырған есептерде өздері жауап беретін материалдардың сақталуына қатысты ақпарат беріледі.

33. Қорытынды есепке тек зерттеу жетекшісі түзету енгізе алады. Егер қажетті түзету қандай да бір сынақ алаңында жүргізілген фазаға қатысты болса, зерттеу жетекшісі жетекші зерттеушімен байланысып, тиісті түзету әрекеттерін келіседі. Бұл түзету шаралары толық көлемде құжатпен тіркеледі.

34. Егер есепті жетекші зерттеуші дайындаса, онда бұл есеп қорытынды есептегі сияқты талаптарға сай болады.

35. Стандарт тиісті және техникалық тұрғыдан бекітілген СОР жолға қойылуын және қадағалануын талап етеді. Төменде көп орталықтық зерттеулерге тән үлгі ретіндегі рәсімдер келтірілген:

1) сынақ алаңдарын таңдау және мониторинг жасау;

2) жетекші зерттеушіні тағайындау және ауыстыру;

3) алаңдар арасында деректерді, үлгілерді және сынамаларды беру;

4) зерттеу хаттамасы, жоспары, бағдарламасының немесе СОР-дың шет тіліне аудармасының дұрыстығын тексеру және бекіту;

5) алыстатылған сынақ алаңдарында пайдаланылатын зерттелетін және эталонды заттарды сақтау, кері қайтару немесе жарамсыздандыру.

36. Стандарт олардың дәл осы уақытта жұмысты орындау-орындамауына байланыссыз қызметтерін атқару кезінде СОР-дың тікелей зерттеу персонал құзырында болуын талап етеді.

37. Сынақ алаңының персоналына сынақ алаңындағы СОР орындауына кеңес беріледі. Егер олардың зерттеу жетекшісі көрсеткен басқа рәсімдерді, мысалы, сынақ зертханасының басшылығы нұсқау берген СОР қадағалауы қажет болса, онда бұл талап зерттеу хаттамасында, жоспарында, бағдарламасында көрсетіледі, жетекші зерттеуші сынақ алаңы қызметкерлерінің орындалуы тиіс рәсімдерді білуін және тиісті құжаттамаға рұқсаты болуын қамтамасыз етуге жауапты болады.

38. Егер сынақ алаңының персоналы сынақ зертханасының басшылығы ұсынған рәсімдерді орындауы талап етілсе, сынақ алаңының басшылығы бұған жазбаша түрде келісімін береді.

39. Егер сынақ зертханасының СОР сынақ алаңында пайдалану үшін берілсе, сынақ зертханасының басшылығы зерттеу барысында шығарылатын СОР-дың кейінгі қандай да бір редакциялары да сынақ алаңына жолдануын, ал ескі нұсқалары пайдаланудан алынуын қамтамасыз етеді. Жетекші зерттеуші сынақ алаңының барлық персоналы СОР қайта қаралуы туралы білуін және тек ағымдағы нұсқасына қол жеткізу қажеттігін қамтамасыз етеді.

40. Егер сынақ алаңдарында сынақ зертханасының СОР орындалуы талап етілсе, СОР-ды басқа тілдерге аудару қажет болғанда, кез келген аудармаларды мұқият тексеру және нұсқаулықтар мен түрлі тілдердегі нұсқалардың мәні ұқсас болып қалуы қажет. Бастапқы тіл (түпнұсқалық тіл) аударылған СОР-да көрсетіледі.

41. Көп орталықтық зерттеулер жүргізу кезінде материалдардың уақытша сақталуына көңіл бөлу керек. Мұндай сақтауға арналған үй-жайлар өз ішіндегі заттардың бүтіндігін қорғайды және сенімді болады. Егер деректер сынақ зертханасынан жіберілсе, алаңда талдауға қажет болатын деректерге оңай іздеу салу мүмкіндігінің болатынына көз жеткізу керек.

42. Тіркеу жазбалары мен материалдарын сақтау тәсілі осы Стандартқа сәйкес жүзеге асады. Егер алаңдағы сақтауға арналған үй-жайлар осы Стандартты қанағаттандырмаса, тіркеу жазбалары мен материалдарын осы Стандарт талаптарына сәйкес келетін мұрағатқа өткізу керек.

43. Сынақ алаңының басшылығы сынақ алаңының зерттеуге қатысуын көріністейтін тиісті құжаттардың болуын қамтамасыз етеді.

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
7-қосымша

Стандарт қағидаттарын компьютерлендірілген жүйелерге қолдану жөніндегі нұсқау

1. Өкілетті органға ұсынуға арналған зерттеулерді жүргізумен байланысты компьютерлендірілген жүйелердің тиісті құрылымы, жеткілікті қуаттылығы болады және олардың мақсатқа сай іске асырылуына қолайлы болады. Жүйелер Стандарт қағидаттарына сәйкес әзірленеді, валидацияланады және пайдаланылады, бұдан бөлек, аталған жүйелерді тиісті бақылау және техникалық қызметпен қамту рәсімдері жолға қойылады. Компьютерлендірілген жүйе өз мақсатына сай келетінінің дәлелінде негізгі маңызы бар және ол "компьютерлік валидация" деп аталады.

2. Валидация процесі компьютерлендірілген жүйенің алдын ала берілген техникалық талаптарға сәйкес сенімділіктің жоғары дәрежесін қамтамасыз етеді. Валидация жүйені пайдаланғанға дейін жүзеге асырылуы және валидацияның әзірленген жоспарының көмегімен ғана жүргізіледі.

3. Жоғарыда сипатталған компьютерлендірілген жүйелерге Стандарт қағидаттарын қолдану кезінде келесі талаптарды назарға алу керек:

1) сынақ зертханасының басшылығы білікті және тәжірибелі персоналының жеткілікті санын қызметке тағайындау және тиімді ұйымдастыруды қоса, Стандарт қағидаттарының орындалуына толық жауап береді, сондай-ақ үй-жайдың, жабдықтар мен деректерді өңдеу рәсімдерінің қажетті деңгейде болуын қамтамасыз етуге міндетті.

Сынақ зертханасының басшылығы компьютерлендірілген жүйелердің болжамды тағайындалуына сәйкестікті қамтамасыз етуге жауап береді. Ол Стандарт қағидаттарына сәйкес жүйелердің әзірленуін, валидациясын, пайдаланылуын және қызмет көрсетуін кепілдендіретін автоматтандыру саласында рәсімдерді және ұйымдастыру қағидаттарын белгілейді.

Сынақ зертханасының басшылығы аталған ұйымдастыру қағидаттары мен рәсімдерінің айқындылығын және сақталуын, сондай-ақ осы талаптардың орындалуын тиімді бақылауды қамтамасыз етеді.

Сынақ зертханасының басшылығы компьютерлендірілген жүйелердің әзірленуіне, валидациясына, пайдаланылуына және қызмет көрсетуіне жауап беретін персоналды тағайындайды. Бұл персоналдың Стандарт қағидаттарына сәйкес өз міндетін

функцияларын атқару үшін тиісті біліктілігі, тәжірибесі мен жеткілікті дайындығы болады.

2) зерттеу жетекшілері Стандарт қағидаттарына сәйкес зерттеулердің жалпы жүргізілуіне жауап береді.

Осы тектес көптеген зерттеулерді жүргізу үшін компьютерлендірілген жүйелер пайдаланылатындықтан, зерттеу жетекшілерінің оларды белгілі бір мақсатқа қол жеткізу үшін зерттеуде пайдалануы маңызды.

Электронды түрде алынған деректерге қатысты зерттеу жетекшісінің жауапкершілігі қағаз тасымалдағышта сақталатын деректермен жұмыс істеген кездегі жауапкершілікке ұқсас. Сонымен қатар, тиісті зертханалық практика зерттеулерінде валидация шарасынан өткен жүйелерді ғана пайдалану керек.

3) компьютерлендірілген жүйелерді пайдаланылатын бүкіл персонал аталған жүйелердің Стандарт қағидаттарына сәйкес пайдаланылуына жауап береді. Компьютерлендірілген жүйелерді әзірлейтін, валидациялайтын, пайдаланатын және қызмет көрсететін персонал жоғарыда көрсетілген іс-шаралардың Стандарт қағидаттарына және белгіленген техникалық нормаларға сәйкес орындалуына жауап береді;

4) компьютерлендірілген жүйелерге қатысты СҚҚ міндеттері мен жауапкершілігін сынақ зертханасының басшылығы анықтайды және қызметтік нұсқаулықтарда және рәсімдерде сипатталады. Сапаны қамтамасыз ету бағдарламасы компьютерлендірілген жүйелердің валидация, пайдалану және техникалық қызмет көрсетуінің барлық сатыларының белгіленген стандарттарға сәйкестігін кепілдендіретін шаралар мен әдістерді қамтиды. Бұдан бөлек, бағдарламада алынған жүйелердің рәсімдері мен орнату әдістері және ұйымның ішкі күштерімен компьютерлендірілген жүйелердің әзірлеу үдерістері қамтылады.

СҚҚ персоналы компьютерлендірілген жүйелердің Стандарт қағидаттарына сәйкестігін бақылауы және қажетті арнайы (бейіндік) техникалық дағдыларға қатысты білім алуы тиіс. СҚҚ персоналы оларға қатысты объективті ескертулер беру үшін мұндай жүйелермен жеткілікті дәрежеде таныс болуы тиіс; кейбір жағдайларда бейіндік аудиторды тағайындау қажет болуы мүмкін. Деректерге шолу жүргізу үшін СҚҚ персоналы компьютерлендірілген жүйелерде сақталатын деректерге "тек оқуға арналған" тікелей қолжетімділігі бар.

4. Стандарт қағидаттарына сынақ зертханасының тиісті деңгейдегі білікті және тәжірибелі персонал, жұмыс орнында және қажет болғанда сыртқы оқу курстарында құжаттандырылған оқу бағдарламалары болуы талап етілген. Бұл оқу туралы жазбалар сақталады.

Жоғарыда көрсетілген ережелерді компьютерлендірілген жүйелерді пайдаланатын бүкіл персонал қолдануы тиіс.

5. Стандарт қағидаттары талаптарына сәйкес зерттеулер жүргізу үшін тиісті үй-жайлар мен жабдықтардың болуы талап етіледі. Компьютерлендірілген жүйелерді қарастыра келе нақты ережелердің бірқатарын назарға алу керек.

1) компьютерлік аппараттық қамтудың, шеткергі компоненттердің, коммуникациялық жабдықтың және электронды ақпарат тасымалдағыштардың физикалық орналасуына тиісінше назар аудару қажет. Жабдықтың осындай жағдайларда жұмыс істеуге арналған жағдайлардан бөлек жоғары кернеулі кабельдерге экстремалды температуралар мен ылғалдылықтың, шаңның түсуін, электрмагниттік ақауларды болдырмау керек және жақындамау қажет.

Компьютерлік жабдықтың электрлік қуат алуына және қажет болғанда резервтік көшіруіне немесе компьютерлендірілген жүйелердің үздіксіз қуат алуына назар аудару қажет, олардың істен шығуы зерттеу нәтижелеріне әсер етуі мүмкін.

Электронды ақпарат тасымалдағыштарды қауіпсіз сақтау үшін тиісті орын-жай болуы қажет;

2) компьютерлендірілген жүйе белгілі бір функцияны немесе функциялар тобын орындау үшін әзірленген және жиналған аппараттық компоненттер мен тиісті бағдарламалық қамту тобы ретінде анықталады.

Аппараттық қамтуға компьютердің өзінен және шеткергі компоненттерінен тұратын компьютерлендірілген жүйенің физикалық компоненттері жатады.

Бағдарламалық қамту компьютерлендірілген жүйенің жұмыс істеуін басқаратын бағдарлама болып табылады.

Жабдыққа қолданылатын Стандарттың барлық қағидаттары аппараттық қамтуға да, бағдарламалық қамтуға да тең дәрежеде қолданылады.

Компьютерлендірілген жүйеге қатысты коммуникациялар екі негізгі санаттарға бөлінеді: компьютерлер және компьютерлер мен шеткергі компоненттер арасындағы коммуникациялар.

Барлық коммуникациялық желілер қателіктердің әлеуетті көздері болып табылады, олар деректердің жоғалуына немесе зақымдалуына әкелуі мүмкін. Жүйенің қауіпсіздігін және бүтіндігін қамтамасыз ету үшін компьютерлендірілген жүйелердің әзірлеу, валидация, пайдалану және техникалық қызмет көрсету үдерістерін тиісінше бақылау белгіленеді.

6. Барлық компьютерлендірілген жүйелерді жұмыстың тоқтатылмауын қамтамасыз ететіндей белгілеу және қамтамасыз ету керек.

1) техникалық қызмет көрсету. Жоспарлы профилактикалық қызмет көрсетуді және бұзылулардың жөнделуін қамтитын құжаттандырылған рәсімдердің міндетті түрде болуы. Бұл рәсімдерде үдеріске тартылған персоналға техникалық қызмет көрсету рөлі мен жауапкершілігі нақты анықталуы тиіс. Мұндай рәсімдер қатар жүруі бойынша аппараттық және (немесе) бағдарламалық жасақтаманың өзгеруін қажет ететін жағдайларда жүйені екінші қайтара валидациялау қажеттілігі туындауы мүмкін.

Күнделікті жұмыс ішінде жүйедегі кез келген мәселелер мен сәйкессіздіктер және жағдайды түзету бойынша кез келген қабылданған әрекеттер туралы ақпарат жазылады ;

2) апатты қалпына келтіру. Компьютерлендірілген жүйе жартылай немесе толық істен шыққан жағдайда қабылдануы тиіс шараларды сипаттайтын рәсімдер болуы тиіс. Шамалар ақпаратты қағаз тасымалдағыштар жүйесіне ауысқанға дейін аппараттық жабдықтың жоспарлы қысқаруынан ауытқуы мүмкін. Барлық әрекет ету жоспарлары апатты жағдайларда мұқият құжатталуы, валидациялануы тиіс; бұдан бөлек, олар деректердің тұтастығының бұзылмауын қамтамасыз етуі және қандай да бір түрде зерттеуге қауіп төндірмеуі тиіс. Стандарт қағидаттарына сәйкес зерттеу жүргізуге жұмылдырылған персонал апатты жағдайларда осы әрекет ету жоспарының болуы туралы білуі тиіс.

Компьютерлендірілген жүйені қалпына келтіру рәсімдері жүйенің қатер шегінде болуына байланысты, сондықтан барлық бағдарламалардың резервтік көшірмелерінің болуы маңызды. Егер қалпына келтіру шаралары аппараттық немесе бағдарламалық қамтудың өзгеруіне әкелсе, жүйені екінші қайтара валидациялау қажет болуы мүмкін.

7. Стандарт қағидаттары құралдың интерфейсі арқылы компьютерге тікелей енгізілген деректерді қоса, жазбалар мен құжаттардың түпнұсқалары ретінде бастапқы деректерді анықтайды, олар зерттеу барысындағы түпнұсқалық бақылаулардың және әрекеттердің нәтижелері болып табылады және осы зерттеу туралы есепті жасау және бағалау үшін қажет.

Стандарт қағидаттарына сәйкес жұмыс істейтін компьютерлендірілген жүйелер, мысалы, электронды ақпарат тасымалдағыштар, компьютерден немесе құралдардан басып шығару, сондай-ақ микрофильмдер, микрофишалардың көшірмелері сияқты түрлі нысандарды пайдалану арқылы бастапқы деректермен байланысты болуы мүмкін. Бастапқы деректер әрбір компьютерлендірілген жүйе үшін анықталуы қажет.

Егер компьютерлендірілген жүйелер электронды түрде бастапқы деректерді жинау, өңдеу, ұсыну немесе сақтау үшін пайдаланылса, онда бастапқы деректерді жасырмай, мәліметтердің барлық өзгерістерін көрсету мүмкіндігі болуы үшін жүйенің конфигурациясы аудиторлық деректердің толық көлемде сақталуын үнемі қамтамасыз етуі тиіс. Бұл өзгерістерді уақтылы және күнін көрсете отырып (электронды) қойылған қолы арқылы енгізген адамдармен деректердің барлық өзгерістерін байланыстыру мүмкіндігі болуы тиіс. Өзгерістерді енгізу себептері көрсетілуі тиіс.

Егер бастапқы деректер электронды ақпарат тасымалдағыштарда сақталса, онда компьютерлендірілген жүйенің күтілетін қызмет мерзімі мен сақталатын деректер түріне байланысты оларды ұзақ мерзімдік сақтау бойынша талаптардың орындалуын қамтамасыз ету қажет. Аппараттық және бағдарламалық жасақтама жүйелерін өзгерткен кезде бастапқы деректерге тұрақты қолжетімділік және деректердің тұтастығын кепілдендіру үшін олардың қауіпсіз сақталуы ұсынылуы тиіс. Бастапқы

деректердің дұрыстығын растауға қажетті немесе үдеріс немесе зерттеуді қайта құрылымдауға мүмкіндік беретін жабдық бойынша қызмет көрсету журналы және калибрлеу хаттамалары сияқты қосымша ақпарат мұрағатта сақталады.

Компьютерлендірілген жүйенің жұмысына арналған рәсімдер жүйе істен шыққан жағдайда орындалуы тиіс деректер жинағының баламалы рәсімдерін сипаттауы тиіс. Мұндай жағдайларда алдағы уақытта компьютерге енгізілетін қолмен жазылған кез келген бастапқы деректер осындайлар ретінде нақты белгіленуі және бастапқы жазбалар ретінде сақталуы тиіс. Қолмен жүргізілген деректерді резервтеу жөніндегі рәсімдер деректердің жоғалу қаупін төмендетуі және осы баламалы жазбалардың сақталуын кепілдендіруі тиіс.

Егер жүйе ескірген жағдайда электронды бастапқы деректерді бір жүйеден екінші жүйеге ауыстыру қажет болса, онда бұл үдеріс тиісінше құжатталуы, ал деректердің тұтастығы расталуы тиіс. Деректерді бұлай көшіру іс жүзінде мүмкін болмаған жағдайда бастапқы деректер басқа тасымалдағышқа берілуі және түпнұсқалық электронды жазбаларды жойғанға дейін нақты көшірме ретінде бекітілуі тиіс.

8. Аппараттық жабдықты, бағдарламалық қамтуды және деректерді бүлінулерден, рұқсатсыз өзгертуден немесе деректерді жоғалтудан қорғау үшін құжаттандырылған қауіпсіздік рәсімдері орнатылуы тиіс.

Бұл контексте "қауіпсіздік" компьютерлендірілген жүйеге де, ондағы сақталған деректерге де рұқсатсыз қол жеткізу немесе өзгертудің алдын алуды білдіреді. Деректердің, сондай-ақ вируспен немесе басқа да бағдарлама-агенттермен зақымдалу мүмкіндігін назарға алу керек. Сонымен қатар, жүйе қысқа мерзімге және ұзақ мерзімге істен шыққан жағдайда деректердің толықтығын қамтамасыз ететін сақтандыру шаралары қабылдануы тиіс.

Компьютерлік және коммуникациялық жабдыққа, шеткергі компоненттерге және электронды ақпарат тасымалдағыштарға қолжетімділікті шектеу үшін тек өкілетті персонал физикалық қауіпсіздік шараларын қолдануы қажет.

Арнайы "компьютерлік бөлмелерде" сақталмайтын жабдыққа (мысалы, жеке компьютерлерге және терминалдарға) ең кемінде сынақ зертханасында бар қолжетімділікті стандартты бақылау элементтері қолданылуы тиіс.

Алайда, мұндай жабдық алыс орналасқан жерде (мысалы, портативтік компоненттер мен модемдік байланыс желілері) қосымша шаралар қабылдануы тиіс.

Компьютерлендірілген жүйеге, қосымшаларға және деректерге рұқсатсыз қол жеткізуді болдырмау үшін әрбір компьютерлендірілген жүйе немесе қосымшасы үшін логикалық қауіпсіздік шаралары болуы тиіс. Тек бекітілген нұсқаларды және валидацияланған бағдарламалық жасақтаманы пайдалануды қамтамасыз ету маңызды. Логикалық қауіпсіздік тиісті парольмен пайдаланушының ерекше сәйкестендіргішін енгізу қажеттілігін қамтуы мүмкін. Сыртқы көздерден бағдарламалық қамтуды орнату немесе деректерді кез келген енгізуді бақылау керек. Бұл бақылау элементтері

компьютердің операциялық жүйесінің бағдарламалық қамтылуының, арнайы қауіпсіздік бағдарламаларының, қосымшаларға ендірілген рәсімдердің немесе барлық жоғарыда көрсетілген біріктірілімдердің көмегімен қамтамасыз етіледі.

Деректердің тұтастығын ұстап тұру тиісті зертханалық практика принциптерінің негізгі мақсаты болып табылатындықтан, компьютерлендірілген жүйемен байланысты бүкіл персонал жоғарыда көрсетілген қауіпсіздік шараларының қажеттілігін сезінуі маңызды. Сынақ зертханасының басшылығы қызметкерлердің тиісті қауіпсіздікті ұсынуға мүмкіндік беретін қолжетімді рәсімдер мен жүйенің ерекшеліктері, деректердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету маңыздылығы, сондай-ақ қауіпсіздіктің бұзылу салдары туралы білуін кепілдендіруі тиіс.

Жүйенің ондай функцияларында жүйеге кіруді жоспарлы бақылау, файлдар мен ерекше талаптар және (немесе) трендтер туралы есептерді верификациялау бағдарламаларын енгізу қамтылады.

Бағдарламалық қамту мен деректерді резервтік көшіру компьютерлендірілген жүйемен жұмыс істегенде стандартты практика болып табылады, ол жүйенің тұтастығына қауіп төндіретін кез келген ақаулардан (мысалы, дискінің бүлінуі) кейін жүйені қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Бұл жағдайда резервтік көшірменің бастапқы деректерге айналу мүмкіндігі тұспалданып отыр, мұнан соң олар осындайлар ретінде қарастырылуы тиіс.

9. Компьютерлендірілген жүйелер валидациясы. Компьютерлендірілген жүйелер алдын ала көзделген мақсатқа жарамды болуы тиіс. Мынадай аспектілерін қарастыруға болады:

1) қабылдап алу сынақтары. Компьютерлендірілген жүйелер тиісті Стандарт қағидаттарын қанағаттандыратын сипатта жобаланады. Олар алдын ала әзірленген жоспарға сай орнатылады. Бұл ретте әрбір жүйенің тиісті бақылаумен және (мүмкіндігінше) жалпыға ортақ сапа стандарттарына және техникалық стандарттарға (мысалы, ISO 9001) сәйкес әзірленгенін растайтын тиісті құжаттың болуы қажет. Бұдан бөлек, жүйенің күнделікті пайдалануға енгізілгенге дейін қабылдау өлшемшарттарына сәйкестікке сынақ зертханасы арқылы тиісінше тестіленгеніне дәлелдер ұсынылады.

Ресми қабылдау сынақтарының рәсімі алдын ала белгіленген жоспарға сәйкес сынақтар жүргізуді және мына ақпараттар: сынақ рәсімдері, жүргізілген сынақ деректері, сынақ нәтижелері, сынақ туралы ресми мәлімет, сынақ нәтижелерін ресми қабылдау туралы жазбалар бар құжаттандырылған куәлікті сақтауды қажет етеді.

Өндіруші белгілеген жүйелерге қатысты және жүйелерді әзірлеу процесінде жасалған құжаттаманың ауқымды бөлігі өндірушінің сайтында сақталады. Бұл жағдайда ресми бағалаудың және/немесе өндірушінің аудитінің деректері сынақ зертханасының қолданысында болуы тиіс;

2) ретроспективтік баға беру. Стандарт қағидаттарын орындау қажеттілігі қарастырылмаған немесе көрсетілмеген жүйелер болады. Мұндай жағдайларда аталған

жүйелерді пайдалану құжатпен негізделуі тиіс, ол жүйенің жарамдылығын анықтау үшін пайдаланылатын ретроспективтік баға беруді қамтуы тиіс.

Ретроспективтік баға беру компьютерлендірілген жүйемен байланысты барлық тарихи жазбаларды жинаудан басталады. Бұдан кейін бұл жазбалар қаралады, содан кейін жазбаша мәлімет жасалады. Ретроспективтік баға берудің бұл мәліметінде валидация дәлелдерінің қолжетімді екенін, сондай-ақ компьютерлендірілген жүйелердің валидациясын қамтамасыз ету үшін алдағы уақытта қандай шара қабылдау керектігін көрсету қажет;

3) өзгерістерді бақылау. Өзгерістерді бақылау пайдалану мерзімі бойы компьютерлендірілген жүйенің кез келген өзгерісін ресми бекіту мен құжаттандыруды білдіреді. Өзгерістер компьютерлендірілген жүйенің валидация статусына ықпал ететін жағдайларда өзгерістерді бақылау қажет. Өзгерістерді бақылау рәсімдері компьютерлендірілген жүйенің пайдалануға дайындығы расталғаннан кейін бірден күшіне енуі тиіс.

Рәсімде жүйені валидацияланған қалыпта ұстап тұруға қажетті екінші қайтара жүргізілетін сынақтың көлемін анықтауы талап етілген бағалау әдісі сипатталуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері аясында өзгерістерді бақылау қажеттілігін және мақұлдануын анықтауға жауапты тұлғалар анықталуы тиіс.

Өзгерістердің шығу тегі көзіне байланыссыз (вендормен қойылған жүйе немесе меншікті әзірлеу жүйесі) тиісті ақпарат өзгерістерді бақылау процесінің бір бөлігі ретінде ұсынылуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері деректердің тұтастығына кепіл береді;

4) қолдау механизмі. Компьютерлендірілген жүйенің сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында қарастырылған тағайындалымға түзету қызметін және жүйенің пайдаланылуын қамтамасыз ететін қолдау механизмі құрылуы тиіс. Олар өзінде пайдалану көрсеткіштерінің басқару, оқыту, қызмет көрсету, техникалық қолдау, аудит және (немесе) бағалау жүйесін қамтиды. Пайдалану көрсеткіштеріне баға беру қызмет етудің белгіленген өлшемшарттарына, мысалы, сенімділікке, сезімталдыққа, өндірістік қуаттылыққа сәйкестігін растау мақсатында белгілі бір уақыт аралығынан кейін жүйенің номинальді қаралуын білдіреді.

10. Төменде келтірілген тармақтар компьютерлендірілген жүйені әзірлеу, валидациялау, пайдалану және техникалық қызмет көрсету үшін ең төменгі құжаттаманы іріктеу жөніндегі нұсқаулық болып табылады.

1) әрекеттер тәртібі. Басқалардан бөлек алу процесін, талаптарды, жобалауды, валидацияны, сынақты, орнатуды, пайдалануды, техникалық қызмет көрсетуді, персоналды таңдауды, бақылауды, аудитті, компьютерлендірілген жүйе айналымынан алуды және мониторингілеуді сипаттайтын әкімшілік басқарудың жазбаша бекітілген принциптерінің болуы қажет.

2) қосымшаны сипаттау (қолданбалы бағдарламалық қамту). Әр қосымша төмендегілер толық сипатталатын құжаттамамен қатар жүруі тиіс:

қосымшаның немесе сәйкестендіру кодының атауы және қосымша мақсаттарының егжей-тегжейлі және нақты сипатталуы,

қосымша орнатылған аппараттық жасақтама (модельдер нөмірімен),

қосымшамен үйлесімде пайдаланылатын операциялық және басқа жүйенің (мысалы , құралдардың) бағдарламалық жасақтамасы,

қосымшаның және (немесе) деректер базасы құралдарының пайдаланылатын бағдарламалық тілі (-дері),

қосымша орындайтын негізгі функциялар,

қосымшамен байланысты деректер базасы дизайнының/деректер ағынының және түрлерінің шолуы,

файлдар құрылымы, қателіктер мен апаттар туралы хабарламалар, сондай-ақ қосымшамен байланысты алгоритмдер,

нұсқалар нөмірлерін көрсете отырып, қолданбалы бағдарламалық жасақтама компоненттері,

конфигурация және қосымша модульдері, сондай-ақ жабдық пен басқа жүйелер арасындағы коммуникациялық байланыстар.

3) стандартты операциялық рәсімдер. Компьютерлендірілген жүйелерді пайдалануды қамтитын құжаттаманың ауқымды бөлігі СОР түрінде ұсынылуы тиіс. СОР деректері төмендегі рәсімдерді қамтуы, бірақ онымен шектелмеуі тиіс:

компьютерлендірілген жүйелермен жұмыс жөніндегі рәсімдер (аппараттық құралдар/бағдарламалық жасақтама) және жұмылдырылған персоналдың міндеттері/ жауапкершілігі,

бағдарламаға рұқсатсыз кіруді анықтау және алдын алу үшін пайдаланылатын қауіпсіздік шараларын қамтамасыз ету жөніндегі рәсімдер және оған өзгерістер енгізу,

бағдарламаға өзгерістер енгізу жөніндегі рәсімдер, оларды авторизациялау және өзгерістер жазбалары,

жабдыққа өзгерістер енгізу жөніндегі рәсімдер (аппараттық құралдар (бағдарламалық жасақтама) және олардың авторизациялары, соның ішінде қажет болғанда жабдықты пайдаланар алдында сынақтар жүргізу,

бүкіл жүйенің немесе оның құрамдас бөліктерінің тиісінше қызмет етуіне мерзімдік сынақтар жүргізу жөніндегі рәсімдер және сынақ деректерінің жазбалары,

компьютерлендірілген жүйенің және басқа да қатар жүретін жабдықтың қызмет көрсету рәсімдері,

бағдарламалық жасақтаманы және қабылдау сынақтарын әзірлеу рәсімдері, сондай-ақ барлық қабылдау сынақтарының жазбалары,

барлық сақталатын деректерді резервтік көшіру жөніндегі рәсімдер, сондай-ақ сынған жағдайдағы әрекеттер жоспары,

барлық құжаттарды, бағдарламалық жасақтаманы және компьютерлік деректерді мұрағаттау және шығару рәсімдері,

компьютерлендірілген жүйенің мониторинг және аудит рәсімдері.

11. Деректерді мұрағаттау бойынша тиісті зертханалық практика принциптерін деректердің барлық түріне біртіндеп қолдану керек. Сондықтан электронды деректердің басқа да дерек түрлері сияқты индекстеу және тиісінше шығару, қол жеткізуді бақылау деңгейінде сақталуы өте маңызды.

Егер бірнеше зерттеу туралы электронды деректер бір ақпарат тасымалдағышта сақталса (мысалы, дискте немесе магниттік таспада), егжей-тегжейлі нұсқаушыны құру қажет етіледі. Ол сақталатын электронды деректердің тұтастығын кепілдендіру үшін қоршаған ортаны бақылау құралдарымен сынақ зертханаларын қамтамасыз ету үшін қажет болуы мүмкін. Егер қосымша мұрағаттық үй-жайлар құру қажеттілігі туындаса, онда сынақ зертханасының басшылығы мұрағатты басқаруға жауапты персоналдың сәйкестендірілуін және мұрағатқа қол жеткізуге тек өкілетті персоналға рұқсат берілуін қамтамасыз етуі тиіс. Сонымен қатар, ұзақ уақыт бойы электронды түрде сақталатын деректердің тұтастығы бұзылмайтынына кепілдік беретін рәсімдерді енгізу қажет болады.

Деректерге ұзақ мерзімдік қол жеткізу мәселелерінің туындауы болжанған немесе компьютерлендірілген жүйелерді қолданыстан алу қажеттілігі туындаған жағдайда деректерді үздіксіз салыстырып оқуды қамтамасыз ететін рәсімдерді жасау қажет. Ондай рәсімдер, мысалы, принтерден басып шығару түріндегі қатты көшірмелер өндірісін немесе деректерді басқа жүйеге ауыстыруды қамтиды.

Электронды түрде сақталатын деректерді сынақ зертханасы басшылығының рұқсатынсыз және тиісті құжаттаусыз жоюға болмайды. Бастапқы код және әзірлеу, валидациялау, пайдалану, қызмет көрсету және мониторинг жүргізу туралы жазбалар сияқты компьютерлендірілген жүйеге қолдау ретінде сақталатын басқа деректерді кемінде аталған жүйелермен байланысты зерттеулер туралы жазбалар сияқты мерзім ішінде сақтау керек.

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
8-қосымша

Стандарт қағидаттарының орындалуын бақылау бағдарламаларына қатысты ақпарат алмасу жөніндегі нұсқау

1. Осы қосымшада Стандарттың орындалуын бақылау бағдарламаларын жүргізу кезінде уәкілетті орган алмасатын ақпарат бар. Бұл ақпаратқа:

1) уәкілетті органның атауы, құқықтық мәртебесі және ұйымдық құрылымы;

2) зертханалар инспекциясы және зерттеулер аудиті барысында жүргізілген рәсімдер, инспекциялардың кезеңділігі және/немесе инспекциялар кестесінің өлшемшарттары;

3) инспекторлардың саны мен біліктілігі;

4) қажет болғанда зертхана инспекциялары және зерттеулер аудитінің нәтижелері туралы басқа уәкілетті органдарға хабарлау мүмкіндігін қоса, сәйкессіздік анықталған жағдайда уәкілетті орган қабылдайтын әрекеттер;

5) ақпараттың құпиялығын қорғау туралы келісімдер;

6) басқа елдердің уәкілетті органдарының сұранымы бойынша зертхана инспекциялары және зерттеулер аудиті туралы есепті бастау, жүргізу және дайындау рәсімдері;

7) мұндай зертханалардың сәйкестік мәртебесін қоса, басқа елдердің уәкілетті органы тарапынан инспекциядан өткен зертханалар туралы ақпарат алу рәсімдері;

8) зерттеулердің Стандартқа сәйкес жүргізілгені туралы зертхана сертификаттары кіреді.

2. Спецификалық зерттеулерге әсер ететін күрделі ауытқулар анықталған жағдайда уәкілетті орган нәтижелер туралы тиісті басқа елдердің уәкілетті органдарына хабарлау қажет деп табуы мүмкін.

3. Стандарттың орындалуын бақылау мемлекеттік бағдарламасы аясында инспекцияларға жатқызылған зертханалардың атауы, осы стандарттың принципіне сәйкестік дәрежесі және инспекциялар жүргізу мерзімі) жыл сайын сұраным бойынша басқа елдердің уәкілетті органдарына беріліп отырады.

Тиісті зертханалық практика
(GLP) стандартына
9-қосымша

Тексерілген сынақ зертханаларының жыл сайынғы шолуларын дайындау бойынша Стандарттың орындалуын бақылау жөніндегі органдарға арналған нұсқаулық

Келесі ең қысқа ақпарат уәкілетті орган үшін инспекторлар берген қысқаша шолуларды келісуге мүмкіндік береді:

1. тексерілген зертхана атауын көрсету: зертхананың (зертхананың, шетелдегі инспекцияны қоса, ол орналасқан қаланың және елдің атауы) екі мағыналы емес сәйкестендірілуі үшін жеткілікті ақпарат енгізіледі;

2. инспекциялар мерзімі және қорытынды: инспекцияның жүргізілген айы және жылы және тиісті жағдайларда Стандартқа сәйкестік мәртебесі туралы соңғы қорытындының шығарылған күні;

3. инспекцияны сипаттау: жүргізілген шаралар: Стандарттың сақталу инспекциясы және (немесе) зерттеу аудиті, стандартты немесе стандартты емес инспекция, инспекцияларға басқа органдардың қатыстырылуы нақты көрсетіледі;

4. тексерілген зертхана специализациясы: Стандартқа сәйкестік зертханалар жүргізген зерттеулермен байланысты болғандықтан, тексерілетін зертханалардың специализациясы жыл сайынғы қысқаша шолуды қамтиды, мысалы:

1) физикалық-химиялық зерттеу

2) уыттылығын зерттеу

3) мутагенділігін зерттеу

4) талдамалық және клиникалық химиялық зерттеулер

5) басқа зерттеулер, көрсету.

Зерттеулердің бұл түрлері белгілі бір жағдайға байланысты еркін режимде пайдаланылуы тиістігіне назар аудару керек және мақсаты басқа реттеуші органдарға пайдалы болатын осы стандартқа сәйкестігі туралы ақпаратты беру болып табылады.

5. Сәйкестік мәртебесі: Зертхананың сәйкестік мәртебесін көрсету үшін үш санат пайдаланылады:

1) сәйкес келеді

2) сәйкес келмейді

3) аяқталған жоқ (себебін көрсетумен).

"Аяқталған жоқ" термині әртүрлі түсіндірілуі мүмкін болғандықтан, оны қолдану шолудағы түсіндірмелермен қатар жүреді. Мұндай түсіндірмелер, мысалы, "екінші қайтара инспекциялау аяқталған жоқ", "зертханадан алынған кейінге қалдырылған жауап", "әкімшілік шара аяқталмаған" және т.б. дегендерді қамтуы тиіс.

6. Түсіндірмелер: Қажет болғанда қосымша пікірлер берілуі тиіс.

7. Күрделі ауытқулар: Тексерілген зертханалардың жыл сайынғы шолуларында аудит нәтижесінде осы Стандарттың орындалуынан күрделі ауытқулар анықталған және салдарынан реттеуші орган жарамсыз деп тапқан жекелеген зерттеулер туралы хабарланады. Көптеген зерттеулер бір мезгілде түрлі елдердің реттеуші органдарына жіберіле алатындықтан, бұл ақпараттың жыл сайынғы шолуға қосымша ретінде мүмкіндігінше тезірек реттеуші органдар арасында таралуы ұсынылады.

8. Сәйкестігі туралы қорытынды: Уәкілетті органдар сәйкестігі туралы қорытынды жіберген кезде онда жыл сайынғы шолудағыдай терминология мен санаттар пайдаланылады.

9. Жыл сайынғы шолуларды тарату: Шолулар сұрату бойынша уәкілетті органның шешімімен қоғамға ұсынылады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15
Бұйрығына 2-қосымша

Тиісті клиникалық практика стандарты (GCP)

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Осы Тиісті клиникалық практика стандарты GCP (бұдан әрі – Стандарт) "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасы Кодексінің 10-бабы 9) тармақшасына сәйкес әзірленген және тиісті клиникалық практика талаптарын белгілейді.

Стандарт сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бөлігі болып табылады және зерттеуді адамның субъект ретінде қатысуымен жүргізу, сонымен қатар мұндай зерттеулердің нәтижелерін құжатпен ресімдеу және ұсыну қағидаларын белгілейді.

Осы Стандартпен белгіленген қағидаттар, сондай-ақ зерттеу субъектісі ретінде қатысатын адамның қауіпсіздігіне және өміріне ықпал ететін өзге де клиникалық зерттеулерге жарамды.

Ескерту. 1-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

2. Осы Стандартта тиісті анықтамалары берілген келесі терминдер қолданылады:

1) аудит - зерттеуге қатысты қызметті және құжаттаманы жүйелі және тәуелсіз түрде тексеру, осы қызметтің сәйкестігін растау, сонымен қатар хаттамаға, демеушінің стандартты операциялық рәсімдеріне, тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға деректер жинау, талдау және ұсыну рәсімі үшін жүргізіледі;

2) аудит туралы есеп - аудитор демеушінің аудит нәтижелері туралы жазбаша қорытындысы;

3) аудит сертификаты - аудит жүргізілу фактісін растау үшін аудитор әзірлеген құжат;

4) бастапқы деректер - түпнұсқаларда немесе олардың куәландырылған көшірмелерінде берілген, клиникалық қадағалаулардың нәтижелерін сипаттайтын, клиникалық зерттеу барысын жаңадан жасауға және бағалауға мүмкіндік беретін ақпарат. Бастапқы деректер бастапқы құжаттамаларда қамтылады;

5) бастапқы құжаттама - клиникалық зерттеуде пайдаланылатын бастапқы құжаттар , деректер және жазбалар;

6) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымы (бұдан әрі - сараптама ұйымы) - дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың қауіпсіздігін, тиімділігі мен сапасын қамтамасыз ету бойынша денсаулық сақтау саласындағы өндірістік-шаруашылық қызметті жүзеге асыратын мемлекеттік монополия субъектісі;

7) демеуші - клиникалық зерттеудің бастамашысы болып табылатын және оны ұйымдастыру және (немесе) қаржыландыруға жауапты жеке немесе заңды тұлға;

8) демеуші-зерттеуші – өз бетінше немесе басқа тұлғалармен бірігіп клиникалық зерттеуге бастама жасайтын және жүргізетін тұлға және оның тікелей басшылығымен

зерттелетін препаратты не тағайындайды, не зерттеу субъектісіне береді, не соңғысы оны қабылдайды;

9) дербес тіркеу картасы (бұдан әрі - ДТК) - хаттамада қарастырылған және әрбір зерттеу субъектісі бойынша демеушіге тиісті түрде берілетін барлық ақпаратты енгізуге арналған қағаз, электрондық немесе оптикалық тасымалдаушыдағы құжат;

10) деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз топ - клиникалық зерттеу барысын, қауіпсіздік бойынша деректерді және (немесе) негізгі тиімділік параметрлерін кезеңімен қарастыру үшін, сонымен қатар демеушіге зерттеуді жалғастырудың, тоқтатудың немесе оған өзгертулер енгізудің жөндігі туралы ұсынымдар шығару үшін демеуші құратын мамандар тобы;

11) елеулі жағымсыз құбылыс (бұдан әрі - ЕЖҚ) және (немесе) елеулі жағымсыз реакция (бұдан әрі - ЕЖР) - өлімге апаратын, өмірге қауіп төндіретін, пациенттің ауруханаға жатуын немесе оның ұзартылуын талап ететін, тұрақты немес айқын еңбекке қабілетсіздікке немесе мүгедектікке, туа біткен аномалияларға немесе даму ақауларына әкелетін, аталған жағдайлардың дамуына жол бермеу үшін медициналық араласуды қажет ететін жағымсыз реакция;

12) жағымсыз құбылыс – дәрілік препаратты қолданумен себеп-салдарлық байланысына қарамастан тағайындалған пациенттің немесе клиникалық зерттеу (сынақ) субъектісінің денсаулық жағдайындағы кез келген жағымсыз және болжанбаған өзгеріс;

13) жағымсыз реакция – дәрілік затты (зерттелетін препаратты) қолданумен байланысты организмнің кемінде күдікті дәрілік препаратты (зерттелетін препаратты) қолданумен ықтимал өзара байланыстың болуын шамалайтын болжанбаған жағымсыз реакциясы;

14) жасырын әдіс және (немесе) бүркемелеу - клиникалық зерттеуге қатысатын бір немесе бірнеше тарапқа қолданған кезде, зерттеу субъктісіне қандай ем тағайындалғаны белгісіз болатын әдіс;

15) заңды өкіл – клиникалық зерттеуге потенциалды зерттеу субъектісі атынан қатысуға келісім беру құқығына ие жеке немесе заңды тұлға, немесе өзге құқық субъектісі;

16) зерттелетін препарат-клиникалық зерттеуде зерттелетін немесе бақылау үшін пайдаланылатын белсенді заттың дәрілік формасы немесе плацебо, оның ішінде егер оны қолдану тәсілі бекітілгеннен айырмашылығы болған жағдайда, сонымен қатар оны жаңа көрсетілім бойынша пайдаланғанда немесе бекітілген көрсетілім бойынша қосымша ақпарат алу үшін тіркелген дәрілік препарат;

17) зерттеу субъектілерінің (пациенттердің) амандығы - клиникалық зерттеуге қатысатын субъектілердің физикалық және психикалық денсаулығы;

18) зерттеуші - клиникалық орталықта клиникалық зерттеу жүргізуге жауапкершілік артатын жеке тұлға. Зерттеу орталығында зерттеуді тұлғалар тобы жүргізген жағдайда топ жетекшісі зерттеуші (бас зерттеуші) болып табылады;

19) зерттеуші брошюрасы (бұдан әрі – ЗБ) - зерттелетін препаратты клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеу бойынша оның адамда зерттелуі үшін маңызды нәтижелерінің жиынтық мазмұндамасы;

20) зерттеуші-координатор - көп орталықты клиникалық зерттеуге қатысатын барлық зерттеу орталықтары зерттеушілерінің қызметінің координациясына жауап беретін зерттеуші;

21) зерттеуші немесе медициналық ұйым - нормативтік талаптарға байланысты мына мағынаны беретін термин: "зерттеуші және (немесе) ұйым";

22) инспекция (тексеру) – клиникалық зерттеуге қатысы бар және зерттеу орталығында, демеушінің үй-жайында және (немесе) келісімшарттық зерттеу ұйымында, сондай-ақ зерттеуге қатысы бар өзге ұйымдарда құжаттаманы, жабдықтарды, өзге де материалдарды дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама ұйымын тарта отырып, ресми тексеруге негізделген денсаулық сақтау саласының уәкілетті органының қызметі;

23) келісімшарт - клиникалық зерттеу жүргізу кезінде жұмыс көлемін және міндеттерді бөлуге, сонымен қатар, егер реті келсе қаржы мәселелеріне қатысты уағдаластық орнататын екі немесе одан да көп тараптар арасындағы күні және қолы қойылған келісімшарт негізі ретінде зерттеу хаттамасы ұсынылады;

24) келісімшарттық зерттеу ұйымы - демеушімен шарт шеңберінде оның клиникалық зерттеу жүргізуге байланысты міндеттері мен фунцияларының біреуін немесе одан көбін орындайтын жеке тұлға (ұйым);

25) клиникаға дейінгі зерттеулер - адамның субъект ретінде қатысуынсыз өткізілетін биомедициналық зерттеулер;

26) клиникалық база - клиникалық зерттеу жүргізудің нақты орны;

27) клиникалық зерттеу (сынақ) - зерттелетін препараттардың клиникалық және (немесе) фармакологиялық әсерлерін анықтау немесе растау және (немесе) зерттелетін препараттарға жағымсыз реакцияларды анықтау, және (немесе) қауіпсіздікті және (немесе) тиімділікті бағалау мақсатында олардың сіңірілуін, бөлінуін, метаболизмін және шығарылуын зерттеу үшін адамның субъект ретінде қатысуымен жүргізілетін кез келген зерттеу (сынақ);

28) клиникалық зерттеу (сынақ) туралы аралық есеп - аралық нәтижелер және олардың клиникалық зерттеу барысында жүргізілген деректердің талдамасына негізделген бағалануы туралы есеп;

29) клиникалық зерттеу (сынақ) туралы есеп - клиникалық және статистикалық сипаттаманы біріктіретін субъект ретіндегі адамның қатысуымен қандай да бір емдік,

профилактикалық немесе диагностикалық дәрінің клиникалық зерттеуін жазбаша формада сипаттау, деректер ұсыну және олардың талдамасы;

30) клиникалық зерттеу хаттамасы (бұдан әрі – хаттама) - зерттеудің мақсатын, дизайнын, әдістемесін, статистикалық аспектілерін және ұйымдастырылуын сипаттайтын құжат;

31) клиникалық зерттеулерге қатысты талаптарды орындау - осы Стандарттың талаптарын, клиникалық зерттеу хаттамасын басшылыққа алу;

32) координациялық топ - көп орталықты зерттеудің жүргізілуін координациялау үшін демеуші ұйымдастыруы мүмкін топ;

33) көп орталықты клиникалық зерттеу-бірден артық орталықта, яғни, бірден артық зерттеуші бірыңғай хаттама бойынша жүргізетін клиникалық зерттеу;

34) күтілмеген жағымсыз реакция - сипаты, ауырлық деңгейі немесе нәтижесі дәрілік препараттың қолданыстағы медициналық қолдануы жөнінде нұсқаулығындағы немесе тіркелмеген дәрілік препарат үшін зерттеуші брошюрасындағы ақпаратқа сай келмейтін жағымсыз реакция;

35) қауқарсыз зерттеу субъектілері – олардың зерттеуге қатысуға қатысты немесе қатысудан бас тартқан жағдайда иерархиядағы жоғары тұрған тұлғалардың санкциясы бойынша белгілі бір басымдықтарды күтуімен байланысты клиникалық зерттеуге қатысу үшін қамтылған тұлғалар;

36) қосалқы ізденуші - зерттеуші болып тағайындалған және клиникалық базада клиникалық зерттеудің маңызды рәсімдерін оның бақылауымен жүзеге асыратын зерттеу ұжымының кез келген мүшесі;

37) құжат ізі - оқиғалар барысын қалпына келтіруге мүмкіндік беретін құжаттама;

38) құжаттама-клиникалық зерттеудің тәсілдерін, ұйымдастырылуын және (немесе) нәтижелерін сипаттайтын немесе тіркейтін қағаз, электрондық, магниттік немесе оптикалық тасымалдаушылардағы жазбалар, сканограммалар, рентген түсірілімдері, электрокардиограммаларды қоса, кез келген формадағы барлық жазбалар, сонымен қатар зерттеуге ықпал ететін факторлар мен қабылданған шаралар;

39) құпиялылық - уәкілетті емес тұлғалардан демеушіге тиесілі ақпаратты немесе зерттеу субъектісін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін ақпаратты құпияда сақтау;

40) медициналық ұйым-өзінің ұйымдық-құқықтық формасына қарамастан клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат етілген медициналық ұйым;

41) монитор есебі - монитордың клиникалық базаға әрбір барғаннан және (немесе) зеттеушімен байланысқаннан кейін демеушінің стандартты операциялық рәсімдеріне сәйкес демеушіге беретін жазбаша есебі;

42) мониторинг - клиникалық зерттеу барысын бақылаудан, оның жүргізілуін қамтамасыз етуден, хаттамаға, стандартты операциялық рәсімдерге, тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға сәйкес деректер жинау және нәтижелер ұсынудан тұратын қызмет;

43) мүдделі емес куәгер - клиникалық зерттеу жүргізуге қатысы жоқ, клиникалық зерттеуге қатысушылармен міндеттемелі байланысы жоқ және зерттеу субъектісіне көмек көрсететін, оның ішінде оған ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдарды оқитын жеке тұлға;

44) негізгі құжаттар - клиникалық зерттеу барысын және алынған деректердің сапасын жинағымен немесе жеке-жеке бағалауға мүмкіндік беретін құжаттар;

45) нормативтік талаптар - зерттелетін препараттардың клиникалық зерттеуін жүргізуді реттейтін қолданыстағы заңнаманың нормалары;

46) рандомизация - кездейсоқ субъективтілікті барынша жоққа шығаруға мүмкіндік беретін зерттеу субъектілерін емдеу немесе бақылау топтарына бөлу процесі;

47) салыстыру препараты- тіркелген дәрілік препарат немесе клиникалық зерттеуде бақылау ретінде пайдаланылатын плацебо;

48) сапаны бақылау - сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бөлігі болып табылатын және зерттеу жүргізу кезінде орындалатын рәсімдерді олардың сапасына қойылатын талаптарға сәйкестігін тексеру үшін пайдаланылатын тәсілдер мен шаралар;

49) сапаны қамтамасыз ету-зерттеу жүргізудің, деректерді жинаудың, тіркеудің және ұсынудың тиісті клиникалық практикаға және нормативтік талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етуді мақсатқа қоятын жүйелі және жоспарлы әрекеттер жиынтығы;

50) стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі – СОР) - белгілі бір қызметті жүзеге асыруда біркелкілікке жеткізуге арналған толығырақ жазбаша нұсқаулықтар;

51) субъект (зерттеу субъектісі) - зерттелетін препаратты қабылдайтын топтың немесе бақылау тобының құрамындағы клиникалық зертеуге қатысатын жеке тұлға;

52) субъектінің сәйкестендіру коды – зерттеуші әрбір зерттеу субъектісіне оның жеке мәліметтерінің құпиялылығын қамтамасыз ету үшін беретін және жағымсыз құбылыстар және (немесе) зерттеуге қатысты деректер бойынша есептерде субъект атының орнына пайдаланылатын бірегей код;

53) тиісті клиникалық практика - клиникалық зерттеуді жоспарлау, ұйымдастыру, жүргізу, мониторингілеу, аудиттеу, құжаттау, сонымен қатар алынған деректер мен ұсынылған нәтижелердің нақтылығы мен дәлдігінің кепілі болып келетін олардың нәтижелерін талдау және ұсыну, сондай-ақ зерттеу субъектілерінің құқығын, денсаулығын және құпиялығын қорғауды қамтамасыз ететін стандарт;

54) түпнұсқа медициналық жазбалар - бастапқы құжаттама- клиникалық зерттеуде қолданылатын бастапқы құжаттар, деректер мен жазбалар;

55) тікелей рұқсат - клиникалық зерттеуді бағалау үшін қажетті кез келген жазбалар мен есептерді зерттеуге, талдауға, тексеруге және көшірмелеуге рұқсат;

56) уәкілетті орган – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымының (бұдан әрі – сараптама ұйымы)

қорытындысы негізінде клиникалық зерттеу жүргізуге рұқсаттама беретін және инспекция жүргізетін дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган;

57) хабарландырылған келісім - субъектінің шешім қабылдауы үшін барлық маңызды зерттеу аспектілері туралы ақпаратты алғаннан кейін нақты зерттеуге қатысуға өз келісімін ерікті түрде растау рәсімі. Хабарланған келісім хабарланған келісім формасына қолын және жасалған күнін қою арқылы құжатталады;

58) хаттамаға түзету - жазбаша түрде ресімделген енгізілген өзгертулер туралы хабарлама немесе хаттаманың түсіндірмесі;

59) этика мәселелері жөніндегі комиссия – республикалық деңгейде (бұдан әрі – Республикалық этика мәслелері жөніндегі комиссия), сонымен қатар медициналық ұйым деңгейінде (бұдан әрі – ұйым этикасы мәслелері жөніндегі Комиссия) құрылған консультациялық-кеңесші орган, оның құрамына денсаулық сақтау, ғылым саласындағы мамандар, сыналушылар мен зерттеушілер құқықтарын, қауіпсіздігін және амандығын, сонымен қатар клиникалық зерттеу материалдарының этикалық және өнегелік-құқықтық бағалауын жүзеге асыратын қоғамдық ұйым өкілдері кіреді;

60) этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысы – клиникалық зерттеу материалдарына сараптама жүргізілгенін растайтын және оны аталған ұйымда жүргізуге рұқсаттама болып табылатын этика мәселелері жөніндегі комиссия қабылдаған қорытынды.

1-тарау. Тиісті клиникалық практика қағидаттары

3. Клиникалық зерттеулер дүниежүзілік медициналық қауымдастығының 1964 жылғы Хельсинки декларациясында жазылған осы Стандартта және нормативтік талаптарда сипатталған этикалық принциптерге сәйкес жүргізілуі тиіс.

4. Зерттеу басталғанға дейін сараптама ұйымы болжамдалған (болжанған) қауіптер мен зерттеу субъектісі және қоғам үшін күтілетін пайдаға байланысты қолайсыздықтар арақатынасына бағалау жүргізілуі тиіс. Зерттеу тек күтілетін пайда қауіптен басым болғанда ғана басталып, жалғасуы мүмкін.

5. Зерттеу субъектілерінің құқықтары, қауіпсіздігі және амандығы бірінші деңгейлі мәнге ие және ғылым мен қоғамның мүдделерінен басым болуы тиіс.

6. Зерттелетін препарат туралы ақпарат (клиникаға дейінгі және клиникалық) болжамды клиникалық зерттеуді негіздеу үшін жеткілікті көлемде беріледі.

7. Клиникалық зерттеулер ғылыми талаптарға жауап беруі тиіс және хаттамада анық және толық сипатталуы керек.

8. Клиникалық зерттеу этика мәселелері жөніндегі комиссия мақұлдаған хаттамаға сәйкес жүргізіледі.

9. Субъектіге көрсетілетін медициналық көмек және медициналық сипаттағы шешімдер қабылдау үшін жауапкершілік зерттеуші-дәрігерге жүктеледі.

10. Зерттеу жүргізуге тартылатын барлық тұлғалардың өздеріне жүктелген тапсырмаларды орындау үшін тиісті білімі, дайындығы және тәжірибесі болуы тиіс.

11. Ерікті хабарланған келісім субъект зерттеуге қосылғанға дейін әрбір субъектіден алынады.

12. Клиникалық зерттеуде алынған ақпарат ұсынылуының, интерпретациясының және верификациясының дәлдігі мен дұрыстығы қамтамасыз етілетіндей күйде тіркелуі , берілуі және сақталуы тиіс.

13. Зерттеу субъектілерін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін жазбалардың құпиялылығы нормативтік талаптарға сәйкес жеке өмірге қатысты құқықтың және құпиялылықтың қорғалуы сақтала отырып қамтамасыз етілуі тиіс.

14. Зерттелетін препараттарды өндіру және сақтау, сонымен қатар оларды қолдану Қазақстан Республикасының заңнамасы талаптарына сәйкес жүзеге асыру қажет. Зерттелетін препараттар бекітілген хаттамаға сәйкес қолданылуы қажет.

15. Зерттеудің әрбір аспектісінің сапасын қамтамасыз ету үшін тиісті жүйелер және операциялық рәсімдер енгізілуі тиіс.

3-тарау. Этика мәселелері жөніндегі комиссия

1-параграф. Этика мәселелері жөніндегі комиссия

16. Этика мәселелері жөніндегі комиссия барлық зерттеу субъектілерінің құқықтарын, қауіпсіздігін және амандығын қорғайды. Қауқарсыз субъектілердің қатысуымен болатын зерттеулерге ерекше назар аударылуы тиіс.

17. Этика мәселелері жөніндегі комиссия қарауға келесі құжаттарды алуы тиіс:

1) зерттеу хаттамасы (хаттамаға түзету);

2) хабарланған келісімнің жазбаша формасы және оның зерттеуде пайдалану үшін зерттеуші ұсынған келесі редакциялары;

3) субъектілерді зерттеуге қатыстыруға бағытталған әрекеттердің сипаттамасы, оның ішінде жарнамалық хабарландырулар арқылы;

4) субъектілерге ұсынылатын жазбаша материалдар;

5) зерттеуші брошюрасы;

6) қауіпсіздікке қатысты белгілі ақпарат;

7) зерттеу субъектілеріне төлемдер және өтемдер туралы ақпарат;

8) зерттеуші резюмесінің ағымдағы редакциясы және (немесе) оның біліктілігін растайтын басқа да материалдар;

9) материалдарға этикалық және өнегелік-құқықтық бағалау жүргізуге қажетті қосымша құжаттар.

Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған клиникалық зерттеулер жүргізу туралы мәселені тиісті мерзімде қарастыруы және зерттеуді, қаралған құжаттарды және

келесі ықтимал шешімдерді шығару кезінде анық сәйкестендіре отырып жазбаша түрде қорытынды беруі тиіс:

1) зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беру;

2) зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беру алынғанға дейін ұсынылған құжаттамаға өзгертулер енгізу туралы талаптар;

3) зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беруден бас тарту;

4) зерттеу жүргізуге қорытындыны мақұлдау немесе беруден бұрын жасалған тоқтату (тоқтата тұру).

18. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеуші резюмесінің ағымдағы редакциясы және (немесе) этика мәселелері жөніндегі комиссия сұратқан басқа тиісті құжаттамасы негізінде зерттеуші біліктілігінің ұсынылған зерттеуге сәйкестігін бағалайды.

19. Этика мәселелері жөніндегі комиссия әрбір ағымдағы зерттеу құжаттамасын зерттеу субъектілері ұшырайтын қауіп деңгейіне байланысты жиілікпен, бірақ жылына кемінде бір рет қарайды.

20. Этика мәселелері жөніндегі комиссия белгілі бір жағдайларда зерттеу субъектілерінің құқықтары мен денсаулығын қорғау үшін, сонымен қатар субъектілердің қауіпсіздігінің кепілдігі үшін қосымша мәліметтер ұсынуды талап етуі мүмкін.

21. Субъектінің емдеуге қатысты емес зерттеуге қатысуға келісімді оның заңды өкілі берген жағдайда Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған хаттама және (немесе) басқа құжаттама клиникалық мәселелерді толығымен сипаттайтынына және осындай клиникалық зерттеулерге тиісті этикалық және қолданыстағы нормативтік талаптарды қанағаттандыратынына көз жеткізуі тиіс.

22. Егер хаттама зерттеу субъектісінің немесе оның заңды өкілінің зерттеуге қатысуға келсімін алу субъект зерттеуге кіргізілген сәтке дейін мүмкін еместігін көрсетсе Этика мәселелері жөніндегі комиссия ұсынылған хаттама және (немесе) басқа құжаттама клиникалық мәселелерді толығымен сипаттайтынына және осындай клиникалық зерттеулерге тиісті этикалық және қолданыстағы нормативтік талаптарды қанағаттандыратынына көз жеткізуі тиіс.

23. Этика мәселелері жөніндегі комиссия негізсіз қызығушылықтың немесе зерттеу субъектілерін мәжбүрлеудің жоқтығына көз жеткізу үшін зерттеу субъектісіне берілетін төлемнің өлшемін және тәртібін қарастырады. Субъектіге берілетін төлемнің өлшемі олардың сынаққа қатысуымен пропорционалды болуы тиіс және субъект зерттеуді толығымен аяқтады ма жоқ па, соған ғана байланысты болмауы тиіс.

24. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу субъектісіне берілетін төлемге қатысты ақпарат, оған қоса төлем тәсілдері, өлшемі және тәртібі хабарланған

келісімнің жазбаша формасында және кез келген басқа да субъектіге ұсынылатын материалдарда баяндалған. Төлемнің өлшемі қандай тәсілмен анықталғаны көрсетілуі тиіс.

2-параграф. Жұмыс құрамы, функциялары және тәртібі

25. Этика мәселелері жөніндегі комиссия құрамына қажетті біліктілігі және жоспарланып отырған зерттеудің ғылыми, медициналық және этикалық аспектілерін қарау және сараптамалық бағалау бойынша жиынтығында тәжірибесі бар тұлғалардың жеткілікті мөлшері кіруі тиіс. Этика мәселелері жөніндегі комиссия құрамына мыналар қосылады:

1) кемінде бес адам;

2) жоқ дегенде, ғылыми зерттеу (қызмет) саласында маманданбаған бір адам;

3) жоқ дегенде, зерттеу жүргізілетін медициналық мекеменің немесе зерттеу орталығының қызметкері болып табылмайтын бір адам.

Зерттеушінің немесе зерттеу демеушінің қызметкері болып табылмайтын Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелері ғана клиникалық зерттеу жүргізуге байланысты мәселелерге дауыс беруге (талқылауға) қатыса алады. Этика мәселелері жөніндегі комиссия біліктілігін көрсете отырып өз мүшелерінің тізімін жүргізуі тиіс.

26. Этика мәселелері жөніндегі комиссия қызметті құжатпен ресімделген жұмыс рәсімдеріне сәйкес жүзеге асыруы, өз жұмысын құжаттап, отырыс хаттамаларын жүргізуі қажет.

27. Этика мәселелері жөніндегі комиссия жұмыс рәсімдерімен анықталған кворум болған жағдайда ресми отырыстарда шешімдер қабылдайды.

28. Зерттеу және талқылау бойынша құжаттаманы қарауға тікелей қатысқан Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелері ғана дауыс беруге қатыса алады (өз пікірін) және (немесе) ұсыныстарын айта алады.

29. Зерттеуші зерттеудің кез келген аспектілері бойынша ақпарат ұсына алады, бірақ Этика мәселелері жөніндегі комиссиядағы пікірталастарға немесе дауыс беруге (пікірін білдіруге) қатыса алмайды.

30. Этика мәселелері жөніндегі комиссия арнайы мәселелер бойынша тәуелсіз сарапшылардың көмегіне жүгінеді.

3-параграф. Рәсімдер

31. Этика мәселелері жөніндегі комиссия төмендегілерді регламенттейтін стандартты жұмыс рәсімдерін әзірлеуі, құжатпен ресімдеуі және сақтауы тиіс:

1) оның құрамын (мүшелердің тегі және біліктілігі) және оны құраған органды;

2) отырысты тағайындау, оның мүшелеріне алдағы отырыстар туралы хабарлау, сонымен қатар отырыстарды ұйымдастыру тәртібі;

3) зерттеу бойынша құжаттаманы бастапқы және келесі қарастыру тәртібі;

4) зерттеу бойынша құжаттаманы келесі қарастыру кезеңділігі;

5) этика мәселелері жөніндегі комиссия мақұлдауын (қорытындысын) алып алған ағымдағы зерттеулерде аздаған өзгеріс(тер) болған жағдайда қорытындыны мақұлдау/ беру үшін нормативтік талаптарға сәйкес құжаттаманы қараудың жеделдетілген тәртібі ;

6) этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу жүргізуге жазбаша мақұлдау (қорытынды) бергенге дейін субъектілерді зерттеуге қосуға жол бермеушілік;

7) өзгерістер зерттеу субъектілеріне төнетін тікелей қауіптерді жоюға бағытталған жағдайларды немесе өзгерістер тек зерттеудің әкімшілік және материалдық-техникалық аспектілеріне қатысты болған жағдайларды қоспағанда, Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен тиісті түзетулерін алдын ала жазбаша мақұлдаусыз/қорытындысыз хаттамадан ауытқу немесе оның өзгеруіне жол бермеушілік.

32. Зерттеуші Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарлайды:

1) зерттеу субъектілеріне төнетін тікелей қауіптерді жою үшін өндірілген хаттамадан ауытқулар немесе хаттамадағы өзгерістер туралы;

2) субъектілер үшін қауіпті ұлғайтатын және (немесе) зерттеу жүргізуге едәуір ықпал ететін өзгерістер туралы;

3) барлық болжамдалмаған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар туралы;

4) субъектілерге төнетін қауіптің өсуі немесе зерттеу барысына жағымсыз ықпал етуі туралы куәландыруы мүмкін жаңа деректер туралы.

33. Этика мәселелері жөніндегі комиссия дереу жазбаша түрде зерттеушіге (медициналық ұйымға) хабарлайды:

1) зерттеуге қатысты өз шешімдері (қорытындылары) туралы;

2) шешімдер (қорытындылар) қабылдау себептері туралы;

3) шешімдерге (қорытындыларға) шағымдану тәртібі (рәсімдері) туралы.

34. Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеуге қатысты құжаттаманы зерттеу аяқталғаннан кейін кемінде 3 жыл бойы сақтауы және оны уәкілетті органдардың талаптары бойынша ұсынуы қажет.

4-тарау. Зерттеуші

1-параграф. Зерттеушінің біліктілігі

35. Зерттеушінің клиникалық зерттеу тиісті түрде жүргізілуі үшін жауапкершілікті өзіне қабылдауға мүмкіндік беретін тиісті біліктілігі, білімі, кәсіби дайындығы және тәжірибесі бар. Зерттеушінің біліктілігі қолданыстағы нормативтік талаптарға сай

келеді және ағымдағы резюмеге және (немесе) демеуші, Этика мәселелері жөніндегі комиссия және (немесе) сараптама ұйымы сұрастыратын басқа да құжаттармен расталады.

36. Зерттеуші хаттамада, зерттеуші Брошюрасының ағымдағы редакциясында, препараттың қолдану жөніндегі нұсқаулығында және демеуші ұсынған басқа да ақпараттармен мұқият танысуы қажет.

37. Зерттеуші осы Стандартты және нормативтік талаптарды біледі және сақтайды.

38. Зерттеуші (медициналық ұйым) демеушінің мониторинг және аудит жүргізуіне, уәкілетті органдардың инспекцияларына көмек береді.

39. Зерттеуші өзінің тапсырмасы бойынша зерттеу шеңберінде белгілі бір қызметті жүзеге асыратын қажетті білікітілікке ие тұлғалардың тізімін жүргізеді.

2-параграф. Зерттеу орталығының тиісті ресурстары

40. Зерттеуші айтылған кезең ішінде іріктеу өлшемшарттарына сай келетін зерттеу субъектілерінің қажетті мөлшерін жинау мүмкіндігін көрсетеді.

41. Зерттеушіде зерттеуді айтылған кезең ішінде тиісті түрде жүргізу және аяқтау үшін жеткілікті уақыт болады.

42. Зерттеушіде осы зерттеуді тиісті және қауіпсіз түрде жүргізу үшін зерттеу кезеңінде жеткілікті мөлшердегі білікті қызметкерлер мен материалдық ресурстар (орынжай, жабдық) болады.

43. Зерттеуші клиникалық зерттеуде жұмыспен айналысатын барлық қызметкерлердің хаттаманы және зерттелетін препарат туралы ақпаратты, сонымен қатар өз функцияларын және міндеттерін жақсы меңгеруіне жауап береді.

3-параграф. Зерттеу субъектілеріне медициналық көмек көрсету

44. Зерттеуші немесе бірлескен зерттеуші болып табылатын білікті дәрігер зерттеу шеңберінде қабылданатын барлық медициналық сипаттағы шешімдер үшін жаупты.

45. Субъект зерттеуге қатысу уақытында және аяқталғанда зерттеуші (медициналық ұйым) зертханалық көрсеткіштердегі клиникалық тұрғыдан маңызды өзгерістерді қоса, зерттеуге байланысты кез келген жағымсыз құбылыстар болғанда субъектіге қажетті медициналық көмек көрсету тиіс. Зерттеуші (медициналық ұйым) зерттеушіге белгілі болған медициналық көмекті талап ететін интеркуррентті аурулар туралы субъектіге хабарлайды.

46. Зерттеушіге, егер болса емдеуші дәрігерге оған хабарлауға субъект қарсы болмаған жағдайда зерттеуде субъектінің қатысуы туралы хабарлайды.

47. Субъект өзін зерттеуге қатысуды уақытынан бұрын тоқтатуына ұйытқы болған себептер туралы хабарлауға міндетті болмаса да зерттеуші субъект құқықтарына толық құрмет көрсете отырып бұл себептерді анықтауға тырысады.

4-параграф. Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен байланыс

48. Зерттеуді бастар алдында зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның зерттеу хаттамасы бойынша жазбаша және күні қойылған мақұлдауын (қорытындысын), хабарланған келісімнің және оның келесі редакцияларының, субъектілерді зерттеуге қатысуға тартуға бағытталған шаралардың жазбаша формасын және субъектіге ұсынылуы жоспарланған кез келген басқа да жазбаша материалдарды алады.

49 Басқа құжаттармен бірге зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ЗБ соңғы редакциясын ұсынуы тиіс. Егер ЗБ зерттеу барысында толықтырылса зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ЗБ жаңа редакциясын ұсынады.

50. Зерттеу кезінде зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға қарауға жататын барлық құжаттарды ұсынады.

5-параграф. Зерттеу хаттамасын сақтау

51. Зерттеуші (медициналық ұйым) демеушімен келісілген хаттамаға сәйкес және қажеттілігінде Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен рұқсат етілген (мақұлданған) зерттеулер жүргізеді. Уағдаластықты растау үшін зерттеуші (медициналық ұйым) және демеуші хаттамаға немесе жеке шартқа қол қояды.

52. Зерттеуші хаттамадан зерттеу субъектісіне төнетін тікелей қауіпті жою қажет жағдайларды және өзгерістер тек әкімшілік немесе техникалық аспектілерге ғана қатысты жағдайларды қоспағанда ауытқымауы немесе оған демеушінің келісімінсіз және хаттамаға түзетуге қатысты Этика мәселелері жөніндегі комиссияның алдын ала қарауынсыз және құжатпен ресімделген мақұлдаусыз (қорытындысыз) өзгерістер енгізбейді.

53. Зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға бекітілген хаттамаға қатысты кез келген ауытқуды түсіндіруі және құжатпен ресімдейді.

54. Зерттеуші Этика мәселелері жөніндегі комиссия алдын ала мақұлдауынсыз (қорытындысынсыз) зерттеу субъектісіне төнетін тікелей қауіпті жою үшін хаттамадан ауытқуы және оған өзгерістер енгізуі мүмкін. Қысқа мерзімдерде себептері көрсетілген ауытқулар мен өзгерістердің сипаттамасы және қажет жағдайда ұсынылған хаттамаға ауытқулар мында жолдануы тиіс:

1) қарау және мақұлдау (қорытындыны беру) үшін Этика мәселелері жөніндегі комиссияға;

2) келісу үшін демеушіге;

3) сараптама ұйымына.

6-параграф. Зерттелетін препараттар

55. Зерттеуші немесе медициналық ұйым зерттеу орталығында зерттелетін препараттардың есепке алынуын қамтамасыз етеді.

56. Зерттеуші немесе медициналық ұйым зерттелетін препараттардың зерттеу орталығында есепке алу бойынша зерттеушінің медициналық ұйымның кейбір немесе барлық міндеттерін дәріхана қызметкеріне (провизорға) немесе зерттеушінің немесе медициналық ұйымның бақылауындағы өзге тұлғаға тапсырады.

57. Зерттеуші немесе медициналық ұйым және (немесе) дәріхана қызметкері (провизор) немесе зерттеуші/ұйым уәкіл еткен өзге тұлға препараттардың клиникалық базаға жеткізілуін, олардың орталықтағы нақты санын, әрбір субъектімен пайдаланылуын, сонымен қатар демеушіге қайтарылуын немесе пайдаланылмаған препараттарды басқаша қолданылуын есепке алады. Есепке алу жөніндегі жазбаларға күні, саны, партия/серия нөмірлері, жарамдылық мерзімі зерттелетін препараттар мен зерттеу субъектілерінің бірегей кодтары кіреді. Зерттеуші субъектілер зерттелетін препараттарды хаттамада қарастырылған дозаларда, демеушіден алынған зерттелетін препараттардың жалпы санымен келісілген мөлшерде қабылдағанын растайтын жазбаларды жүргізеді.

58. Зерттелетін препараттар демеушінің нұсқаулықтарына және нормативтік талаптарға сәйкес сақтайды.

59. Зерттеуші зерттелетін препараттардың тек бекітілген хаттамаға сәйкес пайдаланылуын қамтамасыз етеді.

60. Зерттеуші немесе зерттеуші/медициналық мекеме уәкіл еткен тұлға әрбір субъектіге зерттелетін препараттарды қолдану қағидаларын түсіндіреді және тиісті уақыт аралығынан соң (зерттеуге байланысты) әрбір субъектінің осы нұсқаулықтарды орындауын тексеріп отырады.

7-параграф. Рандомизация және кодты ашу

61. Зерттеуші зерттеуде қарастырылған рандомизация әдістемесін орындайды, егер ондай болса, және тек хаттамамен сәйкестікте кодтың ашылуын қамтамасыз етеді. Егер зерттеу жасырын тәсілмен жүргізіліп жатса зерттеуші зерттелетін препараттар кодының кез келген уақытынан бұрын ашылуын дереу құжатпен ресімдейді және демеушіге түсіндіреді.

8-параграф. Зерттеу субъектісінің хабарланған келісімі

62. Хабарланған келісімді алу және құжатпен ресімдеу кезінде зерттеуші нормативтік талаптарды орындайды, осы Стандарттар мен Дүниежүзілік медициналық қауымдастықтың 1964 жылғы Хельсинки декларациясында жазылған этикалық принциптерді ұстанады. Зерттеу басталғанға дейін зерттеуші хабарланған келісімнің және субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдардың жазбаша

формасының Этика мәселелері жөніндегі комиссияның жазбаша мақұлдауын немесе қорытындысын алуы керек.

63. Хабарланған келісімнің және субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдардың жазбаша формасын субъектінің келісуі үшін елеулі болуы мүмкін жаңа маңызды ақпараттың пайда болуына қарай толықтырылады немесе түзетіледі. Хабарланған келісімнің кез келген толықтырылған немесе түзетілген жазбаша формасы және кез келген басқа субъектілерге ұсынылатын кез келген басқа да жазбаша материалдар зерттеуде пайдаланылғанға дейін Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен рұқсат етіледі, содан кейін олар субъект немесе оның заңды тұлғасының назарына ұсынылады және субъектің зерттеуге бұдан әрі қатысуы жөнінде шешіміне әсер етеді. Осы ақпаратты беру фактісі құжатпен ресімделеді.

64. Зерттеуші де, зерттеумен айналысатын басқа тұлғалар да субъектіні зерттеуге қатысуға немесе қатысуын жалғастыруға көндіру мақсатында оны мәжбүрлемейді немесе өзге де ретсіз ықпал ету тәсілдерін пайдаланбайды.

65. Зерттеу туралы ауызша ақпаратта да, жазбаша материалдарда да, оған қоса хабарланған келісімнің/пациенттің ақпарат парақшасының жазбаша формасында да субъектіні немесе оның заңды өкілін заңды құқықтарынан бас тартуға тікелей немесе жанама көндіретін тұжырымдамалар, сонымен қатар зерттеушіні, медициналық ұйымды, демеушіні немесе олардың өкілдерін салғырттықтары үшін жауапкершіліктен тікелей немесе жанама босататын тұжырымдамалар қамтылмайды.

66. Зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға субъектіні немесе оның заңды өкілін зерттеудің барлық маңызды аспектілері туралы толық түрде хабарламамен қамтамасыз етеді, оның ішінде зерттеу туралы жазбаша ақпаратпен және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның мақұлдауымен немесе оң қорытындымен таныстырады.

67. Зерттеу туралы ауызша және жазбаша ақпарат, оған қоса арнайы терминдер пайдаланылмаған хабарланған келісімнің жазбаша формасы ұсынылады және ол субъектіге немесе, тиісті жағдайларда, оның заңды өкіліне және егер талап етілсе мүдделі емес куәгерге түсінікті.

68. Хабарланған келісімді алу алдында зерттеуші немесе ол тағайындаған тұлға субъектіге немесе оның заңды өкіліне зерттеу туралы толығырақ ақпарат алу үшін және онда қатысу немесе ондай қатысудан бас тарту туралы шешім қабылдау үшін жеткілікті мөлшердегі уақыт және мүмкіндік ұсынылады. Субъект немесе оның заңды өкілі зерттеу туралы барлық мәселелерге түгелімен жауап алады.

69. Зерттеуге қатысу басталғанға дейін субъект немесе оның заңды өкілі, сонымен қатар түсіндіру сұхбатын жүргізген тұлға хабарланған келісімнің жазбаша формасына қолын және өз қолымен күнін қояды.

70. Егер субъект немесе оның заңды өкілі оқуға қабілетсіз болса онда бүкіл түсіндіру сұхбаты барысында мүдделі емес куәгер қатысады. Субъектіге немесе оның заңды өкіліне хабарланған келісімнің жазбаша формасын және субъектіге ұсынылатын

басқа да жазбаша материалдарды оқып, түсіндіргеннен кейін және субъект немесе оның заңды өкілі субъектінің зерттеуге қатысуға ауызша келісім бергеннен, егер қабілетті болса хабарланған келісімнің жазбаша формасына қолын және өз қолымен күнін қойғаннан кейін куәгер оған қолын және өз қолымен күнін қояды. Келісім формасына қол қоя отырып куәгер келісім формасында/пациенттің ақпарат парақшасында және барлық басқа жазбаша материалдарда қамтылатын ақпаратты субъект немесе оның заңды өкілі өз еркімен дәл түсіндіргенін және түсінікті болғанын растайды.

71. Түсіндіру сұхбаты барысында, сондай-ақ хабарланған келісімнің жазбаша формасында немесе пациенттің ақпарат парақшасында, сонымен қатар субъектіге ұсынылатын басқа да жазбаша материалдарда төмендегілер түсіндірілуі тиіс:

1) зерттеу эксперименттік сипатқа ие;

2) зерттеу мақсаты;

3) зерттеу процесіндегі зерттелетін емдеу тәсілі және емдеу топтарының біріне кездейсоқ бөліну ықтималдылығы;

4) зерттеу рәсімдері, оған қоса барлық инвазивтік рәсімдер;

5) субъектінің міндеттері;

6) эксперименттік зерттеу аспектілері;

7) күтілетін қауіп немесе субъект үшін, сонымен қатар, тиісті жағдайларда, эмбрион , ұрық немесе емшектегі бала үшін қолайсыздықтар;

8) күтілетін тиімділік және (немесе) пайда, егер пайдалар медициналық тұрғыдан болжамданбаса, онда субъект бұл туралы құлақтандырылуы тиіс;

9) зерттеуде қарастырылғандардан бөлек субъектіге қолжетімді болуы мүмкін өзге де емдеу рәсімдері мен тәсілдері, сонымен қатар олардың маңызды потенциалды тиімділігі және (немесе) пайдасы, сонымен қатар қауіп;

10) зерттеуге қатысу нәтижесінде денсаулығына зиян келген жағдайда субъектіге өтем және (немесе) қолжетімді ем;

11) субъектіге оның зерттеуге қатысқаны үшін төлемдердің жоспарланған өлшемі, егер қарастырылған болса;

12) егер мұндайлар күтілсе, зерттеуге қатысумен байланысты субъектінің жоспарланған шығындары;

13) субъектінің зерттеуге қатысуы ерікті болып табылады және ол қатысудан бас тартуы немесе зерттеуден кез келген сәтте өзі үшін қандай да бір санкцияларсыз немесе тиісті тиімділіктерді жоғалтпай бас тарта алады;

14) мониторларда, аудиторларда, Этика мәселелері жөніндегі комиссия және уәкілетті органдарда заңнамада жол берілетін шамада клиникалық зерттеу рәсімдерін және (немесе) деректерді тексеру үшін түпнұсқа медициналық жазбаларға тікелей

рұқсат болады, бұл ретте субъект деректерін бұзбайды. Субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісімнің жазбаша формасына қол қоя отырып мұндай қолжетімділікке рұқсат береді;

15) субъектіні сәйкестендіретін жазбалар құпия сақталатын болады және осы Стандартпен және нормативті талаптармен жол берілетін шамада ғана ашылуы мүмкін. Зерттеу нәтижелерін жариялау кезінде субъект деректерінің құпиялылығы сақталатын болады;

16) субъект немесе оның заңды өкілі субъектінің зерттеуге қатысуды жалғастыруға ынталануына ықпал етуге қабілетті ақпаратпен мақұлдануы бойынша танысатын болады;

17) зерттеу және зерттеу субъектілерінің құқықтары туралы қосымша ақпарат алу үшін жүгінуге болатын тұлғалар, сонымен қатар зерттеуге қатысу нәтижесінде субъектінің денсаулығына зиян келген жағдайда;

18) субъектінің зерттеуге қатысуы тоқтатылуы мүмкін ықтимал жағдайлар және (немесе) себептер;

19) субъектінің зерттеуде қатысуының болжамды ұзақтығы;

20) зерттеуге қосу болжамдалып отырған субъектілердің шамамен алғандағы саны.

72. Зерттеуге қосу алдында субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісімнің жазбаша формасының және субъектіге ұсынылатын барлық басқа да жазбаша материалдардың қолы және күні қойылған данасын алуы тиіс. Субъектінің зерттеуге қатысу уақытында субъект немесе оның заңды өкілі хабарланған келісім формасының барлық келесі редакцияларының қолы және күні қойылған даналарын және субъектіге ұсынылатын басқа да жазбаша материалдарға қатысты түзетулердің барлық көшірмелерін алуы тиіс.

73. Егер клиникалық зерттеуде заңды өкілдерінің келісімі негізінде ғана зерттеуге қосылуы мүмкін субъектілер-кәмелетке толмағандар, айқын ақыл кемістігі бар пациенттер қатысатын болса онда субъект өзінің бұл ақпаратты түсіну қабілетіне сәйкес зерттеу туралы хабардар болуы тиіс және, егер субъект қабілетті болса ол хабарланған келісімнің жазбаша формасына қол және өз қолымен күнін қоюы тиіс.

74. Емдеуге байланысты емес зерттеуге хабарланған келісімнің жазбаша формасына өз қолымен қолын және күнін қоятын және (немесе) өз келісімін заңды өкілінің көмегімен расстайтын субъектілер ғана қамтылады.

75. Емдеуге байланысты емес зерттеулерге субъектілер олардың заңды өкілдерінің келісімімен келесі жағдайларды сақтағанда қосылуы мүмкін:

1) зерттеу мақсаттарына өз келісімін жеке бере алатын субъектілердің қатысуымен зерттеу арқылы жету мүмкін емес;

2) субъектілер үшін күтілетін қауіп мардымсыз;

3) субъектінің денсаулығына теріс ықпал жоққа шығарылған және мардымсыз;

4) зерттеу заңнамамен тыйым салынбаған;

5) мұндай субъектілерді қосу үшін осы аспектіні ескеретін Этика мәселелері жөніндегі комиссияның арнайы мақұлдауы немесе қорытындысы сұралуы керек.

Осындай зерттеулер емделуі үшін зерттелетін препарат тағайындалатын ауруы бар пациенттердің қатысуымен жүргізіледі. Субъектілер мұндай зерттеулерде аса мұқият қадағалауда болуы тиіс және олардың қатысуы егер олар шамадан тыс жайсыздық сезінеді деп ойлауға негіз болса тоқтатылуы керек.

76. Зерттеуге қосқанға дейін субъектінің өзінің келісімін алу мүмкін болмайтын шұғыл жағдайларда ол егер болса оның заңды өкілінен сұралуы тиіс. Егер субъектінің өзінің алдын ала келісімі мүмкін болмаса және оның заңды өкілі жоқ болса субъектіні зерттеуге қосу үшін хаттамада және (немесе) басқа да құжаттарда қарастырылған және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат берген немесе мақұлдаған субъект құқықтарының, қауіпсіздігінің және амандығының қорғалуына бағытталған, сонымен қатар нормативтік талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ететін шаралар қабылдануы тиіс. Субъект немесе оның заңды өкілі қысқа мерзімде зерттеу туралы хабарлануы тиіс және одан зерттеуге қатысуды жалғастыруға келісім, сондай-ақ Стандарттың 71-тармағына сәйкес зерттелушінің зерттеуге қатысуына басқа келісім сұратылуы тиіс.

9-параграф. Құжаттама және есептілік

77. Зерттеуші ЖТК және барлық талап етілетін есептерде қамтылған деректердің дұрыстығын, толықтығын, анықтығын және демеушіге ұсынылудың уақытында болуын қамтамасыз етеді.

78. ЖТК деректері өздері көшірілген бастапқы құжаттамға сай болады, бар айырмашылықтар түсіндіріледі.

79. ЖТК кез келген өзгертулер немесе түзетулер қолы, күні қойылады, түсіндіріледі және бастапқы жазбаны жасырмайды, яғни "құжат ізі" сақталады; бұл жазбаша, сондай-ақ электрондық өзгертулерге де немесе түзетулерге де қатысты. Демеуші зерттеушілерге және (немесе) олардың уәкілетті өкілдеріне мұндай түзетулердің ресімделу тәртібі туралы нұсқаулық ұсынуы тиіс. Демеушіде ЖТК-дағы оның уәкілетті өкілі енгізген өзгертулер мен толықтыруларды қарастыратын жазбаша рәсімдер болуы керек, олар құжатпен ресімделеді, қажетті болып табылады және зерттеушімен мақұлданады. Зерттеушіде бұл өзгертулер мен түзетулер туралы жазбалар сақталады.

80. Зерттеуші/медициналық мекеме осы Стандарттың 8 тарауына және нормативтік талаптарға сәйкес зерттеу бойынша құжаттама жүргізуі тиіс. Зерттеуші/медициналық мекемелермен бұл құжаттарды кездейсоқ немесе уақытынан бұрын жойылуын болдырмайтын шаралар қабылданады.

81. Негізгі құжаттар препаратты Қазақстан Республикасында тіркеуге соңғы өтінімді бекіткеннен кейін кемінде екі жыл және өтінімдердің ешқайсысы қарауда болып табылмағанша немесе жаңа өтінімдер жоспарланбағанша немесе зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуі ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде екі жыл

сақталады. Бұл құжаттар, егер бұл нормативтік талаптарда немесе демеушімен шартта қарастырылса біршама ұзақ уақыт сақталуы тиіс. Демеушінің жауапкершілігі құжаттаманың сақтау мерзімі өткендігі туралы зерттеушіге/медициналық мекемеге хабарлау болып табылады.

82. Зерттеудің қаржылық аспектілері демеуші мен зерттеуші/ұйым арасындағы шартта баяндалады.

83. Монитордың, аудитордың, Этика мәселелері жөніндегі комиссия немесе уәкілетті органның сұранымы бойынша зерттеуші/медициналық мекеме зерттеуге қатысты барлық жазбаларға тікелей рұқсатты қамтамасыз етуі қажет.

10-параграф. Зерттеу барысы туралы есептер

84. Зерттеуші жыл сайын немесе мұны Этика мәселелері жөніндегі комиссия талап етсе жиірек зерттеу барысы туралы қысқаша жазбаша есептер ұсынуы тиіс.

85. Зерттеуші демеушіге, Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және тиісті жағдайларда ұйымға зерттеу жүргізуге елеулі ықпал ететін және және (немесе) субъектілер үшін қауіпті ұлғайтатын кез келген өзгерістер туралы жазбаша есептерді дереу ұсынуы тиіс.

11-параграф. Қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну

86. Барлық елеулі жағымсыз құбылыстар (бұдан әрі - ЕЖҚ) туралы дереу демеушіге хабарлау қажет, бұған хаттамада немесе басқа құжатта шұғыл хабарлауды талап етпейді деп белгіленген ЕЖҚ жатпайды. Бастапқы шұғыл хабарламадан кейін қысқа мерзімдерде толық жазбаша хабарлама ұсыну қажет. Бастапқы және келесі есептер зерттеу субъектілерін олардың аты, дербес сәйкестендіру нөмірі және (немесе) мекенжайы бойынша емес, оларға берілген бірегей кодтар бойынша сәйкестендіруі тиіс . Зерттеушімен уәкілетті органдарға және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға болжанбаған елеулі жағымсыз реакциялар туралы хабарлама ұсыну тәртібін белгілейтін нормативтік талаптар және 3 қосымшаның талаптары да сақталады.

87. Барлық жағымсыз құбылыстар және (немесе) хаттамада қауіпсіздікті бағалау үшін критикалық деп анықталған зертханалық көрсеткіштердің нормадан ауытқулары туралы демеушіге хабарламаларды ұсыну талаптарына сәйкес және демеуші хаттамада белгіленген мерзімде хабарлау қажет.

88. Өлім туралы хабарламалар кезінде зерттеуші демеушінің, уәкілетті органның, сараптама ұйымының және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның сұранымы бойынша кез келген қосымша ақпарат – ашу хаттамасы және өлім туралы эпикриз ұсынады.

12-параграф. Зерттеуді уақытынан бұрын тоқтату немесе уақытша тоқтату

89. Егер қандай да бір себеп бойынша зерттеу уақытынан бұрын тоқтатылса немесе уақытша тоқтатылса зерттеуші/медициналық мекеме зерттеу субъектілеріне тез хабарлайды, оларға тиісті ем және қадағалау қамтамасыз етеді, және егер нормативтік талаптарда қарастырылса уәкілетті органдарға хабарлайды.

90. Егер зерттеуші демеушінің алдын ала келсімінсіз зерттеуді уақытынан бұрын тоқтатса немесе уақытша тоқтатса ол бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де/медициналық мекеме де бұл туралы демеушіге және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарланады және демеуші мен Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

91. Егер демеуші зерттеуді тоқтатса немесе уақытша тоқтатса, зерттеуші бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де/медициналық мекеме де бұл туралы Этика мәселелері жөніндегі комиссияға дереу хабарланады және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

92. Егер Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеу жүргізу бойынша мақұлдауды (қорытындыны) түбегейлі немесе уақытша кері қайтарады зерттеуші бұл туралы медициналық мекемеге хабарлауы тиіс, онда зерттеуші де (медициналық ұйым) бұл туралы демеушіге дереу хабарланады және демеушіге зерттеудің уақытынан бұрын тоқтатылу немесе уақытша тоқтатылу себептерін жазбаша толығырақ түсіндірме ұсынылады.

13-параграф. Зерттеушінің соңғы есебі

93. Егер талап етілсе, зерттеу аяқталғанда зерттеуші бұл туралы ұйымға хабарлауы қажет; зерттеуші (медициналық ұйым) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға зерттеу қорытындылары туралы қысқаша есепті, сонымен қатар сараптама ұйымы талап еткен есептерді ұсынуы тиіс.

5-тарау. Демеуші

1-параграф. Сапаны қамтамасыз ету және сапаны бақылау

94. Демеуші сапаны қамтамасыз ету және бақылау жүйелерін хаттамаға, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес зерттеу жүргізуді, деректерді жинауды , тіркеуді және ұсынуды қамтамасыз ететін жазбаша СОРмен енгізеді және қолдайды.

95. Демеуші демеушінің мониторингілеуі және аудиттеуі, сонымен қатар уәкілетті органдардың инспекциялауы мақсатында зерттеуде қатысатын барлық орталықтарға, барлық бастапқы деректерге (құжаттарға) және есептерге тікелей қолжетімділік ұсынуға барлық қатысатын тараптардың келісімдерін алуды қамтамасыз етеді.

96. Сапаны бақылауды деректермен жұмыс істеудің барлық кезеңдерінде олардың сенімділігі мен өңдеу дұрыстығын қамтамасыз ету мақсатында жүзеге асыру керек.

97. Демеуші мен зерттеуші (медициналық ұйым) немесе зерттеуге қатысатын кез келген басқа тарап арасындағы шарттар хаттаманың бөлігі ретінде жазбаша формада немесе дербес құжаттар ретінде құрастырылуы тиіс.

2-параграф. Келісімшарттық зерттеу ұйымы

98. Зерттеу жүргізуге байланысты міндеттер мен функциялардың толығымен немесе ішінара келісімшарттық зерттеу ұйымына тапсыру кезінде демеуші келісімшарттық зерттеу ұйымының клиникалық зерттеу сапасын қамтамасыз ету және бақылау бойынша шараларды жүзеге асыруын қамтамасыз етеді.

99. Келісімшарттық зерттеу ұйымының зерттеуге байланысты кез келген міндеттер мен функцияларды тапсыруы құжатпен ресімделуі керек.

100. Келісімшарттық зерттеу ұйымына тапсырылмаған зерттеуге байланысты барлық міндеттер мен функциялар демеушінің құзыретінде қалады.

101. Осы Стандарттағы демеушіге қатысты барлық нәрселер келісімшарттық зерттеу ұйымына да оның өзіне демеушінің зерттеу жүргізу бойынша міндеттері мен функцияларын қабылдау шамасында қолданылады.

3-параграф. Медициналық сараптама

102. Демеуші зерттеудің медициналық сипаттағы мәселелерін шешу үшін әрқашан дайын, тиісті медициналық мамандығы бар персоналды тағайындайды. Қажет жағдайда бұл мақсат үшін сыртқы консультанттар шақырылуы мүмкін.

4-параграф. Зерттеу дизайны

103. Зерттеудің барлық кезеңдерінде - хаттаманы, дербес тіркеу картасын (ДТК) және статистикалық анализ жоспарын әзірлеуден аралық және соңғы есептерді жасағанға дейін - демеуші білікті тұлғаларды, оның ішінде биостатистиктерді, клиникалық фармакологтарды, дәрігерлерді шақырады.

5-параграф. Зерттеу менеджменті, деректермен жұмыс істеу және құжаттама жүргізу

104. Демеуші зерттеуге жалпы басшылық ету, деректермен жұмыс істеу, деректерді верификациялау, статистикалық анализ жүргізу және зерттеу туралы есеп дайындау үшін тиісті мамандыққа ие тұлғаларды тартуға міндетті.

105. Демеуші клиникалық зерттеу барысын қарау, оған қоса деректердің қауіпсіздігін және негізгі тиімділік параметрлерін қарау үшін, сонымен қатар зерттеуді жалғастырудың, тоқтатудың немесе оған өзгертулер енгізудің мақсатқа сәйкестігі туралы демеушіге ұсынымдар әзірлеу үшін деректерді мониторингілеу жөніндегі

тәуелсіз комитеттің білімі туралы шешім қабылдай алады. Деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз топ жазбаша операциялық рәсімдер болуы және өзінің барлық отырыстарының жазбаларын жүргізеді.

106. Зерттеу деректерімен жұмыс істейтін электрондық жүйелерді және (немесе) деректерге рұқсаты жойылған электрондық жүйелерді пайдаланғанда демеуші:

1) деректерді электронды өңдеу жүйесінің демеуші белгілеген деректердің толықтығына, дәлдігіне және сенімділігіне қойылатын талаптарға сәйкестігін, сонымен қатар талап етілетін нәтижеге қол жеткізудің тұрақтылығын- олардың валидациясын қамтамамыз етеді және құжатпен ресімдейд;

2) бұл жүйелерді пайдалану бойынша СОР болуы;

3) жүйелердің жұмысын деректерді өзгертуге болатындай және осы ретте енгізілген өзгертулер құжатталатындай, ал бұрын енгізілген деректер жойылмайтындай етіп қамтамасыз етеді;

4) деректерге санкцияланбаған рұқсатқа жол бермейтін қорғаныс жүйесінің болуы;

5) деректерге өзгертулер енгізу құқығы берілген тұлғалар тізімінің болуы;

6) деректерді баламалы резервтік көшірмеленуін қамтамасыз ету;

7) жасырын тәсілмен жүргізілетін зерттеулерде бүркемелеуді сақтау.

107. Егер өңдеу процесінде деректер тасымалданатын болса әрқашан бастапқы деректердің өңделген деректермен салыстырылу мүмкіндігі қамтамасыз етіледі.

108. Демеуші әрбір субъект бойынша барлық деректерді сәйкестендіруге мүмкіндік беретін субъектінің бірегей сәйкестендіру кодын пайдалану қажет.

109. Демеуші немесе басқа да дерек иелері демеушіге тиесілі барлық зерттеу бойынша негізгі құжаттардың сақталуын қамтамасыз етеді.

110. Демеуші Қазақстан Республикасының және препарат тіркелген және (немесе) ол тіркеуге өтініш берейін деп жүрген елдердің нормативтік талаптарына сәйкес өзіне тиесілі барлық зерттеу бойынша негізгі құжаттарды сақтайды.

111. Егер демеуші зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуін тоқтатса бір немесе барлық көрсеткіштер, енгізу жолдары, дәрілік түрлері бойынша, демеушіге қатысты зерттеу бойынша барлық негізгі құжаттарды әзірлеуді ресми тоқтатқан сәттен бастап кемінде екі жыл ішінде немесе нормативтік талаптарға сәйкес сақтауы тиіс.

112. Егер демеуші зерттелетін препараттың клиникалық әзірленуін тоқтатса ол бұл туралы зерттеуге қатысатын барлық зерттеушілерге/медициналық ұйымдарға және сараптама ұйымына хабарлайды.

113. Деректерге кез келген меншік құқығын тапсыру сараптама ұйымының назарына ұсынылады.

114. Демеушіге тиесілі негізгі құжаттар препаратты Қазақстан Республикасында және (немесе) басқа елде тіркеуге соңғы өтінімді бекіткеннен кейін кемінде екі жыл және тіркеу бойынша өтінімдердің ешқайсысы қарауда болып табылмағанша немесе жаңа өтінімдер жоспарланбағанша немесе зерттелетін препараттың клиникалық

әзірленуі ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде екі жыл сақталуы тиіс. Бұл құжаттар, егер бұл нормативтік құжаттарда қарастырылған немесе демеушіге қажет болса ұзағырақ мерзімге сақталуы керек.

115. Демеуші жазбаша формада зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға) зерттеуге байланысты жазбаларды сақтау қажеттілігі туралы хабарлауы, сонымен қатар әрі қарай сақтау қажеттілігі жоғалғанда оларға жазбаша хабарлайды.

6-параграф. Зерттеушіні таңдау

116. Демеуші зерттеушілердің (медициналық ұйымдардың) таңдалуын қамтамасыз етеді. Әрбір зерттеушінің біліктілігі, тәжірибесі және өзі таңдалған зерттеуді жүргізу үшін жеткілікті ресурстар болуы тиіс. Егер көп орталықты зерттеулерде координациялық комитет ұйымдастыру және (немесе) зерттеушілер қатарынан координаторлар таңдау керек болса онда мұны демеуші қамтамасыз етеді.

117. Зерттеушімен (медициналық ұйыммен) зерттеу жүргізу шартына қол қойғанға дейін демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) хаттаманы және ЗБ ағымдағы редакциясын ұсынуы және зерттеушіге (медициналық ұйымға) хаттамамен және ұсынылған ақпаратпен танысу үшін жеткілікті уақыт беруі тиіс.

118. Демеуші зерттеушінің (медициналық ұйымның) келісімін алуын тиіс:

1) осы Стандартқа және нормативтік талаптарға, сонымен қатар демеушімен келісілген және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат еткен (мақұлдаған) хаттамаға сәйкес зерттеу жүргізу;

2) тіркеу (деректерді беру) рәсімдерін сақтау;

3) мониторингі аудит және инспекция жүргізуге;

4) зерттеумен байланысты негізгі құжаттарды демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) бұл құжаттар енді талап етілмейтінін хабарлағанша сақтау.

Демеуші және зерттеуші (медициналық ұйым) хаттамаға немесе бұл келісімді растайтын шартқа қол қояды.

7-параграф. Функцияларды бөлу

119. Зерттеу басталғанға дейін демеуші зерттеумен байланысты барлық функцияларды анықтайды, белгілейді және бөледі.

8-параграф. Субъектілер мен зерттеушілерге өтемақы

120. Егер нормативтік талаптарда қарастырылса демеуші, қасақана ой немесе зерттеу немесе зерттеу ұжымының мүшелері тарапынан болған абайсыздық нәтижесінде туындаған шағымдарды қоспағанда, сақтандыруды қамтамасыз етуі немесе зерттеумен байланысты шағымдар ұсынған жағдайда зерттеушіге/медициналық мекемеге заңдық және қаржылай көмекке кепілдік беруі тиіс.

121. Зерттеуге қатысу нәтижесінде зерттеу субъектілерінің денсаулықтарына зиян келген жағдайда демеуші олардың емделуіне кететін шығындарды өтейді.

122. Егер зерттеу субъектілері өтем алатын болса өтем тәртібі мен тәсілі нормативтік талаптарға сай болуы тиіс.

9-параграф. Қаржыландыру

123. Зерттеуді қаржылық аспектілері демеуші мен зерттеуші/медициналық мекеме арасындағы шарт түрінде құжатпен ресімделуі тиіс.

124. Уәкілетті органның, сараптама ұйымының хабарламасы немесе уәкілетті органға, сараптама ұйымына өтінім беру.

Клиникалық зерттеу басталғанға дейін демеуші (немесе демеуші зерттеушімен бірге) қарау және (немесе) зерттеу бастауға рұқсат алу үшін нормативтік талаптарға сәйкес сараптама ұйымына, уәкілетті органға өтінім береді. Барлық хабарламаларға немесе өтінімдерге жасалған күні қойылуы және хаттаманы сәйкестендіру үшін жеткілікті ақпараттың болуын қамтамасыз етеді.

Демеуші сараптама ұйымына клиникалық зерттеудің басталғаны туралы Қазақстан Республикасының заңнамасымен белгіленген тәртіпте хабарлайды.

10-параграф. Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қарауын растау

125. Демеуші зерттеушіден (медициналық ұйымнан) мыналарды алуы тиіс:

1) зерттеушінің/медициналық мекеменің Этика мәселелері жөніндегі комиссиясының атауы және мекенжайы;

2) Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен өзінің осы Стандартқа және тиісті заңнамаға сәйкес ұйымдастырылғанын және әрекет ететінін растау;

3) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құжатпен ресімділген мақұлдауы (қорытындысы) және демеушінің талабы бойынша хаттаманың ағымдағы нұсқасының көшірмесі, хабарланған келісімнің жазбаша формасы және субъектіге ұсынылатын кез келген өзге де жазбаша материалдар, сонымен қатар субъектілерді зерттеуге қатысуға шақыру бойынша іс-әрекеттерді, субъектілер үшін қарастырылған төлемдер мен өтемдерге қатысты құжаттардың және Этика мәселелері жөніндегі комиссия талап етуі мүмкін кез келген өзге де құжаттардың сипаттамасы.

126. Егер Этика мәселелері жөніндегі комиссия зерттеудің қандай да бір аспектілеріне өзгертулер енгізумен өзінің қорытындысын беруді негіздейтін болса демеуші зерттеушіден (медициналық ұйымнан) өзгертілген барлық құжаттардың көшірмелерін және Этика мәселелері жөніндегі комиссиядан қорытынды алған күнін алады.

127. Демеуші зерттеушіден (медициналық ұйымнан) құжаттама және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның кез келген қайталанатын қорытындыларының

жасалған күнін, сонымен қатар бұрын берілген қорытындыны кері қайтару немесе уақытша тоқтату туралы шешімдерді алады.

11-параграф. Зерттелетін препарттар туралы ақпарат

128. Зерттеулерді жоспарлау кезінде демеушіде клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық зерттеулерде алынған, тиісті ұзақтықта және тиісті популяцияда тиісті енгізу жолдары мен дозаларды пайдалана отырып, зерттелетін препараттың қолданылуын растайтын деректердің жеткілікті көлемі болады.

129. Демеуші жаңа маңызды ақпарат алу шамасы бойынша зерттеуші брошюрасының жаңартылып отыруын қамтамасыз етеді.

12-параграф. Зерттелетін препараттардың өндірісі, қаптамасы, таңбалануы және кодталуы

130. Демеуші зерттелетін препараттарда препарат деректерінің сипаттамалары әзірлеудің тиісті сатыларына сай келуін, GMP қолданылып жүрген талаптарына сәйкес жүргізілуін және тиісті жағдайларда, таңбаланудың қорғанысын қамтамасыз ететіндей түрде кодталуын және таңбалануын қамтамасыз ету тиіс.

131. Демеуші зерттелетін препараттар үшін сақтау температурасын, сақтау шарттарын, сақтау мерзімін, еріткіштер мен ерітуге және қалпына келтіруге арналған еріткіштер, сонымен қатар, егер мұндайлар қарастырылса, препаратты енгізуге арналған құрылғыларды анықтайды. Демеуші мұндай талаптар туралы барлық қамтылған тараптарға-мониторлар, зерттеушілер, провизорлар, сақтауға жауапты тұлғаларға хабарлайды.

132. Зерттелетін препараттар ластанудың алдын алатындай және тасымалдау және сақтау кезінде олардың сақталуын қамтамасыз ететіндей қапталуы тиіс (жарамдылық).

133. Жасырын тәсіл пайдаланалатын зерттеулер үшін зерттелетін препаратты кодтау жүйесі шұғыл жағдайларда препаратты жылдам сәйкестендіруге мүмкіндік беретін, бірақ, бір уақытта кодтың байқаусызда ашылуына жол бермейтін механизмнен тұруы керек.

134. Егер зерттеудің клиникалық сатысында зерттелетін препараттың немесе салыстыру препаратының дәрілік түрі едәуір өзгерген болса онда жаңа дәрілік түрді клиникалық зерттеулерде пайдаланғанға дейін препараттың фармакокинетикалық бейініне едәуір ықпал етуге қабілетті ме соны бағалау үшін қажетті препараттың аталған дәрілік түріне кез келген қосымша зерттеу нәтижелері алынуы тиіс.

13-параграф. Зерттелетін препараттарды жеткізу және оларды қолдану қағидалары

135. Демеуші зерттеушіге (медициналық ұйымға) зерттелетін препараттың жеткізілуін қамтамасыз етеді.

136. Демеуші зерттелетін препаратты зерттеушіге (медициналық ұйымға) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысын және уәкілетті органның рұқсаттамасын алғанға дейін жеткізілімді орындамайды.

137. Демеушінің жазбаша рәсімдері зерттелетін препаратты сақтау және оларды қолдану, сонымен қатар тиісті құжаттама жүргізу қағидалары бойынша зерттеушіге (медициналық ұйымға) арналған нұсқаулықтарды қамтиды. Рәсімдер зерттелетін препараттың қауіпсіз алынуын, қолданылуын, оның сақталуы мен берілуін, пайдаланылмаған зерттелетін препаратты зерттеу субъектісінен алу және оны демеушіге қайтарылуын сипаттайды (немесе, егер демеуші санкциялаған болса және нормативтік талаптарға сай келсе пайдаланылмаған препаратты өзгеше иелену).

138. Демеуші:

1) зерттелетін препараттардың зерттеушілерге уақытында жеткізілуін қамтамасыз етуі;

2) зерттелетін препараттардың жеткізілуін, алынуын, қайтарылуын және жойылуын құжаттау (немесе өзгеше иелену);

3) зерттелетін препараттың қайтарылу жүйесінің және осыдай алып тастауды құжатталуының болуы-жарамсыз препаратты қайтару, препаратты зерттеу аяқталғаннан кейін немесе жарамдылық мерзімі өткенде қайтару;

4) пайдаланылмаған зерттелетін препартты жою жүйесінің болуы (немесе өзгеше иелену) және осындай жоюды құжаттау (немесе өзгеше иелену);

5) бүкіл пайдалану кезеңінде зерттелетін препараттардың тұрақтылығын қамтамасыз ету шараларын қабылдауы тиіс;

6) спецификацияларға сәйкестігін растау үшін зерттеулерде пайдаланылатын препараттардың жеткілікті санының болуы, сонымен қатар партиядағы препарат үлгілерінің талдаулар және сипаттамалар есебін жүргізу. Тұрақтылығына байланысты үлгілер не зерттеу бойынша деректер талдауы аяқталғанша, не қай кезең ұзағырақ болып табылатынына қарай тиісті нормативтік талаптармен белгіленген мерзім ішінде сақталуы тиіс.

14-параграф. Зерттеу бойынша құжаттамаға рұқсат

139. Демеуші хаттамада немесе өзге жазбаша келісімде зерттеушіге/медициналық мекемеге Этика мәселелері жөніндегі комиссияға мониторингі, аудиті, сараптамасы, сонымен қатар уәкілетті органдар тарапынан инспекция мақсатында бастапқы деректерге немесе құжаттамаға тікелей рұқсатты қамтамасыз ету міндеттерін қарастыруы тиіс.

140. Демеуші әрбір субъект өзінің түпнұсқалық медициналық жазбаларына Этика мәселелері жөніндегі комиссия мониторингі, аудиті, сараптамасы, сонымен қатар уәкілетті орган тарапынан инспекция мақсатында тікелей рұқсатқа жазбаша келісім бергеніне көз жеткізеді.

15-параграф. Қауіпсіздік бойынша ақпарат

141. Демеуші зерттелетін препараттардың қауіпсіздігінің үнемі бағалануын қамтамасыз етеді.

142. Демеуші зерттеудегі барлық зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға), сонымен қатар сараптама ұйымына субъектілердің қауіпсіздігінде жағымсыз көрініс табуы, зерттеу жүргізуге ықпал етуі немесе зерттеуді жалғастыру бойынша Этика мәселелері жөніндегі комиссияның қорытындысын өзгертуі мүмкін алынған деректер туралы дереу хабарлайды.

16-параграф. Жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

143. Демеуші қысқа мерзімде зерттеудегі барлық зерттеушілерге (медициналық ұйымдарға), Этика мәселелері жөніндегі комиссияға, талап етілетін жерде, сонымен қатар сараптама ұйымына бір мезгілдле күрделі және болжанбаған болып табылатын барлық жағымсыз реакциялар туралы хабарлауы тиіс.

144. Мұндай шұғыл хабарламалар нормативтік талаптарға және клиникалық зерттеу барысындағы қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну туралы осы Стандарттың 1 қосымшасына "Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру тәртібіне" сәйкес жүзеге асырылады.

145. Демеуші сараптама ұйымына нормативтік талаптарға және осы Стандарттың 1 қосымшасына "Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру тәртібіне" сәйкес барлық жаңа деректерді және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есептерді қарауға ұсынады.

17-параграф. Мониторинг

146. Зерттеу мониторингінің мақсаты мыналарды тексеру болып табылады:

1) субъектілердің құқықтары мен амандығы қорғалғанын;

2) ұсынылған деректер дәл, толық және бастапқы құжаттамаға сай екенін;

3) зерттеу хаттаманың немесе түзетулердің бекітілген ағымдағы нұсқасына, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізілетінін.

147. Мониторларды таңдау және олардың біліктілігі:

1) мониторларды демеуші тағайындауы тиіс;

2) мониторларда тиісті дайындық болуы, сонымен қатар зерттеуге тиісті мониторинг жүргізу үшін қажетті ғылыми және (немесе) клиникалық білімдері болуы тиіс. Мониторлардың біліктілігі құжатпен ресімделуі тиіс.

3) мониторлар зерттелетін препараттардың қасиеттерін, хаттаманы, хабарланған келісімнің жазбаша формасын және зерттеу субъектілеріне ұсынылатын барлық басқа

жазбаша материалдарды, демеушінің стандартты операциялық рәсімдерін, осы Стандартты және нормативтік талаптарды егжей-тегжей зерделейді.

148. Демеуші зерттеулерге тиісті мониторинг қамтамасыз етуі қажет. Демеуші зерттеудің мақсаттарына, міндеттеріне, әдістемелеріне, күрделілігіне, бүркемелеуіне, көлеміне және бағаланатын параметрлеріне қарай мониторингтің қажетті көлемін және мазмұнын анықтауы тиіс. Мониторингілеу мақсатында зерттеуге дейін, зерттеу уақытында және одан кейін зерттеу орталықтарында болу жүзеге асырылады. Алайда ерекше жағдайларда демеуші тренинг және зерттеушілерге жиналыс өткізу, оларға толық жазбаша нұсқаулық ұсыну сияқты рәсімдермен біріктірілген зерттеу орталықтарына бармай-ақ мониторингілеу зерттеудің тиісінше жүргізілуін осы Стандарттарға сәйкес кепілді түрде қамтамасыз ете алады деп шешуі мүмкін. Статистикалық тұрғыдан анықталатын бақылау таңдамалар тексерілетін деректерді сұрыптау үшін қолайлы тәсіл болуы мүмкін.

149. Монитор, Демеушінің талаптарына сәйкес зерттеудің тиісінше жүргізілуін және құжатпен ресімделуін қамтамасыз етуі тиіс. Осы мақсатта монитор орынды және қажет болса нақты зерттеуді және зерттеу орталығын ескере отырып төмендегі әрекеттерді орындайды:

1) демеуші мен зерттеуші арасындағы негізгі байланыстырушы буын ретінде қатысады;

2) зерттеуші зерттеу жүргізу үшін қажетті біліктілікке және мүмкіндіктерге ие екеніне және олар бүкіл зерттеу уақытында солай қалатынына; зерттеу жүргізу үшін бөлінген бөлмелер, оған қоса зертханалар мен жабдықтар, сонымен қатар персонал зерттеудің бүкіл кезеңінде жұмыстарды қауіпсіз және тиісті түрде жүргізуге қойылатын талаптарға сай екендігіне көз жеткізуі тиіс;

3) зерттелетін препараттарға қатысты монитор келесіні тексереді:

сақтау мерзімдері мен шарттары орынды және саны зерттеу соңына дейін жеткілікті ;

зерттелетін препараттарды тек тағайындалған субъектілер және хаттамамен белгіленген дозаларда алады;

зерттеу субъектілеріне зерттелетін препараттарды дұрыс қолдану, оларды сақтау және қайтару бойынша қажетті нұсқаулықтар ұсынылады;

зерттелетін препараттарды алу, қолдану және қайтару зерттеу орталығында нормативтік талаптарға, медициналық ұйымдардың және (немесе) демеушінің рәсімдеріне сәйкес бақыланады және құжатпен ресімделеді;

пайдаланылмаған зерттелетін препараттарды зерттеу орталығында жою (немесе өзгеше шешімдер) нормативтік талаптарға және демеушімен келісім бойынша жүзеге асырылады;

4) зерттеушінің егер ондайлар болса бекітілген хаттаманы және оған қатысты барлық бекітілген түзетулерді сақтауын тексереді;

5) әрбір зерттеу субъектісінің жазбаша хабарланған келісімі зерттеуге қатысу басталғанға дейін алынғанын тексереді;

6) зерттеушілерде зерттеуші брошюрасының ағымдағы редакциясының, барлық басқа құжаттар мен зерттеуді тиісті түрде және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізу үшін қажетті материалдардың болуын қамтамасыз етеді;

7) зерттеуші және оның қызметкерлері зерттеу туралы жеткілікті түрде хабардар болуын қамтамасыз етеді;

8) зерттеуші және оның қызметкерлері зерттеумен айналысып жатқанын, зерттеумен байланысты міндеттерді хаттамаға және демеуші мен зерттеуші/ медициналық мекеме арасындағы барлық басқа жазбаша келісімдерге сәйкес орындап жатқанын және өз функцияларын орындауды уәкілетті емес тұлғаларға бермейтінін тексереді;

9) зерттеушінің зерттеу субъектілерін қосу кезіндегі сұрыптау өлшемшарттарын сақтауын тексереді;

10) субъектілерді зерттеуге жинау жылдамдығы туралы демеушіге хабарлайды;

11) деректерді бастапқы және зерттеуге қатысты басқа да құжаттарда тіркеудің дұрыстығын, толықтығын және уақыттылығын, сонымен қатар оларды жүргізу тәртібін тексереді;

12) зерттеуші барлық талап етілетін есепті, хабарламаларды, сұранымдарды және осындай құжаттарды ұсынғанын және олар дұрыс, толық, уақытылы, анық, күні қойылған және зерттеуді сәйкестендіретінін тексереді;

13) ЖТК, бастапқы құжаттардағы және зерттеуге қатысты басқа да жазбалардағы деректердің дұрыстығы мен толықтығын олардың өзара салыстыру арқылы тексереді. Әсіресе, мониторға келесіні тексеру қажет:

хаттамамен талап етілетін деректерді ЖТК енгізу дұрыстығы және олардың бастапқы құжаттамадағы деректерге сәйкестігі;

дозаның және (немесе) терапияның кез келген өзгерісі әрбір зерттеу субъектісі үшін құжатпен анық ресімделеді;

жағымсыз құбылыстар, қатарлас ем және интеркуррентті аурулар хаттамаға сәйкес ЖТК тіркеледі;

субъект жіберіп алған барып аралаулар, жүргізілмеген анализдер және орындалмаған тексерулер ЖТК-да сондайлар ретінде анық сипатталған;

субъектілерді зерттеуден алып тастау және шығып қалудың барлық жағдайлары ЖТК тіркелген және түсіндірілген.

14) зерттеушіге ЖТК кез келген жіберілген қателер, қалдырулар және түсініксіз жазбалар туралы хабарлайды. Монитор тиісті түзетулерді, қосуларды немесе сызуларды зерттеушінің өзі немесе ол үшін ЖТК өзгертулерге қол қоюға уәкілетті зерттеу ұжымының мүшесі жасағанын, күнін белгілегенін, түсіндіргенін (қажет болса) қадағалайды. Аталған өкілеттіктер құжатпен бекітілуі тиіс;

15) осы қағидалармен, Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен, демеушімен және нормативтік талаптармен анықталған жағымсыз құбылыстар туралы хабарлама мерзімдерінің сақталуын тексереді;

16) зерттеушінің негізгі құжаттарды жүргізуін тексереді;

17) зерттеушіге хаттамадан ауытқулар, СОП, осы қағидалар және нормативтік талаптар туралы хабарлайды, сонымен қатар осындай ауытқулардың қайталануын алдын алу мақсатында қажетті әрекеттер жасайды.

150. Монитор демеушінің жазбаша СОП, сонымен қатар нақты зерттеуді мониторингілеу үшін демеуші арнайы белгілеген рәсімдерді сақтауы тиіс.

151. Монитор есебі:

1) клиникалық базаға әрбір барғаннан немесе зерттеумен байланысты қатынастан кейін монитор демеушіге жазбаша есеп ұсынады;

2) есептерге жасалған күні, орталықтың атауы, монитордың аты, зерттеушінің немесе қарым-қатынас болған өзге тұлғаның аты кіруі тиіс;

3) есептер тексеру нысандарының қысқаша сипаттамасын, елеулі деректер/фактілер , ауытқулар және кемшіліктер туралы монитор хабарламасын, қорытындылар, хаттаманың, осы қағидалардың және уәкілетті органдардың ойластырылған немесе жоспарланған және (немесе) ұсынылған әрекеттердің сипаттамасын қамтуы тиіс;

4) демеушінің есепті тексеруі және ол бойынша келесі әрекеттерді демеушінің уәкілетті өкілі құжатпен ресімдеуі тиіс.

18-параграф. Аудит

152. Сапаны мониторингілеу және бақылау бойынша бекітілген функциялардан бөлек және байланысты емес жүргізілетін демеуші аудитінің мақсаты жүргізіліп отырған зерттеудің хаттамаға, стандартты операциялық рәсімдерге, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкестігін бағалау болып табылады.

153. Аудиторларды таңдау және олардың біліктілігі:

1) аудит жүргізу үшін демеуші клиникалық зерттеулерден тыс тұлғаларды тағайындауы тиіс;

2) демеуші аудитордың жеткілікті квалификациясы, яғни аудитті тиісті түрде жүргізу үшін дайындығы және тәжірибесі бар екендігіне көз жеткізуге міндетті. Аудитордың біліктілігі құжатпен расталады.

154. Аудит рәсімі:

1) демеуші клиникалық зерттеулердің/бағдарламалардың аудиті аудит нысанын, аудит жүргізу тәсілдерін, жиілігін, сонымен қатар аудит туралы есеп формасын және мазмұнын анықтайтын демеушінің жазбаша рәсімдеріне сәйкес жүргізілетініне көз жеткізуі керек;

2) демеуші әзірлеген зерттеудің аудит жоспары және аудит рәсімдері өтінімдерді уәкілетті органдарға беру үшін аталған зерттеудің маңыздылығымен, зерттеуге

қатысатын субъектілер санымен, зерттеу типімен және күрделілігімен, зерттеу субъектілері үшін қауіп деңгейімен анықталуы тиіс, сонымен қатар кез келген анықталған проблемалар назарға алынуы тиіс;

3) аудит ескертулері мен қорытындылары құжатпен ресімделуі тиіс;

4) егер осы Стандартқа елеулі сәйкессіздік куәлігі болса немесе соттық іс қарау жағдайында демеуші уәкілетті органның талабымен жүргізілген аудит туралы куәлік ұсынады.

19-параграф. Қолданылатын талаптардың орындалмауы

155. Зерттеушінің немесе медициналық мекеменің немесе демеуші қызметкерінің хаттаманы, СОР, осы қағидаларды және (немесе) тиісті нормативтік талаптарды орындамауы демеушінің олардың орындалуын қамтамасыз етуге бағытталған кідіріссіз әрекеттеріне апаруы мүмкін.

156. Мониторинг немесе аудит барысында елеулі және (немесе) қайталанатын жағдайларда зерттеуші немесе медициналық мекеме тарапынан қолданыстағы талаптарды орындамағаны анықталса демеуші зерттеушінің немесе медициналық мекеменің зерттеуге қатысуын тоқтатуы тиіс. Егер зерттеушінің немесемедициналық мекеменің қатысуы қолданылатын талаптарды орындамаған елеулі және (немесе) қайталанатын жағдайлардың нәтижесінде тоқтатылса демеуші бұл туралы шұғыл сараптама ұйымына хабарлайды.

157. Егер зерттеу уақытынан бұрын немесе уақытша тоқтатылса демеуші зерттеушіге немесе медициналық мекемелерге және уәкілетті органдарға тоқтату немесе уақытша тоқтату туралы дереу хабарлауы тиіс, сонымен қатар тоқтату немесе уақытша тоқтату себептерін көрсетуі керек. Этика мәселелері жөніндегі комиссияға демеуші немесе зерттеуші немесе медициналық мекеме арқылы, оның ішінде зерттеуді тоқтату немесе уақытша тоқтату себептері туралы хабарлануы тиіс.

158. Зерттеу хаттама бойынша аяқталды ма немесе уақытынан бұрын тоқтатылды ма, оған қарамастан демеуші клиникалық зерттеу туралы есептің жасалуын және оның сараптама ұйымына ұсынылуын қамтамасыз етеді, толық: осы Стандарттың 2-қосымшасының нұсқаулығына сәйкес сәйкес немесе қысқартылған: ІСН "Клиникалық зерттеу туралы есептердің құрылымы және мазмұны".

159. Көп орталықты зерттеулерде демеуші келесіні қамтамасыз етуі тиіс:

1) барлық зерттеушілер зерттеуді демеушімен келісілген және егер талап етілсе уәкілетті органдар және Этика мәселелері жөніндегі комиссия рұқсат еткен (мақұлдаған) хаттамаға қатаң сәйкестікте жүргізеді;

2) ЖТК көп орталықты зерттеуге қатысатын орталықтардан талап етілетін барлық деректер жиналатындай етіп әзірленген. Қосымша дерек жинайтын зерттеушілерге қосымша деректер жинау үшін әзірленген қосымша ЖТК ұсынылуы тиіс;

3) зерттеуші-координаторлардың және басқа зерттеушілердің, сонымен қатар медициналық ұйымдардың міндеттері зерттеу басталғанға дейін құжатпен бекітілген;

4) барлық зерттеушілерге хаттаманы, клиникалық және зертханалық деректерді бағалаудың, сонымен қатар ЖТК толтыру бойынша бірыңғай стандарттарды орындау жөніндегі нұсқаулықтар ұсынылған;

5) зерттеушілер арасындағы байланыс қамтамасыз етілген.

6-тарау. Клиникалық зерттеу хаттамасы және хаттамаға қатысты түзетулер

1-параграф. Зерттеу хаттамасының құрылымы

160. Зерттеу хаттамасының мазмұны төменде көрсетілген құрылымда болуы тиіс. Алайда тек бір зерттеу орталығына (медициналық ұйымға) қатысты ақпарат хаттаманың жеке беттерінде ұсынылуы немесе жеке келісімде қамтылуы мүмкін, ал төменде көрсетілген ақпараттың бір бөлігі де хаттамада сілтемелер берілген басқа құжаттарда (ЗБ-да) қамтылады.

161. Жалпы ақпарат:

1) хаттама атауы, хаттаманың сәйкестендіру нөмірі және жасалған күні. Кез келген түзетудің түзету нөмірі және датасы болады;

2) демеуші мен монитордың атауы немесе тегі, аты, әкесінің аты және мекенжайы;

3) демеуші атынан хаттамаға және хаттамаға түзетуге қол қоюға уәкілетті тұлғалардың Тегі, аты, әкесінің аты және лауазымы;

4) демеуші аталған зерттеу бойынша тағайындаған медициналық сарапшының тегі, аты, әкесінің аты лауазымы, мекенжайы және телефон нөмірі;

5) зерттеу жүргізуге жауапты зерттеушілердің тегі, аты, әкесінің аты және лауазымы, сонымен қатар клиникалық базалардың мекенжайы және телефон нөмірлері;

6) егер аталған тұлға зерттеуші болмаса, белгілі бір клиникалық базада медициналық (немесе стоматологиялық) сипаттағы барлық шешімдерді қабылдауға жауапты білікті дәрігердің Тегі, аты, әкесінің аты, лауазымы, мекенжайы және нөмірі;

7) клиникалық зертханалардың және басқа медициналық және (немесе) зерттеуге шақырылған техникалық қызметтердің және (немесе) ұйымдардың атауы және мекенжайы.

162. Зерттеуді негіздеу:

1) зерттелетін препараттардың атауы және сипаттамасы;

2) клиникалық маңызы бар клиникаға дейінгі зерттеу нәтижелерінің, сонымен қатар аталған зерттеу үшін маңызды клиникалық зерттеу нәтижелерінің жиынтық баяндамасы;

3) егер ондайлар болса, зерттеу субъектілері үшін белгілі және потенциалды қауіптердің және пайдалардың қысқаша сипаттамасы;

4) қолдану тәсілін, дозалануын, дозалау режимін және емдеу курсын сипаттау және негіздеу;

5) аталған клиникалық зерттеу хаттамаға, осы Стандартқа және нормативтік талаптарға сәйкес жүргізілетініне нұсқау;

6) зерттелетін популяцияны сипаттау;

7) әдебиет көздеріне және зерттеу үшін маңызды және аталған зерттеудің негіздемесі болып табылатын деректерге сілтемелер.

163. Зерттеу мақсаттары мен міндеттерін егжей-тегжей сипаттау.

164. Зерттеудің ғылыми негізділігі және зерттеуде алынған деректердің сенімділігі зерттеу дизайнына біршама байланысты. Зерттеу дизайнының сипаттамасына мыналар кіруі тиіс:

1) зерттеу барысында бағаланатын негізгі және қосымша (бар болса) зерттелетін параметрлерді көрсету;

2) жүргізілетін зерттеудің типін/дизайнын сипаттау (мысалы, қосарлы жасырын, плацебо-бақыланатын, параллельді) және зерттеу дизайнының, рәсімдері мен сатыларының сызбалық бейнеленуі;

3) субъективтілікті минимизациялауға/болдырмауға бағытталған шараларды сипаттау, оның ішінде рандомизация және жасырын тәсіл (бүркемелеу);

4) зерттеуде пайдаланылатын емді, дозалануды сипаттау және зерттелетін препараттарды қолдану сызбалары. Сонымен қатар оған зерттелетін препараттардың дәрілік түрін, қаптамасын және таңбалануын сипаттау кіреді;

5) субъектілердің зерттеуде күтілетін қатысу ұзақтығы, зерттеудің барлық кезеңдерінің жүйелілігін және ұзақтығын сипаттау, оған қоса келесі қадағалау кезеңі, егер мұндай қарастырылса;

6) "тоқтату қағидаларын" немесе жеке субъектілер, зерттеу бөліктері және тұтастай зерттеу үшін "айрықшалық өлшемшарттарын" сипаттау;

7) зерттелетін препараттарды есепке алу рәсімдері, оған қоса, бар болса, плацебо және салыстыру препараттары;

8) емнің рандомизациялық кодтарын сақтау және оларды ашу рәсімдері;

9) тікелей ЖТК тіркелген бастапқы деректер ретінде қарастырылатын барлық деректер тізбесі.

165. Субъектілерді іріктеу және алып тастау.

166. Субъектілерді қосу өлшемшарттары.

167. Субъектілерді қоспау өлшемшарттары.

168. Субъектілерді алып тастау өлшемшарттары зерттелетін репаратты (зерттелетін емді) тоқтату негіздемелері, сонымен қатар мыналарды анықтайтын рәсімдер:

1) субъектілерді зерттеуден (зерттелетін препаратпен емдеуден) қашан және қалай алып тастау;

2) зерттеуге қатысуды тоқтатқан пациенттер үшін деректерді типі мен мерзімі бойынша жинақтау;

3) субъектілерді алмастыру рәсімі;

4) зерттелетін препаратпен емделуден (зерттелетін емнен) алынып тасталған субъектілерді келесі қадағалау.

2-параграф. Субъектілерді емдеу

169. Барлық препараттардың атауын, олардың дозасын, қабылдау жиілігін, енгізу жолын немесе тәсілін қоса, сондай-ақ емнің ұзақтығын, әрбір субъекті топтары үшін келесі бақылау кезеңін қоса жүргізілетін емдеу (зерттелетін препаратпен емдеу тобы немесе еммен зерттелетін топ немесе зерттеу тобы бойынша).

170. Қолдануға рұқсат етілген (шұғыл емдеуді қоса) немесе зерттеуге дейін және (немесе) зерттеу кезінде рұқсат етілмеген дәрілік препараттар (емдеу түрі).

171. Субъектілердің шараларды сақтауын бақылау әдістері.

3-параграф. Тиімділігін бағалау

172. Тиімділік параметрлерінің тізбесі.

173. Тиімділік параметрлерін бағалау, тіркеудің және талдаудың әдістері және мерзімі.

4-параграф. Қауіпсіздігін бағалау

174. Қауіпсіздік параметрлерінің тізбесі.

175. Қауіпсіздік параметрлерін бағалау, тіркеудің және талдаудың әдістері және мерзімі.

176. Есеп беру, тіркеу бойынша рәсімдерге және жағымсыз құбылыстар және интеркуррентті аурулар туралы мәлімдемелерге қойылатын талаптар.

177. Жағымсыз құбылыстар туындағаннан кейінгі субъектілерді бақылау әдісі және ұзақтығы.

5-параграф. Клиникалық зерттеулердің статистикалық аспектілері

178. Әрбір жоспарланған аралық талдау мерзімін қоса, пайдалануы болжанған статистикалық әдістер сипаттамасы.

179. Субъектілердің жоспарланатын саны. Көп орталықтық зерттеулер жағдайында әрбір орталықтағы субъектілердің жоспарланған саны анықталуы тиіс. Түсініктемені немесе зерттеудің статистикалық қуатын негіздеуге және зерттеудің клиникалық негізділігіне арналған есептеулерді қоса, іріктеме мөлшерін негіздеу.

180. Қолданылатын мәнділік деңгейі.

181. Зерттеуді тоқтату өлшемшарттары.

182. Қатыспағандардың, талдауға жатпайтындардың және жалған деректер есебінің рәсімдері.

183. Бастапқы статистикалық жоспардан кез келген ауытқулар туралы хабарлаудың рәсімдері (бастапқы статистикалық жоспардан барлық ауытқулар сипатталуы және хаттамада және (немесе) зерттеу туралы қорытынды есеп беруде негізделуі тиіс).

184. Талдау үшін субъект таңдау принципі.

185. Бастапқы деректерге/құжаттамаларға тікелей қол жеткізу мүмкіндігі. Демеуші мониторинг, аудит, этикалық сараптама зерттеулерін жүргізуге, сондай-ақ уәкілетті органдар тарапынан инспекцияларға байланысты бастапқы деректерге (құжаттамаларға) тікелей қол жеткізуге зерттеушілердің (ұйымдардың) кедергі келтірмеуге міндеттілігін хаттамада немесе басқа түрдегі жазбаша келісімінде алдын ала қарастырады.

186. Сапаны және сапаны қамтамасыз етуді бақылау.

187. Зерттеудің этикалық аспектілерінің сипаттамасы.

188. Деректермен жұмыс және жазба жұмысын жүргізу.

189. Қаржыландыру және сақтандыру, егер олар жеке-дара келісімшартта сипатталмаса.

190. Клиникалық зерттеулер нәтижелерін жариялау. Егер ол жеке-дара келісімшартта сипатталмаса, жарияланымға қатысты саясат.

191. Қосымшалар.

7-тарау. Зерттеуші брошюрасы

1-параграф. Жалпы ережелер

192. ЗБ зерттелетін препарат бойынша клиникалық және клиникаға дейінгі деректердің жиынтығын көрсетеді, ол зерттеу субъектісі ретінде адам қатысуымен оны зерттеу үшін маңызды. ЗБ қызметі зерттеу жүргізуге жұмылдырылған зерттеушілер және басқа да адамдарға доза, дозаның жиілігі, қабылдау аралығы, енгізу тәсілі, сондай-ақ қауіпсіздік мониторингі рәсімі сияқты, хаттамадағы көптеген елеулі қағидаларды түсінуге және орындауда ережені сақтауға көмектесетін ақпаратты жеткізу болып табылады.

ЗБ сондай-ақ клиникалық зерттеу курсы бойына зерттеу субъектісін клиникалық жағынан жетекшілікке ықпал етуде түсінікпен қамтамасыз етеді. Ақпарат қысқа, қарапайым, объективті, сараланған және клиника жүргізушісі немесе потенциалды зерттеуші оны түсінетіндей, қаупі пен пайдасының арақатынасын байыптай отырып, ұсынылған зерттеудің дұрыстығынан өзінің объективті бағасын тұжырымдайтындай түрде, жарнамалық сипаты жоқ болуы керек. Осы себепті де ЗБ құрастыруда әдетте медициналық эксперт қатыстырылуы тиіс, бірақ ЗБ мазмұнын сипатталған деректер алынған аймақтардың мамандары мақұлдауы тиіс.

Осы стандарт ішінде ЗБ бар болуы тиіс ақпараттың ең аз көлемін анықтайды және осы ақпараттың құрылымын көрсете отырып ұсыныстар береді. Қол жетімді ақпараттың көлемі мен сипаты зерттелетін препараттың әзірлеу сатысына қарай өзгереді деп болжанады. Егер зерттелетін препарат нарықта болса және оның фармакологиялық қасиеттері практикадағы дәрігерлердің көпшілігіне жақсы таныс болса, ЗБ егжей-тегжейлілігі аз болуы мүмкін. Сараптама ұйымының рұқсат етуімен, ЗБ орнына зерттеуші үшін маңызды болуы мүмкін, препарат туралы негізгі ақпараты бар материалдар, қосымша-парақтар немесе егер баламалы нұсқада зерттеудегі препараттың сипаттамасы туралы актуальді, жан-жақты және егжей-тегжейлі мәлімет болған жағдайда заттаңбадағы ақпарат пайдаланылуы мүмкін. Егер еркін сатылымдағы дәрілік препарат жаңа қолданыс үшін (яғни жаңа көрсетілім бойынша) зерттелуде болса, ЗБ жаңа қолдануды ескере отырып жасалуы тиіс. ЗБ қайта қарау және жөндеу жылына бір реттен сирек болмауы тиіс, және қажет болған жағдайда, Демеушінің стандартты рәсімдеріне сәйкес қосымша енгізілу керек. ЗБ көбіне препараттың өңделу сатысына және жаңа елеулі ақпараттың келіп түсуіне қарай қайта қаралуы мүмкін. Алайда тиісті клиникалық практикаға сәйкес жаңа ақпараттардың маңыздылығы сондай болуы мүмкін - оны ЗБ жаңа редакциясына қосқанға дейін зерттеушілерге және мүмкін ҰСК/ТЭК және (немесе) уәкілетті органдарға хабарлау керек.

Демеуші зерттеушілерге ЗБ актуальді редакциясының ұсынылуын қамтамсыз етеді, ал зерттеушілер ЗБ актуальді редакциясының тиісті Этика мәселелері жөніндегі комиссияға ұсынуға жауапты.

Егер зерттеудің демеушісі зерттеушінің өзі болса, ол брошюраны препаратты дайындаушыдан алу мүмкіндігін қарастыруы тиіс. Егер зерттелетін препаратты демеушінің өзі тапса, ол қажетті ақпаратты зерттеу жүргізуші персоналға жеткізіп беруге тиісті. Дәстүрлі ЗБ құрастыру мүмкін болмаған бұндай жағдайларда демеуші-зерттеуші осы Стандартта қарастырылған, балама ретінде зерттеу хаттамасына ішінде ағымдағы ақпараттың ең аз көлемі, мұқият жазылған деректері бар тарау енгізуі тиіс.

193. ЗБ төмендегілер болуы тиіс:

1) титулдық бет.Демеушінің атауы, әрбір зерттелетін препараттың сипаттамасы және ЗБ редакцияланған күні көрсетіледі. ЗБ нұсқаларының нөмірін, сондай-ақ ЗБ бұрынғы редакциясының нөмірі мен күнін көрсету ұсынылады;

2) құпиялылығын көрсету. Демеуші өз қалауы бойынша ЗБ-ға зерттеуші немесе қабылдаушылардың ЗБ-сын тек зерттеуші ұжым және Этика мәселелері жөніндегі комиссияның танысуына және пайдалануына арналған құпиялылығы бар құжат ретінде қарастырылуы тиістігі туралы хабарландыруларын қосуына болады.

2-параграф. ЗБ мазмұны

194. ЗБ негізгілерінде әдеби дереккөздеріне сілтеме тізімі бар төмендегі тараулардан тұруы тиіс:

1) мазмұны;

2) қысқаша шолу. Зерттелетін препараттың физикалық, химиялық, фармацевтикалық, фармакологиялық, токсикологиялық, фармакокинетикалық, метаболизмдік қасиеттері туралы, ағымдағы клиникалық әзірлеме сатысына сәйкес клиникалық қолданылуы туралы қол жетімді ақпараттың қысқаша түйіндемесі беріледі;

3) кіріспе. Қысқаша кіріспе тарауда зерттелетін препараттың химиялық атауы, сондай-ақ егер препарат тіркелген болса, патенттелмеген және саудалық атауы, барлық белсенді ингредиенттері, зерттелетін препараттың фармакологиялық тобы, және оның ішінде сұрайтын орны, зерттелетін препаратты тексеруге негіздеме, сондай-ақ оның күтілетін алдын алу, емдік немесе диагностикалық көрсетілімдері көрсетілуі тиіс. Бұдан басқа кіріспе бөлімде зерттелетін препаратты бағалауға жалпы көзқарас тұжырымдалады;

4) физикалық, химиялық және фармацевтикалық қасиеттері және дәрілік түрі. Зерттелетін препараттың компоненттерінің сипаттамасы, химиялық және (немесе) құрылымдық формулаларын қоса, сондай-ақ оның негізгі физикалық, химиялық және фармацевтикалық қасиеттері туралы қысқаша анықтама берілуі тиіс.

Зерттеулер барысында талапқа сай қауіпсіздік шараларын қамтамасыз ету үшін қосымша заттарын қоса, дәрілік түрдің құрамы көрсетілуі, егер талап етілсе негізделуі тиіс. Сондай-ақ дәрілік түрді сақтау және пайдалану бойынша нұсқаулық берілуі тиіс.

Басқа белгілі қосылыстармен кез келген құрылымдық ұқсастығын еске түсіру керек.

5) зерттелетін препараттың фармакологиялық қасиеттерінің, уыттылығының, фармакокинетикасы және метаболизмінің барлық елеулі клиникаға дейінгі зерттеулерінің нәтижелері қысқаша түрде берілуі тиіс. Пайдаланылған әдістер сипатталған, алынған нәтижелер, сондай-ақ олардың адамдағы зерттелетін емдік және болжамды жағымсыз немесе болжанбаған әсерлеріне байланысты талқылаулары көрсетілген. Ақпараттың болуына/қолжетімділігіне байланысты төмендегілерді көрсетеді:

зерттеулерде пайдаланылған жануарлар түрі.

әрбір топтағы жануарлардың саны және жынысы.

дозаның өлшем бірлігі (мысалы, миллиграмм/килограмм (мг/кг)).

енгізу жиілігі.

енгізу жолы.

енгізу курсының ұзақтығы.

жүйелі таралуына қатысты ақпарат.

препарат енгізуді аяқтағаннан кейінгі бақылаудың ұзақтығы.

төмендегі аспектілерді ашуды қоса, нәтижелері:

фармакологиялық немесе уыттылық әсерінің сипаты және жиілігі;

фармакологиялық немесе уыттылық әсерінің айқындығы немесе ауырлық дәрежесі;
әсерінің дозаға тәуелділігі;
әсері басталғанға дейінгі уақыт;
әсерінің қайтымдылығы;
әсерінің ұзақтығы.

Деректерді көрнекілеу болуы үшін мүмкіндігіне қарай, кесте немесе тізім түрінде беру керек. Одан кейінгі тараулар ішінде байқалатын әсерлердің дозаға тәуелділігін, олардың адамға экстраполяциясын, сондай-ақ адамда зерттеуді талап ететін кез келген басқа аспектілерді қоса, зерттеудің маңыздырақ саналатын нәтижелерінің талқылаулары болуы тиіс. Қажет болған жерде жануарлардың бір ғана түріне (яғни емдеу индексін анықтау керек) препараттың тиімді және уытты емес дозасының зерттеу нәтижелерін салыстыру жүргізілуі тиіс. Бұл деректердің адамда қолдану үшін ұсынылатын дозалаумен сәйкестігін көрсету керек. Мүмкін болған барлық жағдайларда салыстыру жүргізгенде мг/кг айқындалатын дозалануын емес, препараттың қандағы/тіндердегі концентрациясын көрсету ұсынылады.

Клиникаға дейінгі тарауда фармакология зерттелетін препараттың фармакологиялық қасиеттерінің және егер мүмкін болса, жануарларға жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша оның негізгі метаболиттерінің қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Қысқаша сипаттамасында болжамды емдік белсенділігін бағалау бойынша зерттеулер (мысалы, эксперименталдық патологиядағы тиімділігі, лиганд-рецепторлық өзара әрекеттесулері және әсерінің спецификалылығы), сондай-ақ қауіпсіздігі бойынша зерттеулер (мысалы, басқа, емдік бағыты жоқ фармакологиялық әсерлерін зерттеуге арналған арнайы зерттемелер) болуы тиіс.

Препараттың жануарлардағы фармакокинетикасы және метаболизмі тарауда зерттеу жүргізілген жануарлардың барлық түрлерінің тіндеріндегі зерттелетін препараттың фармакокинетикасының, метаболизмі және таралуының қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Зерттелетін препараттың және оның метаболиттерінің сіңірілуі, жергілікті және жүйелік биожетімділігі, сондай-ақ олардың жануарлардағы фармакологиялық және токсикологиялық зерттеулер деректерімен байланысы көрсетілуі тиіс.

Токсикология тарауда әртүрлі жануарлардағы зерттеулерде анықталған зерттеу жүргізілген препараттың уыттылық әсерінің қысқаша сипаттамасы болуы тиіс. Мүмкін болғанша, аталған тарау мазмұнының төменде келтірілген құрылымын ұстану керек:

бір рет енгізудегі уыттылығы.
көп рет енгізудегі уыттылығы.
канцерогенділігі.
арнайы зерттеулер (мысалы, жергілікті-тітіркендіргіш әсері, сенсибилизациялағыш әсерін зерттеу).
репродуктивті уыттылығы.

генетикалық уыттылығы (мутагенділігі).

6) адамда қолдану тәжірибесі. Бұл тарауда зерттеу жүргізілген препараттың фармакокинетикасына қатысты қысқаша ақпарат болуы тиіс және оған төмендегілер кіруі керек (деректердің болуына қарай):

фармакокинетикасы (оның ішінде метаболизмі, сіңірілуі, плазма ақуыздарымен байланысуы, таралуы және шығарылуы).

салыстыру ретінде белгілі бір дәрілік түрді пайдалана отырып зерттеу жүргізілген препараттың биожетімділігі (абсолютті түрде, мүмкіндігіне қарай, және (немесе) салыстырмалы).

тұрғындардың субпопуляциясы (мысалы, жынысы, жасы немесе органдар функциясы бұзылуы бойынша айырмашылықтары).

өзара әрекеттесулері (мысалы, дәрілермен өзара әрекеттесулері және ас қабылдаудың әсері).

Фармакокинетикасы бойынша басқа да деректер. Жүргізілген клиникалық зерттеулер (дені сау еріктілер және (немесе) емделушілер қатыстырылған) барысында алынған зерттеу жасалған препараттың қауіпсіздігі, фармакодинамикасы, тиімділігі және әсерінің дозаға тәуелділігіне (және егер деректері болса оның метаболиттерінің) қатысты ақпарат қысқаша берілуі тиіс. Бұл деректердің интерпретациясы берілуі керек. Егер клиникалық зерттеулердің бір бөлігі аяқталған болса, деректер анығырақ түсінікті болуы үшін әртүрлі популяциядағы жеке көрсеткіштер бойынша зерттеу жасалған препараттың тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша аяқталған зерттеулердің жиынтық есебін беру ұсынылады. Сондай-ақ барлық клиникалық зерттеулер (кез келген зерттелетін көрсетілімдер үшін зерттеулерді қоса) бойынша жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесін пайдалану ұсынылады. Жағымсыз реакциялардың сипаты/ жиілігіндегі елеулі айырмашылықтар әртүрлі көрсетілімдер үшін, сондай-ақ әртүрлі популяциялар үшін берілген.

ЗБ зерттеу жасалған препараттың, сондай-ақ соған ұқсас препараттардың жинақталған қолдану тәжірибесін негізге ала отырып, болуы мүмкін қауіптер және болжамды жағымсыз реакциялар сипатталуы тиіс. Сондай-ақ препаратты зерттеу мақсатында пайдаланғанда қолдану керек сақтық шаралары немесе бақылаудың арнайы әдістері сипатталуы тиіс.

ЗБ зерттеу жасалған препарат сатылымда бар немесе тіркелген ел көрсетілуі тиіс. Препараттың кейінгі тіркеу барысындағы алынған кез келген елеулі ақпарат жинақтап қорытылған түрде беріледі. Сондай-ақ ЗБ өтінім берушіге препаратты коммерциялық пайдалану үшін мақұлдаудан/тіркеуден бас тартқан немесе сатуға берілген рұқсаттың/ тіркеу туралы куәліктің күші жойылған ел көрсетілуі тиіс.

7) деректер мен нұсқаулықты зерттеуші үшін талқылау тарауда зерттелетін препараттың клиникаға дейінгі және клиникалық деректерінің талқылауы және әртүрлі қасиеттері бойынша әрқилы дереккөздерден алынған ақпараттар біріктіріліп берілуі

тиіс. Осылайша зерттеушіге қолда бар деректердің ақпаратты интерпретациясын, сондай-ақ бұл ақпараттың бұдан кейінгі клиникалық зерттеулер үшін маңызы туралы қорытынды беріледі.

Ұқсас препараттар бойынша жарияланған жұмыстар, егер ондайлар бар болса көрсетілуі тиіс. Бұл зерттеушінің клиникалық зерттеулер барысында туындауы мүмкін жағымсыз реакцияларға немесе басқа да мәселелерге дайындығы болуына мүмкіндік береді.

Бұл бөлімнің негізгі мақсаты болжамды қауіп және жағымсыз реакциялар туралы, сондай-ақ клиникалық зерттеулер барысында қажет болуы мүмкін арнайы тесттер, бақылаудың әдістері және сақтық шаралары туралы анық түсінікті алуы үшін зерттеушіге көмектесу болып табылады. Бұл көрініс зерттелетін препараттың физикалық, химиялық, фармацевтикалық, фармакологиялық, токсикологиялық және клиникалық қасиеттері туралы қолжетімді ақпараттарға негізделеді. Клиникалық зерттеушіге сондай-ақ зерттелетін препараттың алдыңғы клиникалық тәжірибесіне және фармакологиялық қасиеттеріне негізделген диагностикалау мен емдеудің болжамды артық дозалануы және жағымсыз реакциялары бойынша нұсқаулар берілуі тиіс.

8-тарау. Клиникалық зерттеулердің негізгі құжаттарының тізбесі

195. Бірге немесе жеке-дара зерттеу жүгізуді және алынған деректер сапасын бағалауға мүмкіндік беретін құжаттар негізгі құжаттар болып табылады. Бұл құжаттар зерттеушінің, демеушінің және стандарт мониторының тиісті клиникалық практиканы және қолданыстағы нормативтік талаптарды сақтауының айғағы ретінде қызмет етеді.

Негізгі құжаттар сондай-ақ басқа да көптеген маңызды мақсаттар үшін қызмет етеді . Негізгі құжаттарды зерттеуші (медициналық ұйымның) және демеушінің файлдарына мезгілінде орналастыру зерттеушінің, демеушінің және монитордың клиникалық зерттеулер аясындағы өз функцияларын табысты орындауларына елеулі ықпал ете алады. Бұдан басқа, әдетте бұл құжаттар зерттеу жүргізудің және жиналған деректердің нақтылығының заңдылығын растау үдерісінің бір бөлігі ретінде демеуші тарапынан және уәкілетті органдар тарапынан тәуелсіз аудиттің объектісі болып табылады.

Төменде ең аз негізгі құжаттардың тізбесі келтірілген. Құжаттар әдетте олар жүргізілетін клиникалық зерттеулер сатысына қарай үш тарауға топтастырылған:

1) зерттеудің клиникалық фазасын бастар алдында;

2) зерттеудің клиникалық фазасы кезінде;

3) зерттеулер аяқталғаннан кейінгі немесе зерттеулердің мезгілінен бұрын тоқтатылуынан кейінгі.

8 тараудың төменде келтірілген қосалқы бөлімдерінде әр құжаттың мақсаты және оларды сақтау орны көрсетілген: зерттеушінің (медициналық ұйымның) немесе

демеушінің, немесе екі орынның да файлдарында. Жеке элементтердің жеңіл сәйкестендірілуі жағдайында кейбір құжаттарды біріктіруге жол беріледі.

Зерттеу файлдары зерттеу басталғанда зерттеушінің (медициналық ұйымның) тұрған орнында, сондай-ақ демеушінің кеңсесінде де жасалуы тиіс. Зерттеулерді тек монитор зерттеушінің (медициналық ұйымның) және демеушінің файлдарын тексергеннен кейін және тиісті файлдарда барлық қажетті құжаттардың болуын растаған соң ғана ресми түрде аяқталды деп санауға болады.

Берілген стандарттағы аталған құжаттарға жеке-дара және тұтас алғанда демеушінің аудиті және уәкілетті органдар тарапынан инспекциялар (тексерулер) жүргізілуі мүмкін және осындай тексерулер жүргізілген кезде көрсетіледі.

196. Зерттеуді формальді түрде бастағанға дейінгі жоспарлау сатысында төмендегі құжаттар жасалып және файлға орналастырылуы тиіс:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеушінің (медициналық ұйымның)	демеушінің
1) Зерттеуші брошюрасы	Зерттелетін препарат туралы қажетті және актуальді ғылыми ақпараттың зерттеушіге (медициналық ұйымға) берілу фактісін құжаттамамен бекіту	X	X
2) Клиникалық зерттеуді жоспарлау құжаттары - Қол қойылған хаттама - Қол қойылған оған түзетулер (егер ондайлар болып жатса) -ЖТК үлгісі	Хаттаманы (түзетулерді) және ЖТК демеушінің және зерттеушінің бекіту фактісін құжатпен нықтап растау	X	X
3) Зерттеу субъектісіне берілетін ақпарат - Ақпаратты келісім формасы (барлық қажетті түсіндірме материалдарды қоса) - Басқа да кез келген жазбаша ақпарат - Субъектілерді зерттеуге тартуға арналған жарнама хабарландырулар (егер пайдаланылса)	Ақпараттың келісім алынған фактісін құжатпен рәсімдеу Олардың толық ақпарат алу негізінде келісім беруіне көмектесетін субъектілерге тиісінше (мазмұны және түсініктілігі тұрғысынан) жазбаша түрдегі ақпарат берілуін құжаттамамен растау Субъектілерді тарту шараларының талапқа сайлығын және мәжбүрлеу элементі жоқтығын құжатпен растау	X X X	X X

4) Зерттеулердің қаржылық аспектілері	Демеуші мен зерттеушінің (медициналық ұйымның) арасындағы зерттеу бойынша қаржылық келісімді құжаттамамен бекіту	X	X
5) Міндетті сақтандыру (егер талап етілсе)	Зерттеулерге байланысты зиян келген жағдайда субъектілерге компенсация берілуін құжаттамамен растау	X	X
6) Қатыстырылған тараптардың қол қойылған келісімшартық, мысалы: -зерттеуші (медициналық ұйым) мен демеуші арасындағы - зерттеуші (медициналық ұйым) мен келісімшарттық зерттеуші ұйымның арасындағы - Демеуші мен келісімшарттық зерттеуші ұйымның арасындағы - зерттеуші (медициналық ұйым) мен уәкілетті орган арасындағы (егер талап етілсе)	Тараптардың құқығын, міндеттері және қарым-қатынасын құжаттамамен бекіту	X X X	X X (егер талап етілсе) X X
7) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның төмендегі құжаттарды күні қойылып және құжатпен ресімделген мақұлдауы/қорытындысы : - хаттаманы және оған кез келген түзетуді - ЖТК (егер талап етілсе) - ақпаратты келісім түрін - субъектілерге берілетін кез келген басқа жазбаша түрдегі ақпарат - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса)	Бұл зерттеудің Этика мәселелері жөніндегі комиссиямен қаралғанын және рұқсат етіліп (мақұлданғанын) құжаттамамен растау. Нұсқа нөмірін және құжаттың күнін көрсетеді .		X

- субъектілерге берілетін компенсация туралы ақпарат (болған жағдайда) - кез келген басқа рұқсат етілген (мақұлданған) құжаттар		X	
8) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құрамы	Этика мәселелері жөніндегі комиссияның құрамының осы Стандарттың талаптарына сәйкестігін құжаттамамен растау	X	X (талап етілген орынға))
9) Рұқсат немесе хаттаманы мақұлдау немесе уәкілетті органдардың хаттама туралы хабарламасы (талап етілген орынға)	Тиісті нормативтік талаптардың рұқсаты/ мақұлдауы/уәкілетті органдардың хабарламасы зерттеу басталғанға дейін алынуын құжаттамамен растау	X (талап етілген орынға)	X (талап етілген орынға)
10) Зерттеушілер мен қосалқы зерттеушілердің біліктілігін растайтын түйіндеме және басқа да құжаттар	Зерттеу жүргізу үшін және (немесе) субъектілерге медициналық бақылау жасау үшін біліктілігі мен жарамдылығын құжатпен растау	X	X
11) Медициналық, зертханалық, техникалық рәсімдер және (немесе) тесттердің хаттамасында қарастырылған мәндердің қалыпты диапазоны	Зертханалық тесттер үшін мәндердің қалыпты диапазонын құжатпен бекіту	X	X
12) Медициналық немесе зертханалық немесе техникалық рәсімдер (тесттер): - сертификация немесе - аккредитация немесе - сапаның ішкі және (немесе) сыртқы бақылауы немесе - растаудың басқа әдістері (талап етілген жерде)	Талап етілетін тесттер жүргізу және нәтижелердің сенімділігін қамтамасыз ету үшін жабдықтар жарамдылығын құжатпен бекіту	X (талап етілген орынға)	X
13) Зерттелетін препараттардың қаптамасындағы заттаңба үлгілері	Зерттелетін препараттардың таңбалануына және субъектілер үшін нұсқаулықтар жарамдылығына тиісті		X

	талаптарды сақтауды құжатпен бекіту		
14) Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды қолдану бойынша нұсқаулықтар (егер ЗБ болмаса)	Зерттелетін препараттардың және шығын материалдарының тиісті сақтауын, қаптауын, таралуын және утилизациясын қамтамасыз ету үшін нұсқаулықты құжатпен бекіту	X	X
15) Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды жеткізуді есепке алу	Зерттелетін препараттардың және шығын материалдарының жеткізілген күнін және жеткізу жолын, серия нөмірін құжатпен бекіту. Препарат сериясын бақылауға, жеткізу шарттарын бақылауға және есеп жүргізуге мүмкіндік береді	X	X
16) Жеткізілген зерттелетін препараттардың талдау сертификаттары	Зерттелетін препараттардың құрамындағы белсенді заттардың түпнұсқалылығын, тазалығын және сандық құрамын (дозалануын) құжатпен растау		X
17) Жасырын тәсілмен жүргізілетін зерттеулерге арналған код ашу рәсімі	Басқа субъектілер үшін бүркемеленуін бұзбай бүркемеленген зерттелетін препараттың шұғыл сәйкестендіру рәсімін құжатпен бекіту	X	X (үшінші жақ, егер талап етілсе)
18) Рандомизациялық тізім	Зерттеу субъектілерінің рандомизация әдісін құжатпен бекіту		X (үшінші жақ, егер талап етілсе)
19) Зерттеу орталығын таңдау туралы монитор есебі	Зерттеу орталығының берілген зерттеуді жүргізе алатынын құжатпен бекіту (20-т. біріктірілуі мүмкін)		X
20) Зерттеу орталығының дайындығы туралы монитор есебі	Зерттеушінің және зерттеуде қатысатын қызметкерлердің зерттеу рәсімімен танысу фактісін құжатпен бекіту (19-т. біріктірілуі мүмкін)	X	X

21) Демеушінің уәкілетті орган мекенжайына клиникалық зерттеудің басталғаны туралы мәлімдемесі	Клиникалық зерттеудің басталған фактісін құжатпен бекіту	X	

197. Барлық қажетті жаңа ақпарат түсуіне қарай құжатпен рәсімделетінін растау үшін файлда бар, жоғарыда аталған құжаттарға қосымша, зерттеу барысында төмендегі құжаттарды қосу керек:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеуші/ медициналық ұйымның	демеушінің
22) ЗБ жаңартылған нұсқасы	Зерттеушіге/ медициналық ұйымға түсу шамасына қарай қажетті ақпараттың мезгілінде хабарланған фактісін құжатпен бекіту	X	X
23) Кез келген өзгеріс: - хаттама (түзетулер) және ЖТК - ақпаратты келісім формасы - субъектілерге берілетін кез келген басқа жазбаша түрдегі ақпарат - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса)	Зерттеу кезінде жүргізілген құжат деректерінің өзгерістерін құжатпен бекіту	X	X
24) Этика мәселелері жөніндегі комиссияның төмендегі құжаттарды күні қойылып және құжатпен ресімделген мақұлдауы (қорытындысы): - хаттаманы түзету - жаңа редакциялар: - ақпаратты келісім формасы - субъектілерге берілетін ақпаратты материалдар - субъектілерді зерттеуге қатыстыру үшін берілетін жарнамалық хабарландырулар (егер пайдаланылса) - басқа рұқсат етілген/ мақұлданған құжаттар	Түзету және (немесе) жаңа редакцияны Этика мәселелері жөніндегі комиссияда қарау және мақұлдау/қорытынды беруінің фактісін құжатпен бекіту Құжаттың редакциясы және күні көрсетіледі		X

- зерттеу бойынша мезгіл-мезгіл қарастыру нәтижелерінің құжаттамалары (талап етілген орынға)		X	
25) Талап етілген орынға рұқсат етілуі/ мақұлдау/ уәкілетті органдарға хабарлау: - хаттамаға және басқа құжаттарға түзету жасау үшін	Нормативтік талаптарға сәйкестігін құжатпен бекіту	X (талап етілген орынға)	X
26) Зерттеуші түйіндемесінің ағымдағы редакциясы, жаңа зерттеушілер және (немесе) бірлескен зерттеушілердің	10) т. қараңыз	X	X
27) Медициналық/ зертханалық/ техникалық рәсімдегілергі/ тесттердегі хаттамасында қарастыруға арналған мәндердің қалыпты диапазонының өзгерістері	Зерттеу барысында өзгерген тест мәндерінің қалыпты диапазонын құжатпен бекіту (11-т. қараңыз.)	X	X
28) Медициналық/ зертханалық/ техникалық рәсімдегілерді/ тесттердегі өзгерістер: - сертификация немесе - аккредитация немесе - сапаның ішкі және/ немесе сыртқы бақылауы немесе - растаудың басқа әдістері (талап етілген жерде)	Тесттердің зерттеу кезеңі барысында талаптарға жауап беруі жалғасатынын құжатпен бекіту (12-т. қараңыз)	X (талап етілген орынға)	X
29) Зерттелетін препараттарды және шығын материалдарды жеткізуді құжаттау	15) т. қараңыз	X	X
30) Зерттелетін препараттардың жаңа серияларының талдау сертификаттары	16) т. қараңыз		X
31) Мониторлардың баруы туралы есептері	Монитордың баруын және олардың нәтижелерін құжаттамамен бекіту		X
	Зерттеу жүргізу мәселесіне, оның		

32) Зерттеу үшін елеулі келіссөздер/хат алмасу (барулармен қатар): - хат алмасу - кездесу жазбалары - телефон келіссөздерінің жазбасы	әкімшілік аспектілеріне, хаттама бұзуға, жағымсыз құбылыстар бойынша есептілікке қатысты кез келген келісімді немесе елеулі келіссөздерді құжаттамамен бекіту	X	X
33) Пациенттің ақпаратты келісім/ ақпараттық парағының қол қойылған формасы	Әрбір субъектінің келісімі зерттеуге қатысу басталғанға дейін осы ережеге және хаттамаға сәйкес алынғанын құжатпен бекіту. Бұдан басқа тікелей араласу үшін рұқсатты алынғанын құжатпен бекіту (3-тарауын қараңыз)	X	
34) Бірінші құжаттама	Субъектінің бар екенін және жиналған деректердің нақтылығы фактісін құжатпен бекіту. Зерттеуге, емдеуге және субъект сыртартқысына қатысты бастапқы құжаттарды қосу	X	
35) Толтырылған, күні көрсетілген және қол қойылған жеке тіркеу картасы (ЖТК)	Зерттеушінің (медициналық ұйымның) тіркелген деректерін зерттеушінің немесе уәкілетті қызметкерлермен расталуын құжатпен рәсімдеу	X (көшірмесі)	X (түпнұсқа)
36) ЖТК түзетуді құжаттау	Бастапқы деректерді жазғаннан кейінгі ЖТК жасалған барлық өзгерістерді (қосымшалар) немесе түзетулерді құжатпен бекіту	X (көшірмесі)	X (түпнұсқа)
37) Зерттеушінің күрделі жағымсыз құбылыстар және тиісті есебі туралы Демеушіге хабарламасы	11 параграфқа сәйкес демеушіге зерттеушінің күрделі жағымсыз құбылыстар және тиісті есеп туралы хабарламасы	X	X
38) Зерттеушінің және (немесе) демеушінің медициналық ұйымдарға (қолданылатыны)	16 параграфқа және 86 қосалқы тарауларына сәйкес болжанбаған күрделі жағымсыз реакциялар туралы және 142 және 87 тарауларына		

уәкілетті органдарды және болжанбаған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар және де басқа да қауіпсіздік ақпараттары туралы Этика мәселелері жөніндегі комиссияға хабарламасы	сәйкес қауіпсіздік бойынша басқа да ақпаратты демеушінің және (немесе) зерттеушінің немесе медициналық ұйымның (қолданылатыны) уәкілетті органға және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға хабарламасы	Х (талап етілген орынға)	Х
39) Демеушінің зерттеушіге қауіпсіздік бойынша ақпараттар мәлімдеуі	142 тарауларына сәйкес қауіпсіздік бойынша ақпаратты демеушінің зерттеушіге хабарлауы	Х	Х
40) Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және уәкілетті органдарға берілетін аралық немесе жылдық есеп	10 параграфқа сәйкес Этика мәселелері жөніндегі комиссияға және 145 тарауына сәйкес уәкілетті органдарға берілетін аралық немесе жылдық есептер	Х	Х (талап етілген орынға)
41) Субъектілердің скрининг журналы	Скрининг зерттеулері алдындағы жүргізілген субъектілерді сәйкестендіруді құжатпен бекіту	Х	Х (талап етілген орынға)
42) Субъектілердің сәйкестендіретін коды тізімі	Зерттеуге қосылғанда сәйкестендіру коды берілген барлық субъектілердің атауының құпия тізімін зерттеуші/ медициналық ұйымның сақтауын құжатпен растау Зерттеуші/ ұйымға кез келген субъектіні сәйкестендіруге мүмкіндік береді	Х	
43) Субъектілерді қосуды тіркеу журналы	Сәйкестендіру коды бойынша субъектілерді қосудың хронологиялық бірізділігін құжатпен бекіту	Х	
44) Зерттеу орталығындағы зерттелетін препараттың есепке алынуы	Зерттелетін препараттың хаттамаға сәйкес пайдаланылуын құжатпен бекіту	Х	Х
	Деректерді және (немесе) түзетулерді ЖТК енгізуге уәкілетті барлық		

45) Қол қою үлгілерінің парағы	адамдардың қол қою үлгілері мен аты-жөнін құжатпен бекіту	X	X
46) Биологиялық сұйықтықтар/тіндердің сақталатын үлгілерінің есепке алынуы (егер бар болса)	Қайта талдау жүргізу қажет болған жағдайда сақталатын үлгілердің орналасқан орнын және сәйкестігін құжатпен бекіту	X	X

198. Зерттеу аяқталғаннан немесе мерзімінен бұрын тоқтатылғаннан кейін 196 және 197 аталған барлық құжаттар төменде көрсетілетін құжаттармен бірге зерттеу файлында болуы тиіс:

Құжаттардың атауы	Мақсаты	Төмендегі файлдарда	
		зерттеушінің (медициналық ұйымның)	демеушінің
47) Зерттеу орталығындағы / медициналық ұйымдағы зерттелетін препараттың есепке алынуы	Зерттелетін препараттың хаттамаға сәйкес пайдаланылуын құжатпен бекіту. Зерттеу орталығы/медициналық ұйым алған, субъектілерге берген, субъектілер қайтарған және демеушіге қайтарылған зерттелетін препараттың мөлшерін ақырғы есептеу нәтижесін құжатпен бекіту	X	X
48) Зерттелетін препаратты жою бойынша құжаттар	Демеушімен немесе зерттеу орталығында/ медициналық ұйымда зерттелудегі пайдаланылмаған препараттарды жою фактісін құжатпен бекіту	X (егер препарат клиникалық базада жойылса)	X
49) Субъектілердің сәйкестендірілген кодының қорытынды тізімі	Оларды кейін бақылау қажет болған жағдайда зерттеуге қосылған барлық субъектілерді сәйкестендіру мүмкіндігін жасау. Келісілген мерзім ішінде құпиялылық талаптарын сақтай отырып, тізім сақталуы тиіс	X	
50) Аудит сертификаты (егер бар болса)	Аудит жүргізу фактісін құжатпен бекіту		X
51) Зерттеу орталығындағы зерттеу	Соңғы визит үшін қажетті, зерттеудің барлық іс-шараларының		

аяқталғаны туралы монитордың қорытынды есебі	аяқталуын, тиісті файлдарда негізгі құжаттардың көшірмесі болуын құжатпен бекіту		X
52) Субъектілерді топ және код ашылуы бойынша бөлудің құжаттамасы	Орын алған код ашу жағдайларын құжатпен бекіту үшін демеушіге қайтарылады		X
53) Этика мәселелері жөніндегі комиссия (егер талап етілсе) және уәкілетті органға (қолданылатын орында) ұсынылатын зерттеушінің қорытынды есебі	Зерттеудің аяқталуын құжатпен бекіту	X	
54) Клиникалық зерттеулер туралы есеп	Зерттеу нәтижелері мен олардың интерпретациясын құжатпен бекіту	X (егер қолданылса)	X

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартына
1-қосымша

Клиникалық зерттеулер барысындағы қауіпсіздік туралы ақпаратты беру тәртібі

I-тарау. Клиникалық зерттеу барысындағы қауіпсіздік туралы ақпарат ұсыну бойынша демеуші

1-параграф. Жазбаша стандартты рәсімдер жүйесін ұйымдастыру

1. Демеуші құжаттау функциясын орындау, деректер жинау, валидациялау, бағалау, мұрағаттау, есептілік және клиникалық зерттеулер жүргізгенде анықталған жағымсыз реакциялар бойынша представления келесі ақпаратты ұсыну кезінде сапа стандарттарының талап етілген деңгейін қамтамасыз ету мақсатында жазбаша стандартты рәсімдерді ұйымдастыруға жауап береді.

2-параграф. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну мерзімі

2. Демеуші сараптама ұйымына және тиісті клиникалық базалардың Этика мәселелері жөніндегі комиссиясына аталған комиссиялардың рәсімдеріне сәйкес Қазақстан Республикасында жүргізуге мақұлданған клиникалық зерттеулер барысында анықталған зерттелетін препаратқа қатысты барлық күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар (бұдан әрі- ККЖР) туралы ақпарат ұсынады:

1) ККЖР анықталғаны туралы ақпарат алған күннен бастап 7 күнтізбелік күнге дейін, егер олар өлімге соқтырса немесе өмірге қауіп төндірсе;

2) ККЖР анықталғаны туралы ақпарат алған күннен бастап 15 күнтізбелік күнге дейін, басқа күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар үшін.

3. Демеушіде өлім жағдайы немесе өмірге қауіп төндіретін жағдай туралы шұғыл хабарлама ұсынылған күні толық ақпарат болмаған жағдайда демеуші бастапқы хабарлама ұсынылған күннен бастап 8 күнтізбелік күнге дейін анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы келесі шұғыл хабарлама түрінде ұсынылатын толық ақпарат алу бойынша барлық шараларды қабылдайды.

4. Демеуші анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция бойынша жаңа маңызды ақпарат алған жағдайда аталған ақпарат оны алған күннен бастап 15 күнтзбелік күн ішінде келесі хабарлама түрінде ұсынылады.

5. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну бойынша талаптар салыстыру препараты мен плацебоны қоса, зерттелетін препаратқа қолданылады. Плацебо қабылдаумен байланысты ККЖР шұғыл ұсынуға жатпайды, плацебоның құрамына кіретін компоненттермен негізделген жағдайларды қоспағанда.

3-параграф. Күрделі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы ақпаратқа қойылатын талаптар

6. Белгіленген мерзімде анықталған күрделі күтілмеген жағымсыз реакция туралы бастапқы шұғыл хабарлама ұсыну кезіндегі ең аз ақпаратқа мыналар кіреді:

1) күдікті зерттелетін препаратты көрсету;

2) жағымсыз реакция дамыған зерттеу субъектісінің идентификациялық коды;

3) күрделі және күтілмеген деп танылған және зерттелетін препаратпен себеп-салдарлық байланыстың болуы болжамдалған жағымсыз реакцияны және оның қорытындысын сипаттау;

4) себеп-салдарлық байланысты бағалау нәтижесі;

5) жағымсыз реакция туралы ақпарат алынған дереккөз;

6) жағымсыз реакция туралы хабарламаның демеуші берген идентификациялық нөмірі;

7) зерттеу хаттамасының нөмірі.

7. "Қауіпсіздік бойынша деректерді басқару – жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы хабарламалар беруге арналған деректердің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференция нұсқаулығының талаптарына сай келетін ККЖР жағдайы туралы толық ақпарат ұсынылуын және келесі жиналуын қамтамасыз ету керек.

4-параграф. Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат

8. Клиникалық зерттеу жүргізу барысында зерттелетін препаратқа анықталған КЖР алдын ала. анықтау мақсатында КЖР анықталған күні қолданыста болатын ЗБ нұсқасы пайдаланылады.

9. КЖР анықталған елдің аумағында тіркелген клиникалық зерттеу жүргізу барысында зерттелетін препаратқа анықталған КЖР алдын ала. анықтау мақсатында жағымсыз реакция анықталған күні қолданыста болатын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың нұсқасы пайдаланылады.

5-параграф. Қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат ұсыну

10. Демеуші 15 күнтізбелік күн мерзімінде шұғыл тәртіпте Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және тиісті клиникалық орталықтардың Этика мәселелері жөніндегі комиссиясына аталған комиссиялардың рәсімдеріне сәйкес зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасын бағалауды өзгертетін немесе оның тағайындалуы бойынша ұсынымдардағы өзгерістер үшін, сонымен қатар зерттеуді әрі қарай жүргізу мүмкіндігін қайта қарау үшін негіз ретінде қызмет атқаратын қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат ұсынады:

1) күтілетін күрделі жағымсыз реакциялар сипатының күтілетін жиілігі мен өзгерісінің клиникалық тұрғыдан маңызды артуы туралы;

2) клиникалық зерттеуге қатысуын аяқтағаннан кейін пациентте дамитын күрделі жағымсыз реакциялар туралы;

3) клиникалық зерттеу жүргізуге немесе пациенттердің қауіпсіздігіне ықпал етуі мүмкін зерттелетін препараттың әзірлемесіне байланысты мынадай жаңа деректер туралы:

зерттеу жүргізу рәсімімен байланысты күрделі жағымсыз құбылыстар, оның негізінде зерттеу жүргізу хаттамасына өзгерістер енгізу талап етіледі;

өмірге қауіп төндіретін паталогияда қолданылатын зерттелетін препарат тиімділігінің жоқтығы;

4) жақында аяқталған жануарларға жүргізілген зерттеулер барысында алынған қауіпсіздік бойынша жаңа маңызды деректер, оның ішінде анықталған канцерогенді әсер және ауырлығы мен маңыздылығы бойынша ұқсас деректер;

5) ұқсас зерттелетін препараттың қауіпсіздігін бағалаудағы өзгеріспен негізделген басқа елдегі (елдердег) зерттеулерді уақытынан бұрын тоқтату немесе уақытша тоқтату ;

6) зерттеу субъектілері үшін пайда-қауіп арақатынасын өзгертетін қауіпсіздік бойынша өзге деректер;

7). зерттелетін препараттың қауіпсіздігіне қатысты клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау жөніндегі Топтың ұсынымдары туралы.

6-параграф. Қауіпсіздік бойынша ақұпарат ұсыну формасы

11. ККЖР туралы ақпаратты Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға жағымсыз реакция туралы хабарлама түрінде демеуші ұсынады. Хабарламалар форматы "Қауіпсіздік бойынша деректерді басқару – жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы хабарламалар беруге арналған деректердің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференция нұсқаулығының талаптарына сай келеді.

12. ККЖР туралы ақпарат зерттеушілерге ұзақтығы зерттелетін препараттың қауіпсіздік профилімен және анықталған ККЖР мөлшерімен анықталатын кезеңде жағымсыз реакцияларды қысқаша сипаттай отырып тізбелеу формасында жалпыланған түрде ұсынылады. Аталған тізімге есептік кезеңдегі қауіпсіздік профилін ағымдағы бағалау бойынша қысқаша қорытынды тіркеледі.

13. Қауіпсіздік бойынша өзге ақпарат осы қосымшаның 5 параграфына сәйкес Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына және Этика мәселелері жөніндегі комиссияға демеуші клиникалық зерттеудің атауын, зерттеу хаттамасының нөмірін және қауіпсіздік бойынша жаңа ақпараттың қысқаша сипаттамасын көрсете отырып ұсынады.

7-параграф. Қауіпсіздік бойынша ақпаратты ұсыну талаптарының таралу саласы

14. Осы қосымшаның 2-5-параграфтарының талаптары анықталған ККЖР бойынша ақпарат және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша өзге ақпарат ұсыну Қазақстан Республикасының аумағында жүргізуге мақұлданған клиникалық зерттеулерге қатысты барлық клиникалық орталықтарға қолданылады, онда демеуші немесе оның серіктесі, Қазақстан Республикасының аумағында орналаспаған клиникалық орталықтарды қоса шарт негізінде зерттелетін препаратқа киникалық зерттеу жасайды.

15. Осы қосымшаның 2-параграфтың анықталған ККЖР бойынша ақпарат ұсыну талаптары демеуші немесе оның серіктесі орындайтын клиникалық зерттеулерге қолданылады, онда зерттелетін препаратқа дәрілік түріне, дозалануына, дозалау режиміне және көрсетілімдеріне қарамастан бір ғана әсер етуші зат кіреді.

8-параграф. Зерттелетін препаратпен байланысты емес күрделі жағымсыз реакциялар

16. Клиникалық зерттеу жүргізу кезінде анықталған және зерттелетін препаратты емес, өзге де тағайындалатын дәрілік препараттарды тағайындаумен өзара байланыс (зерттелетін препаратпен өзара әрекеттесу реакциялары жоққа шығарылғанда) анықталатын КЖР туралы ақпаратты демеуші Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына немесе қолданыстағы заңнамаға сәйкес тиісті тіркеу куәлігі иелеріне ұсынады
.

9-параграф. Рандомизациялық кодты ашу

17. ККЖР ретінде бағаланатын жағымсыз құбылыс туралы хабарлама алған жағдайда демеуші тікелей аталған жағымсыз реакция дамыған зерттеу субъектісінің рандомизациялық кодын ашуды жүзеге асырады. Демеуші рандомизация кодын ашу нәтижелерін ескере отырып сараптама ұйымына анықталған ККЖР туралы ақпаратты шұғыл ұсыну бойынша осы қосымшаның 2-параграф талаптарын орындайды. Бұл ретте демеуші клиникалық зерттеуді әрі қарай жүргізуге жауапты, сонымен қатар деректерді өңдеуге жауапты тұлғалар (мониторлар, зерттеушілер) үшін осындай жағдайлар бойынша жасырындылықты сақтайды. Зерттеу субъектілерінің рандомизациялық кодтарын ашумен жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат ұсыну талаптарын орындауға жауапты тұлғаларға, Қазақстан Республикасының уәкілетті орган өкілдеріне, Этика мәселелері жөніндегі комиссия мүшелеріне, Клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау тобының мүшелеріне немесе клиникалық зерттеу жүргізу барысында қауіпсіздікке тұрақты бағалау жүргізуге жауапты тұлғаларға қолжетімді. Зерттеушілер үшін клиникалық зерттеу жүргізу барысында рандомизациялық кодты ашу зерттеу субъектісінің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қажет болған жағдайда ғана орындалады.

18. Рандомизациялық кодты ашу нәтижелері тиісті түрде демеуші мен уәкілетті органдардың дерекқорларында сипатталады. ЗБ-дағы қауіпсіздік бойынша ақпаратты жаңарту емдеу кодының ашылуымен деректерді талдау негізінде орындалады.

19. Асқынулар мен өлім-жітімнің жоғары деңгейі тән популяцияның қатысуымен болған клиникалық зерттеулер жүргізгенде, тиімділікті бағалау бойынгша соңғы нүктелер бір мезгілде ККЖР болып табылған жағдайда немесе өлім немесе өзге күрделі жағымсыз жағдай зерттелетін препараттың тиімділігін бағалау бойынша соңғы нүкте болып табылғанда клиникалық зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы рандомизациялық кодтарды жүйелі түрде ашу кезінде бұзылады. Осы немесе осыған ұқсас жағдайларда демеуші клиникалық зерттеу хаттамасының мақұлдауын алғанда уәкілетті органмен келісім бойынша негізгі ауру ағымымен негізделген қандай күрделі құбылыстар рандомизациялық кодтарды жүйелі түрде ашуға және ақпаратты сараптама ұйымына шұғыл ұсынуға жатпайтынын анықтау керек. Мұндай жағдайларда міндетті болып орындалып отырған клиникалық зерттеудің қауіпсіздігі бойынша деректерді тұрақты бағалау және талдау және клиникалық зерттеуді әрі қарай жүргізу ықтималдығы, зерттеу хаттамасына өзгерістер енгізу немесе клиникалық зерттеуді тоқтату бөлімінде демеушіге арналған ұсынымдарды анықтау мақсатында клиникалық зерттеу нәтижелерін тәуелсіз бағалау тобының қызмет етуін тағайындау және қамтамасыз ету табылады.

10-параграф. Қауіпсіздік бойынша ақпаратты жыл сайынғы ұсыну

20. Демеуші клиникалық зерттеудің бүкіл мерзімі ішінде аумағында зерттелетін препараттың клиникалық зерттеу жүргізілетін Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына мазмұны осы Стандарттың қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну тәртібіне қосымшасында келтірілген талаптарға сай келетін зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепті жыл сайын ұсынады.

Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есеп жөніндегі ақпарат Этика мәселелері жөніндегі комиссияға осы Стандарттың "Әзірленетін дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепке қойылатын талаптар" қосымшасына сәйкес күрделі жағымсыз реакциялардың құрылымдалған тізбесін қоса ұсыну арқылы есептің негізгі мазмұнын қысқаша баяндау түрінде Қазақстан Республикасындағы сараптама ұйымына ұсынады.

II-тарау. Зерттеушінің клиникалық зерттеу барысында анықталған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсынуы

1-параграф. Демеушіге қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну

21. Зерттеуші анықталған (немесе анықтау туралы ақпарат алған) күннен бастап 24 сағаттан аспайтын мерзімде дереу хабарлауды талап етпейтін ретінде хаттамада немесе басқа құжатта (ЗБ) анықталған күрделі жағымсыз құбылыстардан басқа дереу демеушіге барлық күрделі жағымсыз құбылыстар туралы ақпаратты ұсынады.

КЖҚ туралы шұғыл хабарламаны ұсынғаннан кейін зерттеуші демеушіге клиникалық зерттеудің пайда-қауіп арақатынасын қайта қарау қажеттілігін бағалауға мүмкіндік беретін күрделі жағымсыз құбылыс бойынша егжей-тегжей хабарламаны демеушіге ұсынады.

22. Зерттеуші демеушіге жағымсыз реакциялар және клиникалық зерттеу хаттамасымен анықталатын мерзімдерде қауіпсіздікті бағалау үшін зерттеу хаттамасында критикалық деп анықталған зертхана көрсеткіштерінің ауытқулары туралы ақпаратты ұсынады.

23. Осы құжат шеңберінде қарастырылмаған зерттелетін препаратқа қатысты анықталған КЖР туралы ақпаратты ұсыну бойынша қосымша талаптар Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасымен анықталады.

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеулер
барысындағы қауіпсіздік туралы
ақпаратты беру тәртібіне
қосымша

Әзірленетін дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есеп

I-тарау. Жалпы ережелер

1-параграф. Терминдер мен анықтамалар

1. Терминдер мен анықтамалар:

1) маңызды идентификацияланған қауіп және маңызды потенциалды қауіп – дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпал ететін немесе қоғамдық денсаулық сақтау үшін салдары бар идентификацияланған қауіп және маңызды потенциалды қауіп ;

2) деректер жинаудың аяқталу күні - зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепке қосу үшін деректер жинаудың аяқталу күні;

3) аяқталған клиникалық зерттеу – нәтижесі бойынша клиникалық зерттеудің қорытынды есебі құрастырылған клиникалық зерттеу;

4) идентификацияланған қауіп – фармакотерапияның жағымсыз салдары, ол үшін күдікті дәрілік препаратпен өзара байланыстың болуы туралы дұрыс дәлел алынған;

5) интервенциялық клиникалық зерттеу – клиникалық зерттеу, онда зерттеу субъектілеріне профилактикалық араласым, дәрілік препараттарды тағайындау, хирургиялық араласымдар, мінез-құлық терапиясы және аталған араласымдардың денсаулық жағдайының көрсеткіштеріне ықпалын бағалау мақсатында басқа шаралар түрінде бір немесе бірнеше медициналық араласымдардың проспективтік тағайындалуы орындалады;

6) зерттелетін препарат – "Клиникалық зерттеу барысында қауіпсіздік бойынша ақпарат ұсыну тәртібі" қосымшасына сәйкес зерттелетін препарат деп әзірлеуде болып табылатын препарат есептеледі. Аталған қосымша шеңберінде терминнің мәні ауқымсыз және салыстыру препараттары мен плацебоны қамтымайды;

7) әзірленетін дәрілік препараттың халықаралық мақұлдау күні (ӘДПХМК) – әлем елдерінің кез келгенінде интервенциялық клиникалық зерттеу жүргізу үшін алғашқы мақұлданған күні;

8) айрықша назар аударылуы тиіс жағымсыз құбылыстар - зерттелетін препаратқа немесе зерттеуші тарапынан демеушінің үздіксіз мониторингілеуін және дереу хабарлауын талап ететін демеушінің зерттеу бағдарламасына қатысты айрықша ғылыми және медициналық мүддесі бар жағымсыз құбылыс. Аталған жағымсыз құбылыстар тиісінше сипаттау және бағалау мақсатында әрі қарай зерттеу талап етілуі мүмкін. Айрықша назар аударылуы тиіс жағымсыз құбылыстың сипатына қарай демеушіден үшінші тұлғаларға шұғыл ақпарат ұсну талап етіледі;

9) интервенциялық емес клиникалық зерттеу – келесі талаптарға сай келетін зерттеу (сынақ):

а) дәрілік препарат медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес тағайындалады;

б) пациентке белгілі бір ем тағайындау туралы шешім зерттеу хаттамасына сәйкес ерте қабылданбайды, бірақ қолданыстағы практикаға сай келеді және дәрілік препаратты тағайындау пациентті зерттеуге қосу туралы шешімнен айқын бөлектелген;

в) пациенттерге қандай да бір қосымша диагностикалық немесе бақылау рәсімдері, ал алынған деректерді талдау үшін эпидемиологиялық тәсілдер пайдаланылады.

10) күтілетін тиімділік (пайда) – зерттелетін өнім үшін әлі белгіленбеген, бірақ дәрілік препараттардың аталған класының тиімділігі туралы қолда бар білімдерге немесе алдыңғы клиникалық немесе клиникаға дейінгі зерттеу деректеріне сүйене отырып күтілетін тиімділік (пайда);

11) клиникалық әзірлеу бағдарламасы – тағайындау көрсетіліміне және дәрілік түріне қарамастан бір ғана зерттелетін препараттың клиникалық зерттеулер жинағы.

12) жалғасып жатқан клиникалық зерттеу – нәтижелері бойынша қорытынды есеп дайындалмаған, талдаудың уақытша тоқталыуына немесе аяқталуына қарамастан зерттеу субъектілерін қосуы басталған клиникалық зерттеу.

13) потенциалды қауіп - фармакотерапияның жағымсыз салдары, оған қатысты дәрілік препаратпен өзара байланыстың болуы бойынша күдіктер үшін негіздемелер бар, алайда аталған өзара байланыс тиісінше расталмаған.

14) регистр – қандай да бір белгімен сипатталатын пациенттер бойынша деректер жинағы. Аталған белгі ауру (ауру бойынша регистр) немесе спецификалық әсер (дәрілік регистр) болып табылады. Регистр стандартталған сауалнаманы пайдалана отырып пациенттер бойынша деректердің белгілі бір жиынтығын проспективтік жинауға жолданған. Дәрілік регистрлер зерттелетін дәрілік заттың ықпалына ұшырған популяция бойынша және (немесе) белгілі бір популяция бойынша белгілі бір уақыт аралығында деректер жинауға жолданған. Пациенттерді стандартталған сауалнаманы пайдалана отырып жағымсыз құбылыстар туралы деректер жинау үшін когортты зерттеуге қосуға болады. Регистрлер сигналды күшейту үшін, әсіресе сирек жағымсыз реакциялар үшін пайдалы болуы мүмкін.

15) сигнал – бір немесе бірнеше дереккөзден келіп түсетін ақпарат, ол жаңа потенциаллы себеп-салдарлық байланыстың немесе дәрілік препараттың әсері мен жағымсыз құбылыстың немесе сигналды верификациялау бойынша алдағы әрекеттер үшін жеткілікті деп бағаланатын өзара байланысқан жағымсыз құбылыстар жиынтығының арасындағы белгілі өзара байланыстың жаңа аспектісінің болуын көздейді.

16) зерттеуші-демеуші – клиникалық зерттеуді бастамалайтын және өз бетімен немесе өзге зерттеушілермен орындайтын жеке тұлға және оның тікелей басшылығымен дәрілік препараттың зерттеу субъектілеріне тағайындалуы, берілуі немесе пайдаланылуы орындалады. Зерттеуші-демеушінің міндетіне демеушінің де, зерттеушінің де міндеттері кіреді.

2-параграф. Кіріспе

2. Зерттелетін препараттың клиникалық әзірлемесін орындау кезінде қауіпсіздік бойынша ақпаратты кезеңдік талдау зерттеу субъектілерінің қаупін үздіксіз бағалау үшін шешуші мәнге ие. Маңызды болып аталған талдау нәтижелеріне және зерттелетін препараттың қауіпсіздік профиліне қатысты деректер алуға қатысты, сонымен қатар қауіпсіздік бойынша туындайтын мәселелерге қатысты қабылданған әрекеттерге қатысты хабарламалар туралы Қазақстан Республикасының уәкілетті органына және өзге де мүдделі тараптарға (Этика мәселелері жөніндегі комиссия) жүйелі түрде хабарлау табылады. Әзірленетін (зерттелетін) дәрілік препарат (РКЕ) бойынша кезеңдік есеп әзірленетін (зерттелетін) препараттар (әзірлемесі жалғасып жатқан тіркелген препараттарды қоса) бойынша кезеңдік есеп үшін стандарт болып табылады.

РКЕ негізгі мақсаты төмендегілер арқылы тіркеу статусына қарамастан есептік кезең аралығында жиналған зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша ақпаратты егжей-тегжей және терең жыл сайынғы бағалауды ұсыну болып табылады:

1) есептік кезеңде демеуші алған зерттелетін өнімнің қауіпсіздік профилі бойынша ақпараттағы ықтимал айырмашылықтарды бағалау;

2) зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігін қамтамасыз етуге ықпал етуі мүмкін қауіпсіздік профилінің жаңа анықталған аспектілерін сипаттау;

3) идентификацияланған және потенциалды қауіптерді ағымдағы бағалау және басқару бойынша деректерді жинақтау;

4) клиникалық тексерудің немесе әзірлеу бағдарламасының және зерттеу нәтижелерінің жағдай бойынша жаңартуларды ұсыну.

РКЕ демеушінің зерттелетін препараттың қауіпсіздік профилі бойынша деректерді тиісті түрде мониторингілеуін және бағалауын қамтамасыз ететінін растауға мүмкіндік беретін ақпаратты уәкілетті органдарға ұсынады. РК-де баяндауға есептік кезеңде анықталған қауіпсіздік профилінің барлық жаңа аспектілері жатады. РКЕ қауіпсіздік бойынша маңызды жаңа деректер туралы бастапқы хабарлама мақсатында немесе қауіпсіздік профилінің жаңа аспектілерін анықтау тәсілі ретінде пайдаланылмайды.

РКЕ-ге кіретін негізгі ақпарат тіркеу статусына қарамастан дәрілік препараттар мен биологиялық заттардың клиникалық зерттеу деректері мен нәтижелері болып табылады . дәрілік препаратты тіркегеннен кейін клиникалық тексеруді жалғастыратын жағдайда РКЕ-ге тіркеуден кейінгі зерттеу деректері де кіреді. РКЕ әзірленетін (зерттелетін) препаратты бағалауға жолданған, салыстыру препараттары және плацебо бойынша ақпарат оған зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігі жағдайында ғана кіреді.

РКЕ-ге барлық жалғасып жатқан клиникалық зерттеуерде және төмендегілерді қоса есептік кезең аралығында демеуші орындаған немесе аяқтаған өзге де зерттеулер барысында алынатын қауіпсіздік бойынша ақпарат кіреді:

1) әзірленетін (зерттелетін) препаратты клиникалық зерттеу (адамдағы фармакологиялық зерттеу, емдік іздеу зерттеулері және емдік растайтын зерттеулер [I-III фаза]);

2) мақұлданған көрсетілімдер бойынша тіркелген дәрілік препаратты клиникалық зерттеу (емдік қолданылуын зерттеу [IV фаза]);

3) зерттелетін препаратты емдік қолдану (кеңейтілген қолжетімділік бағдарламалары, аяушылық ниеттен болған ерекше жағдайларға байланысты қолдану бағдарламалары);

4) дәрілік затты өндіру үдерісіндегі өзгерістерді ұстап тұру үшін жүргізілетін клиникалық зерттеулер.

РКЕ сондай-ақ әзірленетін (зерттелетін) препараттың қауіпсіздігіне қатысты маңызды болып табылатын өзге де деректер, оның ішінде келесі деректер кіреді:

1) қадағаланатын және эпидемиологиялық зерттеулер;

2) клиникаға дейінгі зерттеулер (токсикологиялық зерттеулер және тірі организмнен тыс (in vitro) зерттеулер);

3) зерттелетін препаратқа қатысы бар басқа да РКЕ;

4) өндірістік және микробиологиялық өзгерістер;

5) медициналық әдебиетте жақында жарияланған;

6) нәтижелері бойынша тиімділік жеткіліксіздігі анықталған клиникалық зерттеулер , бұл зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігіне тікелей ықпал етуі мүмкін еді (күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін патология жағдайында негізгі аурудың нашарлауы);

7) осындай терапиялық кластағы қауіпсіздік бойынша деректердің өзге дереккөздері ;

8) егер шарт келісімдерінде көзделген болса демеушінің әзірлеу бойынша серіктестерімен жүргізілген клиникалық зерттеулер.

3-параграф. Жалпы қағидаттар

3. Шек қойылмайтын талдауды және зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша деректер беруді қамтамасыз ету мақсатында демеуші барлық дәрілік түрлер және дозалануы, зерттелетін популяцияға тағайындауға көрсетілімі бойынша деректері бар бірыңғай РОБ береді. Бұл мүмкін болмаған жағдайда (демеуші деректерге қол жеткізе алмағанда), есептің кіріспе бөлімінде тиісінше түсіндіру беруі керек.

Егер зерттелетін препараттың әзірленуінде бірден артық демеуші қатысатын жағдай болса, атап айтқанда бірлесіп әзірлеуді орындағанда немесе басқа шартты келісім негізінде демеушілер бірыңғай РОБ береді.

4. РОБ берудің мерзімділігі және деректер жинаудың аяқталатын күні. Жыл сайынғы есеп беру бойынша кезеңнің басталуы ӘДПХМКке сәйкес анықталады. ӘДПХМК айы мен күні РОБ беруге арналған жылдық кезеңнің есебі басталатын күн болып табылады.

Клиникалық зерттеуді мақұлдаудың ресми рәсімі жоқ елдер аумағында бірінші клиникалық зерттеу жүргізілген жағдайда бірінші клиникалық зерттеуді бастауға байланысты тиісті күнді демеуші тағайындайды. Зерттелетін препараттың клиникалық зерттеулері орындалатын барлық елдер үшін РОБ дайындағанда бірыңғай ӘДПХМК сақталады және пайдаланылады.

РОБ деректерін жинаудың аяқталу күні бір жылды құрайтын есепті кезеңнің соңғы күні болып табылады. Әкімшілік рәсімдерді орындауда ыңғайлы болу үшін демеуші қалауы бойынша деректер жинаудың аяқталу күні болып алдыңғы ӘДПХМК айының соңғы күні белгіленеді.

Қазақстан Республикасының аумағында дәрілік препаратты оны мемлекеттік тіркеуден кейін клиникалық әзірлеу бағдарламасын орындауды жалғастырған жағдайда , Қазақстан Республикасы заңнамасы талаптарына сәйкес зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есеп (ПОБ) сияқты, РОБ ретінде беріледі. Демеуші қалауы бойынша ПОБ пайдаланылатын халықаралық тіркеу күніне (ХТК) қарай РОБ дайындалады, бұл мерзімдік есептің екеуінің берілетін күнін синхрондауға мүмкіндік береді. Мерзімдік есептің берілу күнін синхрондаған жағдайда зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша келесі мерзімдік есеп үшін есеп беру кезеңі бір жылдан аспайды.

РОБ зерттелетін препараттың клиникалық зерттеулері (сынақтары) жүргізілетін Қазақстан Республикасының аумағындағы уәкілетті органына деректер жинаудың аяқталу күнінен бастап 60 күнтізбелік күннен кешіктірмей беріледі.

5. РОБ берудің ұзақтығы Қазақстан Республикасы заңнамасы талаптарына сәйкес анықталады. Егер РОБ беру жеке елде немесе аймақта оқшау заң талаптарына сәйкес РОБ беру тоқтатылса, демеуші қорытынды РОБ Қазақстан Республикасында зерттелетін препарат үшін жыл сайынғы соңғы есеп болып табылатынына сілтеме беруі керек. Сондай-ақ демеуші басқа елдерде де клиникалық зерттеулердің жалғасып жатқаны туралы сілтеме беруі керек.

4-параграф. РОБ дайындау және берілуі.

6. Клиникалық зерттеу демеушісі РОБ дайындауға, мазмұнына және берілуіне жауапты болып табылады. Демеуші РОБ дайындау бойынша жұмысты орындауды келісімшартты зерттеуші ұйымға, үшінші тарапқа тапсыруға құқылы.

РОБ белгілі бір бөлімдеріне қосылатын ақпараттарға демеуші қол жеткізе алмаған жағдайда, демеуші-зерттеуші өндіріс үдерісінің аспектілері бойынша ақпаратты, клиникаға дейінгі зерттеулер деректерін, дәрілік препаратты тіркеу бойынша ақпараттарды біле алмайтыны РОБ жасалған тиісті сілтемеде белгіленеді.

7. Клиникалық зерттеулерді немесе әзірлеу бағдарламасын бірнеше тараптар орындаған жағдайда тараптар бірыңғай РОБ дайындауды ұйымдастырады. Бұндай талап демеушіде бір немесе бірнеше тараппен бірлесіп әзірлеу бойынша өзара қарым-қатынастың немесе лицензиялық өзара қарым-қатынастың ресми шарты

болғанда, болмаса мемлекеттік және жеке ұйымдарды, іскер серіктестерді немесе басқа да тараптарды қатыстырумен жеке клиникалық зерттеулер немесе дәрілік препараттарды әзірлеу бағдарламасын орындаған жағдайда қойылады. Бұндай жағдайларда демеушіде РОБ дайындау және беру бойынша деректер алмасу тәртібін және міндеттерді жіктеп бөлуді анықтайтын жазбаша келісімі болады. Ұйымға бірыңғай РОБ беру мүмкін болмаған жағдайда бірнеше демеуші бір ғана әзірленетін препаратқа жеке-дара РОБ беру туралы келісімге келеді. Бұл мәселе әр тарап әзірленетін препаратты әртүрлі көрсетілім бойынша, әртүрлі енгізу тәсілі бойынша, болмаса әртүрлі дәрілік түр пайдалана отырып, зерттеген жағдайда туындайды. Әр жағдайда жеке есеп беруге негіз ретінде РОБ келтіріледі.

8. Біріктірілген емге арналған РОБ. Біріктірілген емді клиникалық әзірлеу бірқатар әлеуетті күрделі жағдайлармен қатарласатын болғандықтан осы Стандарт бұл жағдайдың барлық мүмкін аспектілерін қарастырмайды. Демеуші пациенттер популяциясын, тағайындауға көрсетілімін, дәрілік түрін, сондай-ақ клиникалық зерттеулер жүргізу жағдайын және Қазақстан Республикасы заңнамасын қоса, бірқатар факторларды бағалау негізінде РОБ дайындаудың қолайлырақ нұсқасын анықтауы керек. Есепте таңдалған нұсқаның негіздемесі келтіріледі. Клиникалық зерттеулер бойынша бекітілген біріктірілім бірыңғай РОБ беріледі (тағайындағанда ең кемі бекітілген дозада бір дәрілік түрде екі әсер етуші зат). Егер демеуші сондай-ақ бекітілген біріктірілім құрамына кіретін жеке компоненттердің клиникалық зерттеулерін жүргізсе әр компонент үшін РОБ жеке беріледі. Әр РОБ қатысы бар дерекетр басқа РОБ бөліміне тиісінше жинақталады (осы Қосымшаның 29-т. қараңыз).

Дәрілік заттар біріктірілімі бекітілмеген көп компонентті ем қосылған зерттеулер үшін демеуші келесілерді дайындайды:

1) біріктірілген емге арналған РОБ;

2) бір немесе бірнеше жеке компоненттерге арналған РОБ;

3) бұл жағдайда көп компонентті емнің клиникалық зерттеулері бойынша ақпарат РОБ бір немесе барлық компоненттеріне қосылады.

Біріктірілген емге арналған РОБ дайындау стратегиясының мысалдары:

Клиникалық зерттеулерде тағайындалатын біріктірілген ем	РОБ
Зерттелетін препарат (А) + тіркелген дәрілік препарат (X, Y, Z)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (A + X + Y + Z) или Біріктірілген ем бойынша деректері бар зерттелетін препаратқа РОБ (А)
Екі зерттелетін препарат (А) + (В)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (A + B) Немесе екі жеке РОБ (А) және (В),

	әрқайсысына в біріктірілген ем бойынша деректері бар
Екі (немеес одан астам) зерттеу біріктірілімі ретінде тіркелген дәрілік препарат (X, Y, Z)	Біріктірілген емге арналған бірыңғай РОБ (X + Y + Z)

5-параграф. Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат

9. Зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша қолда бар деректер есептік кезеңі бойына алынған қауіпсіздігі бойынша ақпараттың сәйкестігін анықтау мақсатында есептік кезең басындағы қолданыстағы БИ пайдаланылады. РОБ тиісті бөлімінде БИ нұсқалық нөмірі және күнін көрсету керек, бұл қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде пайдаланылады. Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес, БИ талап етілмеген жағдайларда қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде медициналық қолдану бойынша тиісті нұсқаулық пайдаланылады.

Қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде бір құжат пайдаланылады. Белгілі бір жағдайларда РОБ қауіпсіздік бойынша анықтамалық ақпарат ретінде бірден артық құжат пайдаланылады (монотерапия ретінде, сондай-ақ біріктірілген ем құрамында қолданылатын зерттелетін препарат үшін РОБ дайындаған жағдайда).

Егер есепті кезең бойына БИ қайта қарау орындалса және ол бұрын тиісті эксперт ұйымына берілмесе, демеуші БИ ағымдағы нұсқасының көшірмесін РОБ қосымша ретінде береді.

6-параграф. Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есептің құрамы мен мазмұнына қойылатын талаптар

10. Титулдық бетте РОБ реттік нөмірі, зерттелетін препараттың атауы, есептік кезеңі, есепті құру күні, демеушінің атауы мен мекенжайы, РОБ ішіндегі ақпараттың құпиялылығы туралы мәлімдеме және РОБ құрамында рандомизацияның ашып көрсетілген кодтары бар деректер болуына байланысты сақтандырулар болады.

11. Титулдық бет этика мәселесі бойынша Комиссияға беру үшін жарамды бұл бөліммен бірге нақты құжат ретінде қызмет етеді. Бөлімге есепте болатын маңызы басым деректер бойынша ақпараттар қосылады: есеп нөмірі және есептік кезең, зерттелетін препараттың, оның әсер ету механизмінің қысқаша сипаттамасы, фармакотерапиялық класы, қолданылуы, енгізу тәсілі, дозалау режимі, дәрілік түрі; зерттелетін препарат әсеріне ұшыраған зерттеу субъектілерінің мөлшерін бағалау; егер ол тіркелсе ел мөлшері көрсетілген тіркеу статусы; қауіпсіздік бейінін жалпы бағалаудың қысқаша мазмұны; маңызы бар қауіптерінің қысқаша мазмұны; зерттеуші брошюрасындағы елеулі өзгерістерді қоса, қауіпсіздік бойынша деректерге байланысты қабылданған шаралар; қорытынды (қорытынды түйіні).

12. Мазмұны.

13. Кіріспе бөлімге келесі ақпараттар қосылады:

1) ӘДПХМК немесе ХТК;

2) есептік кезең және РОБ реттік нөмірі;

3) зерттелетін препараттың сипаттамасы - әсер ету механизмі, фармакотерапиялық класы, енгізу тәсілі, дозалау режимі, дәрілік түрі;

4) қолданылуы және зерттелетін популяцияның қысқаша сипаттамасы;

5) есепке кіргізілген клиникалық зерттеулердің сипаты мен уақытша бағытының қысқаша сипаттамасы (зерттелетін препараттың барлық клиникалық зерттеулері);

6) белгілі бір көрсетілім бойынша клиникалық зерттеулер; біріктірілген ем зерттеулері;

7) есепке қосылмаған қандай да бір ақпараттарға қатысты қысқаша сипаттама және түсініктеме (зерттелетін препараттың әзірленуі бойынша серіктестің қауіпсіздік бойынша ақпараттың бөлігін бермеуі);

8) бір зерттелетін препарат үшін бірнеше РОБ беруге негіздеме.

14. Әлемдік тіркеу статусы юөлімде тіркеу статусы бойынша жай-күйінің қысқаша мазұнына келесі мәліметтер қоса беріледі: ХТК, тіркелген қолданылуы, мақұлданған дозасы, тиісті ел.

15. Қауіпсіздік деректеріне байланысты есептік кезеңде қабылданған шаралар бөлімде есептік кезеңде демеушінің, Қазақстан Республикасы уәкілетті органының, Тәуелсіз топтағы деректер мониторингі бойынша, Этика мәселелері бойынша комиссиясының белгілі бір клиникалық зерттеулер жүргізуге немесе тұтас клиникалық әзірлеу бағдарламасына қауіпсіздік мақсатында қабылдаған шараларының сипаттамасы болады. Бөлімде шара қабылдау үшін негіз, сондай-ақ бұрын қабылданған шаралар бойынша болжамды өзгерістер көрсетіледі (тоқтатылғаннан кейін клиникалық зерттеулерді жаңғырту). Қауіпсіздік мақсатында қабылданған шараларға мыналар қосылуы мүмкін, бірақ келесі мысалдармен шектелмейді: Қазақстан Республикасы уәкілетті органының немесе Этика мәселелері бойынша комиссиясының тарапынан этика мәселелері немесе қауіпсіздік аспектілері бойынша клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат етуден бас тарту, қауіпсіздік бойынша жаңа деректер алынуы себепті немесе зерттелетін препараттың тиімділігі жеткіліксіздігінен клиникалық зерттеулердің ішінара немесе толық тоқтатылуы немесе мерзімінен бұрын тоқтатылуы; зерттелетін препараттың немесе салыстыру препаратының кері қайтарып алынуы; мемлекеттік тіркеуді жүргізуге арыздан ерікті бас тартуды қоса, қолданылуын зерттеулер бойынша мемлекеттік тіркеуден бас тарту; қауіпті басқару бойынша шаралар енгізу – дозалау режимі өзгеруін, қосу немесе қоспау өлшемшарттарын, қосымша мониторинг енгізу, қауіпсіздік аспектілеріне немесе зерттелетін препараттың тиімділігіне байланысты хаттамаға түзету енгізу, әсер ету ұзақтығын шектеу, зерттелетін популяцияны немесе қолданылуын шектеуді қоса; ақпараттық келісім өзгеруі; препараттың құрамының өзгеруі; уәкілетті органдардың қауіпсіздік туралы ақпарат беру бойынша қосымша

талаптар енгізуі; зерттеушілер және медициналық қызметкерлер үшін қосымша ақпарат дайындау; қауіпсіздік бейінінің аспектілерін тексеру бойынша жаңа зерттеулер жоспарлау. Мемлекеттік тіркелу болған жағдайда, тіркелген дәрілік препаратқа қатысты шаралар қосылады: уәкілетті органдар тарапынан тіркеуді растаудан бас тарту ; тіркеудің тоқтатылуы немесе нарықтан кері қайтарып алынуы; уәкілетті органдардың қауіпті басқару бойынша шаралар қабылдауы - айналымдағы елеулі шектеулер; клиникалық әзірлеу бағдарламасына әсер етуі мүмкін медициналық қолдануы бойынша нұсқаулықтағы елеулі өзгерістер; қауіпі өте аз ету үшін қосымша ақпарат дайындау және басқа да шаралар; уәкілетті органдардың қосымша тіркеуден кейінгі зерттеулер немесе клиникаға дейінгі зерттеулерді қоса, қауіпсіздік бейінінің аспектілерін бағалау бойынша басқа да зерттеулер тағайындауы.

Бұл бөлімде зерттелетін препаратты әзірлеудің ағымдағы немесе жоспарланған бағдарламасына қатысты белгілі бір шектеулер енгізетін уәкілетті органдардың сұраулары, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу басталғанша ұзақ мерзімді зерттеу жүргізуге қойылатын талаптар, педиатриялық зерттеу басталғанша қауіпсіздігіне қатысты спецификалық деректер ұсыну сұранысы да қамтылады. Осы ақпарат, егер бұл қолданымды болса, аталған ақпарат бойынша жаңартулар көрсетілетін жиынтықталған тізбе түрінде ұсынылады.

16. Зерттелетін препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген өзгерістер бөлімде зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейінінің жаңа қырларымен байланысты есепті кезеңде ЗБ немесе басқа анықтамалық ақпаратқа енгізілген өзгерістер тізбесі қамтылады. Аталған өзгерістер мынадай мысалдарға қатысты болады, бірақ олармен шектелмейді: айрықша өлшемшарттардың өзгеруі, қарсы көрсетілімдер, алдын ала сақтану шаралары және айрықша нұсқаулар, күрделі жағымсыз реакциялар және ерекше назар аударылуға тиісті жағымсыз құбылыстар, дәрілік өзара әрекеттесулер, сондай-ақ клиникаға дейінгі зерттеулер барысында алынған маңызды деректер. Аталған өзгерістер бойынша толық ақпарат тиісті ӘҚЕ бөлімдерінде беріледі.

17. Есепті кезеңде жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулер тізбесі бөлімде есепті кезеңде жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулерге қатысты қысқаша ақпарат беріліп, зерттеулер бойынша жіктелген ақпарат есебінің қосымшасында мына бөлімдер бойынша кесте түрінде ұсынылады: зерттеудің сәйкестендіру нөмірі және фазасы; орындалу статусы – жалғасатын зерттеу; клиникалық зерттеу басталды; клиникалық зерттеу басталды, бірақ қазіргі уақытта тоқтатылды; клиникалық зерттеу аяқталған, бірақ клиникалық зерттеу туралы есеп беру әлі аяқталмаған; аяқталған зерттеу және клиникалық зерттеу туралы есеп беру аяқталған; кем дегенде, бір клиникалық база орналасқан елдер; зерттеудің қысқаша атауы; зерттеу дизайны – бақыланбайтын, бақыланатын, ашық, қарапайым жасырын, салыстырмалы жасырын, қатар топтарда, айқаспалы дизайнмен және т.б., емдеу

топтарына бөлуді қоса; зерттелетін препараттың және салыстыру препаратының (-тарының) дозалары және дозалану режимі; зерттелетін қауым сипаттамасы - жасы, жынысы, қолданылу көрсетілімдері, субъектілердің немесе пациенттердің айрықша топтары (бүйрек функциясы бұзылған пациенттер немесе емдеуге төзімділік танытқан пациенттер); клиникалық зерттеудің басталу күні – демеушінің белгілеуі бойынша (бірінші қосылған пациенттің немесе зерттеу субъектісінің алғашқы қаралуы); жоспарланатын қамту көлемі; әр емдеу тобында ем алған зерттеу субъектілерінің немесе пациенттерінің нақты санын бағалау. Ашық немесе аяқталған клиникалық зерттеулерде қамтылған субъектілердің нақты саны туралы деректер және (немесе) жасырын зерттеулер үшін рандомизация тәсіліне негізделген бағалау беріледі.

18. Осы ӘҚЕ бөлімінде жинақтық әсерге, клиникалық зерттеулердегі және емдік мақсатта қолдану кезіндегі әсерлерге ұшыраған субъектілердің жалпы саны туралы ақпарат мазмұндалған. Осы бөлімде берілетін ақпаратқа қойылатын талаптар мыналарды қамтиды: деректер кесте түрінде ұсынылады; зерттелетін дозасына, енгізу тәсіліне, зерттелетін қауымға қатысты клиникалық зерттеулер арасында елеулі айырмашылықтар болған жағдайда кестедегі деректер тиісті үлгіде сипатталады немесе жекелеген кестелер түрінде ұсынылады; егер күрделі жағымсыз құбылыстардың жиынтық кестелері әрбір зерттелетін көрсетілім бойынша бөлек ұсынылса, әсерлерін бағалау деректері де зерттелетін көрсетілімдер бойынша топтастырылады; клиникалық зерттеулер немесе зерттелетін препарат және салыстыру препаратының арасындағы жинақтық әсер ету уақыты жағынан елеулі айырмашылықтар болған жағдайда, әсерлерін бағалау деректерін адам-күн, адам-ай немесе адам-жыл – "субъект-уақыт аралығының шартты бірліктерінде" ұсынуға кеңес беріледі; дені сау еріктілерге әсер ету деректерін, әсіресе, бір реттік тағайындалуын зерттегенде қауіпсіздік бейінін бағалауда олардың маңызы аз екеніне орай, бөлек ұсынуға болады; клиникалық әзірлеу бағдарламасына енген тіркелген дәрілік препараттар үшін емдік мақсатта көп жыл қолданылған және (немесе) көптеген көрсетілімдер бойынша қолданылған жағдайда клиникалық зерттеулер барысында жинақтық әсерлерін бағалағанда дәлдігі аздау тәсіл пайдаланылады, ондай жағдайларды демеуші түсіндіреді.

19. Клиникалық әзірлеу бағдарламасын орындау барысында зерттелетін препараттың әсеріне ұшыраған субъектілер санын жиынтықты бағалау қосалқы бөлімде кесте түріндегі мына ақпарат қамтылады: жалғасатын және аяқталған клиникалық зерттеулердегі субъектілердің жалпы саны; зерттелетін препарат, плацебо және (немесе) салыстыру препараттарын алған клиникалық зерттеулер субъектілерінің саны, ӘДПМХК-нен бастап жалғасатын жасырын зерттеулер жағдайында субъектілер саны пайдаланылған рандомизация әдісі бойынша бағаланады; деректер бар болса, жас топтары, жынысы, нәсілдік тегі бойынша зерттелетін препарат әсеріне ұшыраған клиникалық зерттеулер субъектілерінің жинақтық саны; ерекше маңызды жекелеген зерттеулер (III фазаның шешуші зерттеулері) бойынша демографиялық сипаттамалар.

Қосалқы бөлімде жиынтық (жинақтық) әсерін бағалаудың пайдаланылған әдісін көрсету және негіздеу, сондай-ақ осы әдіске қойылатын шектеулер беріледі.

20. Егер зерттелетін препарат қандай да бір елдің (елдердің) аумағында тіркелген жағдайда, демеушінің есебінде әсерін бағалауға пайдаланылған әдістің көрсетілуімен және негізделуімен соңғы ҚКЕ немесе басқа да деректер көздеріне негізделген тіркеуден кейін қолдану нәтижелері бойынша пациенттерге жинақты әсер етуін бағалау деректері қамтылады.

21. Бұл ӘҚЕ бөлімінде демеуші есепті кезеңде тіркеген күрделі жағымсыз реакциялардың құрастырылған тізімдері және демеуші тіркеген ӘДПМХК-мен байланысты күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жиынтық кесте деректері мазмұндалады (кестелерде зерттелетін препаратқа және салыстыру препараттарына қатысты КЖР ғана емес, барлық КЖҚ қамтылады). Рандомизациялық кодтары ашып көрсетілген тізімдер мен кестелердің дереккөздері аяқталған клиникалық зерттеулер, сондай-ақ зерттеу субъектісінің қауіпсіздігімен шартталған себептер бойынша рандомизация коды ашып көрсетілген жекелеген жағдайлар болуы мүмкін. Демеушілер ӘҚЕ даярлау мақсатында рандомизациялық кодтарды ашып көрсетпейді.

Демеушінің қалауы бойынша, бөлімдегі ақпаратты қабылдау мен түсінуді жеңілдету үшін жағымсыз реакцияларға қатысты деректердің белгілі бір қырларының кескіндемелік көрінісі пайдаланылады.

Жалпы, КЖҚ кестелерінде күрделілік жіктемесі үшін пайдаланылған терминдер ғана қамтылады; кестелерде күрделі емес жағымсыз құбылыстар қамтылмайды.

Белгілі бір жағымсыз құбылыстарды құрастырылған тізімдерден және жиынтық кесте деректерінен шығарып тастауға болады, алайда, жасалған барлық айрықша шарттар бойынша есепте түсіндіру беріледі. Осындай жағымсыз құбылыстар қатарына клиникалық зерттеу хаттамасында деректер жинауды және қауіпсіздік деректерінің базасына енгізуді талап етпейтіндер болып белгіленген жағымсыз құбылыстар, сондай-ақ тиімділігін бағалаудың соңғы шектік нүктелері болып табылатын қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттер қатысқан клиникалық зерттеулерде негізгі аурудың үдеуінен болатын өліммен аяқталулар жатады.

22. Анықтамалық ақпарат қосалқы бөлімде Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес талап етілуі бойынша кесте деректерін құрастыру кезінде алдын ала болжануын анықтау үшін қауіпсіздігіне қатысты анықтамалық ақпарат ретінде пайдаланылған нұсқа нөмірінің көрсетілуімен терминологиялық сөздікті кодтауға пайдаланылған құжаттың нұсқауы мен атауы көрсетіледі.

23. Есепті кезеңдегі күрделі жағымсыз реакциялардың құрастырылған тізімі қосалқы бөлімде күрделі жағымсыз реакцияларды тізімге қосу қағидасының қысқаша сипаттамасы беріледі, есепті кезеңде клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде тіркелген күрделі жағымсыз реакциялар тізімдерінің өзі ӘҚЕ қосымшасында беріледі. Осы бөлімді күрделі жағымсыз реакцияларды талдауға немесе қорытындылар жасауға

пайдалану қажет емес. Құрастырылған тізімдерде демеушінің есепті кезеңде жүргізген клиникалық зерттеулерінен барлық күрделі жағымсыз реакциялар жөнінде (жасырылған жағдайлар және емдеу коды ашып көрсетілген жағдайлар бойынша) ақпарат беріледі. Тізімдердегі деректер бастапқыда клиникалық зерттеулер бойынша, ал артынан ағзалық-функционалдық кластар бойынша топтастырылады.

Құрастырылған тізімдерде әр жекелеген зерттеу субъектісіне қатысты жағдайлар жағдайлардың сипатталуында қамтылған күрделі жағымсыз реакциялар терминдерінің санына байланыссыз жеке-дара қамтылады. Егер зерттеу субъектісінде біреуден көп күрделі жағымсыз реакция дамыса, олар бір жағдайдың сипаттамасында демеушінің бағалауына сай ең күрделі жағымсыз реакцияның - шағымның, симптомның немесе диагноздың атауымен тізбеленеді. Егер зерттеу субъектісінде клиникалық зерттеу барысында әртүрлі уақытта (аптадан аса аралықпен) түрлі күрделі жағымсыз реакциялар дамыса, аталған күрделі жағымсыз реакциялар бөлек тізбеленеді, ал субъект бір реттен көп құрастырылған тізімге қосылады.

Құрастырылған тізімдердегі күрделі жағымсыз реакциялар туралы ақпаратта мына деректер қамтылады:

1) клиникалық зерттеудің сәйкестендіру нөмірі; зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі;

2) демеушінің деректер базасы бойынша күрделі жағымсыз реакциялар туралы хабарламаның сәйкестендіру нөмірі;

3) күрделі жағымсыз реакция анықталған ел; зерттеу субъектісінің жасы және жынысы;

4) емдеу топтарын көрсету немесе егер рандомизациялық код ашып көрсетілмесе, деректердің жасырылғанын көрсету;

5) зерттелген препараттың дозасы мен тағайындалу ұзақтығы, дәрілік түрі және енгізу тәсілі;

6) күрделі жағымсыз реакцияның дамуына дейінгі қабылдаудың басталу күні және (немесе) басталуынан кейінгі уақыты;

7) зерттелген препаратты тағайындаудың басталған және аяқталған күндері және (немесе) емдеу ұзақтығын бағалау;

8) күрделі жағымсыз реакцияның атауы немесе сипаттамасы – Реттеу қызметі терминологиясының медициналық сөздігін (MedDRA) пайдаланумен ұтымды терминді көрсету керек;

9) жағымсыз реакцияның нәтижесі (басылды, өліммен аяқталу, жақсару, қалдық құбылыстармен басылды, белгісіз) бұл тармақта бірнеше жағымсыз реакция жағдайында ең нашар нәтиже көрсетілсе, пациенттегі жағымсыз реакцияның нәтижесін көрсету керек;

10) демеуші мен зерттеушінің пікірлерінде алшақтық болған жағдайда себеп-салдарлы өзара байланысын бағалау;

11) егер олардың жағымсыз реакциямен тікелей байланысы немесе дәрілік өзара әрекеттесу күдік тудырса, қатарлас дәрілік препараттар; күдік тудырған дәрілік препарат тағайындалған көрсетілімдер;

12) осындай мәліметтер болғанда, зерттелген препаратты тоқтату және қайта тағайындау нәтижелері. Анықталған күрделі жағымсыз реакциялар туралы жиынтықталған ақпарат жасырын және ашық клиникалық зерттеулер деректерін қамтиды.

24. Анықталған күрделі жағымсыз реакциялар туралы жиынтықталған кесте деректері қосалқы бөлімде ӘДПМХК бастап ағымдағы ӘҚЕ деректерін жинаудың аяқталған күніне дейінгі кезеңдегі клиникалық зерттеулердің демеушісі алған анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жиынтықталған-жинақталған кесте деректері берілген қосымшаға сілтеме жасалады. Деректердің қандай да бір бөліктері болмаған жағдайды себебіне түсініктеме жасалады. Анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар туралы жиынтықталған кесте деректері қосымшада беріледі және ағзалық-функционалдық кластары бойынша, зерттелген препараттар бойынша, сондай-ақ салыстыру препараттары бойынша бөлек құрастырылады. Егер бұл мақсатқа сай келсе, деректерді зерттеулердің жекелеген хаттамалары, көрсетілімдер, енгізу тәсілдері немесе басқа санаттар бойынша топтастыруға болады. Анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар туралы жиынтықталған ақпаратта жасырын және ашық клиникалық зерттеулер деректері қамтылады.

7-параграф. Есепті кезеңдегі клиникалық зерттеулер барысында алынған маңызды деректер

25. Аяқталған клиникалық зерттеулер қосалқы бөлімінде демеуші есепті кезеңде аяқталған клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша алынған жаңа клиникалық маңызды деректерге қатысты қысқаша жиынтықталған түрде ақпарат береді. Ақпаратта қауіпсіздік бейінінің бұрын анықталған маңызды қырларын растайтын немесе жоққа шығаратын деректер, сонымен қатар қауіпсіздігіне қатысты анықталған жаңа дабылдар бойынша деректер қамтылады.

26. Жалғасатын клиникалық зерттеулер қосалқы бөлімінде демеуші әлі аяқталмаған клиникалық зерттеулер жүргізу барысында, деректерге аралық талдау жасалғанда немесе жағымсыз реакциялар дамығанда рандомизациялық кодтарды ашып көрсету нәтижесінде анықталған клиникалық маңызды деректерге қатысты қысқаша жиынтықталған түрде ақпарат береді. Ақпаратта қауіпсіздік бейінінің бұрын анықталған маңызды қырларын растайтын немесе жоққа шығаратын деректер, сонымен қатар қауіпсіздігіне қатысты анықталған жаңа дабылдар бойынша деректер қамтылады.

27. Ұзаққа созылатын кейінгі бақылау бөлімде клиникалық зерттеуге қатысу аяқталған соң клиникалық зерттеу субъектілерін ұзаққа созылатын кейінгі бақылау нәтижелері туралы ақпарат қамтылады. Әзірлеу бағдарламасы аяқталған соң барысында ӘҚЕ үшін ақпарат алынатын қызметтің бірден бір жалғасатын түрі ұзаққа

созылатын кейінгі бақылау болып қалады. Бұл жағдайда осы ӘҚЕ бөлімінде ғана жаңа ақпарат берілетін болады.

28. Зерттелетін препаратты емдік мақсатта басқаша қолдану қосалқы бөлімде демеуші жүргізілу барысында жағымсыз реакциялар туралы ақпарат жинауды ұйымдастыру және ұсыну орындалатын зерттеулердің арнаулы хаттамаларын құрастырғанда алған қауіпсіздікке қатысты клиникалық маңызды деректер (кеңейтілген қолжетімділік бағдарламалары, жанашырлық тұрғысынан айрықша жағдайлармен байланысты пайдалану бағдарламалары, жанашырлық қолжетімділік бағдарламалары, дәрігердің сұрауы бойынша жекеше қолжетімділік және басқа да бағдарламалар) қамтылады.

29. Егер зерттелетін препарат бекітілген біріктірілімнің немесе емнің көп компоненттік режимдерінің компоненті ретінде де әзірленсе, жекелеген компонент бойынша осы ӘҚЕ қосалқы бөлімінде дәрілік препараттар біріктірілімінің құрамындағы зерттелетін препараттың тағайындалуын бағалау кезінде алынған маңызды ақпаратқа қатысты деректер беріледі. Егер ӘҚЕ біріктірілген ем немесе бекітілген біріктірілім үшін құрастырылса, бұл қосалқы бөлімде жекелеген компоненттер зерттеулерінен алынған қауіпсіздікке қатысты ақпарат қамтылу керек.

30. Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған зерттеулер деректері бөлімде демеуші есепті кезеңдегі интервенциялық емес зерттеулер (бақылау зерттеулері, эпидемиологиялық зерттеулер, регистрлер және белсенді мониторинг бағдарламалары) жүргізу нәтижесінде алған қауіпсіздік туралы жиынтықталған ақпарат қамтылады.

31. Басқа клиникалық зерттеулер барысында алынған қауіпсіздік деректері бөлімде демеуші немесе клиникалық зерттеу жүргізу бастамашылары болып табылатын зерттеушілер есепті кезеңдегі басқа да зерттеулерді (жиынтық деректерді талдау немесе рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің мета-талдауы, зерттелетін препаратты әзірлеу бойынша серіктестер ұсынған қауіпсіздік деректері) жүргізу нәтижесінде алған қауіпсіздік туралы жиынтықталған ақпарат қамтылады.

32. Егер зерттелетін препарат қандай да бір ел аумағында тіркелген жағдайда, бөлімде тіркеуден кейін қолдану барысында алынған негізгі қауіпсіздік деректері бойынша қысқаша жиынтықталған ақпарат беріледі және есепті кезеңде демеушіге қолжетімді болады. Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізуге негіз болған деректерге, ЗБ, хабарланған келісім немесе қауіптерді басқару жоспарына ерекше көңіл бөлу керек. Бөлімдегі қауіпсіздік деректерінде медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес қолданудың да, "нұсқаулықтан тыс" - тіркелмеген көрсетілімдер бойынша қолданудың да нәтижелері, тағайындау қателіктерінің, артық дозалану жағдайларының, тәуелділік дамуының, пациенттердің ерекше топтарында қолданудың (жүкті әйелдерде) нәтижелері қамтылады.

33. Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері бөлімде тірі организмнің ішінде (in vivo) және тірі организмнен тыс (in vitro) жүргізілген немесе жалғасып жатқан клиникаға дейінгі (канцерогенділік, репродуктік уыттылық, иммуноуыттылық) зерттеулер нәтижелері бойынша есепті кезеңде алынған қауіпсіздікке қатысты ең маңызды мәліметтері бойынша жиынтықталған деректер беріледі. Клиникаға дейінгі деректердің клиникалық қауіпсіздікке ықпалын бағалау "Зерттелетін препарат қауіпсіздік бейінінің жиынтық бағасында" орындалады.

34. Әдеби деректер бөлімде ғылыми әдебиетте жарық көрген, жарияланбаған монографияларға енгізілген, ғылыми мәслихаттарда баяндалған немесе абстрактілер түрінде басылып шыққан және есепті кезеңде демеушіге қолжетімді болған зерттелетін препаратқа қатысы бар қауіпсіздік туралы жаңа және маңызды деректер жиынтықталған түрде қамтылады. Аталған бөлім клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулер деректерін, сондай-ақ ұқсас класс қосылыстары бойынша деректерді қамтиды. Демеуші осы бөлім бойынша абстрактілер көшірмелерін ұсынады.

35. Демеуші бірыңғай РОБ ұсынады. Егер демеуші бір зерттелетін препарат үшін бірнеше ӘҚЕ дайындаса (әртүрлі көрсетілімдер, әзірлеу бағдарламалары, дәрілік түрлер бойынша), аталған бөлімде басқа да ӘҚЕ-нен алынған қауіпсіздікке қатысты маңызды ақпарат, егер ол осы ӘҚЕ басқа бөлімдерінде әлі ұсынылмаған болса, жиынтықталған түрде беріледі. Бөлімде сол зерттелетін препараттың клиникалық зерттеулерін орындайтын басқа демеушілердің ұсынуымен, олар болған жағдайда, ӘҚЕ-де қамтылған қауіпсіздікке қатысты елеулі мәліметтер бойынша есепті кезеңдегі жиынтықталған деректер беріледі.

36. Жеткіліксіз емдік тиімділігі туралы деректер бөлімде зерттелетін препараттың емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін немесе күрделі және өмірге қатерлі ауруларды емдеуге пайдаланылған еммен салыстырғанда аз тиімділігін айғақтайтын (жедел коронарлық синдромды емдеу кезіндегі жаңа антиагреганттық дәрі зерттеуіндегі жағымсыз жүрек-қантамырлық құбылыстардың үлкен көлемі) және зерттеу субъектілері үшін қауіп жоғарылауын көріністейтін деректер жинақталады.

37. Клиникалық зерттеулер барысында анықталған қауіпсіздік бойынша басқа да деректер бөлімде қауіпсіздік бойынша қосымша ақпарат келтіріледі:

1) күрделі жағымсыз реакциялар бойынша топтастырылған кестелік деректер. Қосалқы бөлімде органдық-функционалдық класс, жағымсыз реакциялардың терминологиялық атауы, емдеу тобы бойынша күрделі жағымсыз реакцияларының жалпы мөлшерін көрсету жолымен барлық күрделі жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат келтіріледі. Күтпеген жағымсыз реакцияларды бөліп көрсету керек;

2) есептік кезең бойына жойылған клиникалық зерттеулер субъектілерінің тізімі. Қосалқы бөлімде клиникалық зерттеулер жүргізу барысында жойылған құрамында төмендегі деректері бар клиникалық зерттеулер субъектілері бойынша ақпарат келтіріледі: өліммен аяқталған жағдайдың сәйкестендіру нөмірі, тағайындалған ем

жасырын сақталады, зерттелетін әр субъект бойынша өлім жағдайының себебі. Өлім жағдайы бойынша деректер шолуының нәтижесі бойынша анықталатын қауіпсіздік бейінінің барлық аспектілері зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде тиісті түрде көрсетіледі;

3) есептік кезең бойында жағымсыз құбылыстар дамуына байланысты клиникалық зерттеулерден шығарылған клиникалық зерттеулер субъектілерінің тізімі. Қосалқы бөлімде зерттелетін препаратты тағайындаумен өзара байланыс орнауына байланыссыз есептік кезең бойында жағымсыз құбылыстар дамуына байланысты зерттеулерден шығарылған зерттеулер субъектілері бойынша ақпарат келтіріледі. Клиникалық зерттеулерден шығарылуы бойынша деректер шолуының нәтижесі бойынша анықталатын қауіпсіздік бейінінің барлық аспектілері зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде тиісті түрде көрсетіледі;

4) клиникалық зерттеулердің I фазасының хаттамасына елеулі түзетулер. Бөлімде егер олар бұрын хаттамаға түзетулер ретінде келтірілмесе, есептік кезең бойында жасалған клиникалық зерттеулердің I фазасының хаттамасындағы елеулі өзгерістер сипатталады;

5) өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері. Бөлімде егер ондайлар болса, есептік кезең бойындағы өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері немесе микробиологиялық өзгерістердің зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде қауіпсіздік бейінінің аспектілеріне олардың потенциалды әсерінің бағалауы көрсетілген қысқаша сипаттамасы болады;

6) алдағы жылға жалпы зерттеу жоспарының сипаттамасы. Бөлімде алдыңғы жылдың зерттеу жоспарын алмастыратын зерттеу жоспарының қысқаша сипаттамасы келтіріледі.

38. РОБ деректерін жинау аяқталған күннен кейін алынған деректер бөлімге деректер жинау аяқталған күннен кейін анықталған, бірақ осы РОБ деректерін дайындау кезеңіндегі қауіпсіздік бойынша потенциалды маңызды деректердің топтастырылған ақпараты қосылады. Потенциалды маңызды деректерге қауіпсіздік бейіні өзгерістеріне байланысты деректердің мониторингі бойынша уәкілетті орган немесе Тәуелсіз топтың клиникалық елеулі жаңа хабарламалары, соңғы бақылаулар бойынша маңызды деректері, клиникаға дейінгі зерттеулердің маңызды деректері, демеуші қолданған кез келген шара қосылады, бірақ шектелмейді. Аталған бөлімге қосылған мәліметтер зерттелетін препараттың РОБ қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімінде ескеріледі.

39. Зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау бөлімде зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша бұрынғы мәліметтермен салыстырылған есептік кезең бойында алынған зерттелетін препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша топтастырылған бағалау барлық қатысы бар жаңа клиникалық, киникаға дейінгі, эпидемиологиялық деректер біріктірілген талдауы келтіріледі.

Тіркелген дәрілік препараттарды бағалауға тіркеуден кейінгі мониторингтың клиникалық елеулі деректері кіреді. Бөлімде есептің алдыңғы бөлімдеріне қосылған ақпарат көшірілмейді, алайда қауіпсіздік және оның зерттелетін популяцияға әсерін бағалау және зерттелетін препараттың әзірлену бағдарламасы бойынша жаңа ақпараттың түсіндірілуі беріледі. Емде қолданылу бағыты, енгізу жолдары, дәрілік түрлері және (немесе) қолданылуы бойынша жеке бағалаулар беріледі.

40. Қауіпті бағалауда қауіпсіздік бойынша сәйкестендірілген жаңа мәселелердің деректерінің түсіндірілуіне немесе қауіпсіздік бойынша елеулі жаңа ақпараттарға ерекше назар аударылады. Қолдануға керек болған жағдайларда қауіпсіздік бейінінің келесі аспектілеріне баға беріледі:

1) жағымсыз құбылыстардың немесе зерттелетін препаратты қолдануға байланысты реакциялардың жіктелген сипаттама түріндегі қауіпсіздік бейінінің жаңа анықталған аспектілері, зертханалық параметрлердің өзгерістері; қауіп факторы; дозамен және ем ұзақтығымен өзара байланысы; асқынудың қайтымдылығы;

2) жағымсыз реакцияларды болжау үшін немесе болдырмау үшін пайдалы болуы мүмкін факторлар);

3) бұрын тіркелген қолайсыз реакциялардың сипаттамасындағы елеулі өзгерістері (күтілетін жиіліктің немесе ауырлық дәрежесінің жоғарылауы, аяқталуының ауырлауы, асқыну дамуы қаупінің тобын анықтау);

4) гепатоуыттылық, кардиоуыттылық, QT аралығының ұзаруын қоса және QT/QTc (түзетілген QT аралығы) арнайы зерттеулерінің нәтижелері, миелоуыттылық, нефроуыттылық, өкпе уыттылығы, нейроуыттылығы, иммуногенділік және аса жоғары сезімталдық реакциялары сияқты уыттылықтың жаңа немесе бұрын сәйкестендірілген клиникалық елеулі түрлеріне тән симптомдар, шағымдар, зертханалық өзгерістер;

5) жағымсыз құбылыстардың өліммен аяқталуы;

6) зертханалық параметрлер немесе зерттеулер нәтижелері өзгерістерін қоса, жағымсыз құбылыстар дамуы себепті клиникалық зерттеудің тоқтатылуы;

7) дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу және басқа да өзара әрекеттесулер;

8) клиникаға дейінгі зерттеулерде алынған қауіпсіздік бойынша маңызды деректер;

9) қауіпсіздік бейініне әсер етуі мүмкін өндіріс үдерісінің аспектілері;

10) емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі, егер ол клиникалық зерттеудің субъектілері үшін қосымша қауіп төндірсе;

11) ерекше популяциялық топ үшін (егде пациенттер, балалар, бауыр немесе бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер) болмаса қауіп тобы үшін (баяу немесе жылдам метаболизмі бар субъектілер) қосымша қауіптің болуы;

12) жүктілік және лактация кезеңіндегі әсері және оның аяқталуы;

13) ұзақ қолданғандағы қауіпсіздік аспектілері;

14) дәрілік препаратты қолданудың клиникалық елеулі қателіктері бойынша деректер;

15) пациенттердің емге ұшырауы болмауы бойынша деректер;

16) артық дозалануы және оның түзетілуінің жағдайлары;

17) дұрыс пайдаланбау және шамадан тыс пайдалану жағдайлары;

18) клиникалық зерттеулердің (бронхоскопия, биопсия, орталықтық көктамырлық катетер орнату) болмаса клиникалық зерттеулер немесе дизайн жүргізу (зерттеу субъектілерінің жеткіліксіз мониторингі, белсенді емсіз өте ұзақ кезең) хаттамасында қарастырылған рәсімдерге байланысты қауіпсіздік аспектілері;

19) осыған ұқсас кластың басқа қосылыстары үшін анықталған қауіпсіздік бойынша жаңа деректердің потенциалды елеулі қаупі.

41. Қауіп-пайда арақатынасын бағалау қосалқы бөлімде қауіпсіздігі және күтілетін тиімділігі (пайдасы) туралы жиынтық-жинақтық деректерді талдау нәтижелері бойынша анықталған тұтас қауіпті бағалауға қатысты қысқаша қорытынды ұсынылады. Қауіпсіздігі бойынша алдыңғы берілген есеппен салыстырғанда, зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасы бағасының қаншалықты өзгергені көрсетілу керек. Бұл бөлім зерттелетін препараттың пайда-қауіп арақатынасының жіктелген бағалануына арналған.

42. Маңызды қауіптер туралы жиынтықталған ақпарат бөлімде маңызды сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер тізбесі түрінде маңызды қауіптер туралы қысқаша жиынтықталған ақпарат беріледі. Маңызды қауіптер қатарына медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа алдын ала сақтандыру шараларының, айрықша нұсқаулар немесе қарсы көрсетілімдердің қосымша енгізілуіне әкелуі мүмкін қауіптер жатады. Аталған қауіптер белгілі бір молекулалық құрылымға тән уытты әсерлерді немесе клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер деректерін жинастыру нәтижелері бойынша анықталған қауіпсіздіктің өзекті мәселелерін қамтуы мүмкін. Қауіптердің әрқайсысы ағымдағы сәтте қолда бар біріктірілген деректер мен білімдердің бәрін талдаумен жыл сайын қайта бағаланып отырады, бұл орайда есепті кезеңде алынған қауіпсіздік туралы жаңа деректерге ерекше көңіл бөлу керек. Сипаттаманы жіктеу дәрежесі дәрілік препараттың әзірлену сатысына байланысты: әзірлеудің бұрынғы сатыларында маңызды қауіптер бойынша жиынтықталған ақпаратқа кешірек сатылардағы жекеше жағдайлар сипаттамасы қамтылады, білімнің жинақталуына қарай, қауіптер туралы ақпарат аз жіктелген сипатта болады.

Толық сипатталған немесе жоққа шығарылған қауіптер кешірек клиникалық деректермен расталмаған уыттылық зерттеулерінің немесе бұрынғы клиникалық зерттеулердің жаңалығы, қысқаша баяндалған шолу түрінде қалады.

Осы бөлімге қатысты ақпарат сипаттама түрінде немесе кестелер түрінде беріледі.

43. Қорытындыда есепті кезеңде атқарылған және қауіпсіздігі туралы алдыңғы есепте берілген бағаға әсер еткен зерттелетін препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты қолда бар білімдерге енгізілген барлық өзгерістердің қысқаша сипаттамасы мазмұндалады. Қорытынды зерттелетін препаратты клиникалық әзірлеу

бағдарламасында анықталған қауіпсіздік бейінінің жаңа қырларын тиісінше көріністеу мақсатында қабылданған немесе жоспарланатын әрекеттердің көрсетілуін қамтиды.

44. РОБ мына қосымшалардан құралады:

1) зерттеуші брошюрасы;

2) уәкілетті орган тарапынан түскен маңызды сұраулардың жинақтық кестесі;

3) жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулердің орындалу статусы;

4) демографиялық деректер бойынша жинақтық кестелер;

5) есепті кезеңде анықталған күрделі жағымсыз реакциялар бойынша құрастырылған тізімдер;

6) анықталған күрделі жағымсыз реакциялар туралы жинақтық кесте деректері;

7) ғылыми абстрактілер (егер қолданылса).

РОБ мына қосымшалардан құрылады:

1) барлық күрделі жағымсыз реакциялар бойынша жинақтық кесте деректері;

2) есептік кезең ішінде клиникалық зерттеулерден шығарылған клиникалық зерттеулер субъектілерінің тізімі;

3) I фаза клиникалық зерттеулер хаттамаларының елеулі өзгерістері;

4) өндіріс үдерісінің елеулі өзгерістері;

5) алдағы жылғы зерттеулердің жалпы жоспарының сипаттамасы.

Клиникалық зерттеулер деректерінің тізбелері бойынша кестелердің және кесте тақырыптарының мысалдары

1-кесте. Жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулер статусы.

Жалғастырылған клиникалық зерттеулерге шолу [Зерттелетін препарат]

Клиникалық зерттеудің сәйкестендіру нөмірі	Фаза	ел	Зерттеудің атауы	Зерттеу дизайны	Дозалау режимі	Зерттелетін қауым	БПАҚ†	Жоспарланатын қосылыс	Зерттеу субъектілеріне әсер

† БПАҚ – бірінші пациенттің алғашқы қаралуы

‡ Қолданылған рандомизация сызбасы және [күнгі] жағдай бойынша зерттеу субъектілерінің жалпы санының негізінде

Есепті кезеңде аяқталған зерттеулерге шолу [Зерттелетін препарат]

Клиникалық зерттеудің сәйкестендіру нөмірі	Фаза	еел	Зерттеудің атауы	Зерттеу дизайны	Дозалау режимі	Зерттелетін қауым	Емдеу топтары (Е/Ә) бойынша субъектілерге (пациенттерге) әсері

2-кесте. Зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау – жинақтық әсерін бағалау.

Аяқталған клиникалық зерттеулердің нақтылы деректері мен жалғастырылған клиникалық зерттеулердегі рандомизация әдісі бойынша бағалау негізінде зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау

Емдеу	Субъектілер саны
Дәрілік препарат	
Салыстыру препараты	
Плацебо	

3-кесте. Аяқталған клиникалық зерттеулер деректерінің негізінде жынысы мен жасы бойынша зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау*

	Субъектілер саны		
Жас тобы	Ерлер	Әйелдер	Барлығы

* Аяқталған клиникалық зерттеулердің [күнгі] жағдай бойынша деректері

4-кесте. Аяқталған клиникалық зерттеулер деректері негізінде нәсілдік тегі бойынша зерттелген препарат әсеріне ұшыраған субъектілердің жалпы санын бағалау

Нәсіл	Зерттеу субъектілерінің саны
Азиаттық	
Африкандық	
Еуропалық	
Өзге	
Белгісіз	
Барлығы	

* Аяқталған клиникалық зерттеулердің [күнгі] жағдай бойынша деректері

5-кесте. Күрделі жағымсыз реакциялар туралы топтастырылған деректердің кіші тақырып мысалдары - CHP

Күрделі жағымсыз реакциялардың құрылымдық тізімі

ИН* клиникалық зерттеулердің	ИН* зерттеу субъектілерінің † CHP†/ ИН* туралы хабарламалары	Елі Жасы Жынысы	CHP сипаттамасы	Аяқталуы	Реакция басталуының күні ‡ Қабылдаудыбастағаннан реакция басталғанға дейінгі кезең ‡	Күдікті дәрілік/ зерттелетін препарат	Тәуліктік доза Енгізу тәсілі Дәрілік түрі	Емнің басталған және аяқталған күні Емнің ұзақтығы	Түсіндірме

*CH – сәйкестендіру нөмірі

† Зерттеу/орталық/пациент

‡ CHP туралы бастапқы мәлімдеулерге ғана арналған

6-кесте. Күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша топтастырылған мысалдары – кумулятивтік кесте деректері

Күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша топтастырылған кесте – КЖҚ

Органдық-функционалдық класс	2009 жылдың 31 желтоқсанына дейінгі жай-күй бойынша жалпы мөлшері			
Дұрыс термин	[Зерттелетін препарат]	Жасырылған препарат	Салыстыру препараты	Плацебо
Зерттеу	18	4	7	2
Аланинаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы	9	2	4	1
Аспартатаминотрансфераза белсенділігі жоғарылауы	9	2	3	1
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	2	2	4	7
Синкопальді жай-күй	2	2	4	7

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартына
2-қосымша

Клиникалық зерттеулер туралы есептің құрылымы мен мәні

1. Клиникалық зерттеулер туралы есептің бұл құрылымы жалпы біріктірілген болып табылады. Ол емделушілерге (дені сау еріктілерде) жүргізілген кез келген емдік, профилактикалық немесе диагностикалық дәрінің зерттеулерін сипаттау үшін жарамды . Есеп құрылымында деректердің нәтижелерінің көрінісі және талдауын негізгі мәтін ішінде кесте және суреттері бар біртұтас есеп түрінде клиникалық және статистикалық сипаттамасының интеграцияланған көрінісімен береді. Бұндай есеп қосымшасына мыналар кіреді: хаттама, жеке тіркеу карта үлгілері, зерттеулерге байланысты ақпарат, зерттелетін препарат/эксперименталдық препаратқа қатысты ақпарат, бұған салыстыру препараты, техникалық статистикалық құжаттама, тиісті жарияланымдар, емделушілердің деректерінің тізімдері қоса алынады және қорытынды, аралық есептер, компьютер деректері негізіндегі талдаулар және тұжырымдар және т.б. Қосымша негізінен қауіпсіздігі мен тиімділігінің зерттеулеріне байланысты болуына қарамастан, есеп құрудың негізгі принциптерін және оның құрылымын зерттеудің әр түрі бойынша есеп дайындауға пайдалануға болады (мысалы, клинико-фармакологиялық зерттеулерге). Бұндай зерттеулердің спецификасы мен елеулілігіне қарай егжей-тегжейлілігі азырақ есеп жасау мүмкіндігі бар.

2. Бұл қосымша демеушіге есеп жасауға көмек беруге арналған, бұл бұдан әрі қарайғы қарастыру мен баға беру үшін толық, екіұштылығы жоқ, жақсы тұжырымдалған және қарапайым болып табылады. Есептің қалай жүргізілгеніне ешбір екіұшты ой болмас үшін, есепте зерттеу дизайнының критикалық ерекшеліктері қалай

таңдалғаны жөнінде анық түсіндірме болуы тиіс, және зерттеу жүргізудің жоспары, әдісі және барысы туралы жеткілікті ақпарат болуы тиіс. Сондай-ақ есеп пен оның қосымшасында емделушілерге қатысты жеке жеткілікті деректер болуы тиіс, оның ішінде демографиялық және бастапқы деректер, және сипатталған аналитикалық әдістердің ұсақ-түйектері болуы тиіс, өйткені критикалық-статистикалық талдауды қайта жаңғырту мүмкіндігіне жол беру үшін егер уәкілетті органдар есепке сараптама жасаса бұны қажет деп біледі. Бұдан басқа ерекше маңызды нәрсе ол – барлық талдаулар, кестелер және цифрлар, мәтіндегі немесе кестенің бір бөлігі ретінде болсын, сол кестедегі емделушілердің тобының анық сәйкестігі болуы тиіс.

Бақыланбайтын зерттеулер үшін немесе басқа да тиімділігін бағалауға арналмаған зерттеулер үшін рәсімді қарастыратын уәкілетті органдарға байланысты қысқартылған есептер жарамды болуы мүмкін. Қауіпсіздігі бақыланатын зерттеулер бойынша есеп әрқашан толық көлемде жасалуы тиіс. Қысқартылған есепте жалпы біріктірілген деректер пайдаланылады, немесе тиімділігін анықтауға арналмаған, тиімсіз немесе жарамсыз тесттердің тараулары, жекелеген тараулары алып тасталған есеп болып табылады. Бұндай жағдай препараттың қолдану көрсетілімін зерттеуге арналған бақыланатын зерттеулерге жарамды, бұл тіркеуге өтінім берумен анық байланыссыз, сондай-ақ мезгілінен бұрын тоқтатылған зертеулерге байланысты емес. Дегенмен, бұл жағдайларда да қауіпсіздіктің аспектілерінің толық сипаттамасы болуы тиіс. Егер қысқартылған есеп берілсе, онда зерттеудің жоспары және нәтижелері туралы жеткілікті ақпарат болуы тиіс, бұл уәкілетті органдардың толық есеп қажеттігін анықтауы үшін керек. Егер қандай есеп қажет екені туралы сұрақ туындаса, алдын ала уәкілетті органдардан кеңес алу керек.

Зерттеу жүргізілуінің толық сипатына қарай хаттаманың жұмыс нұсқасында оның сипатталуының қайталануына рұқсат беріледі. Алайда бірқатар жағдайларда зерттеу әдістемесін бөлек тарау түрінде қысқалау беруге болады. Зерттеудің жоспарын және жүргізу барысын сипаттайтын әрбір тарауда хаттамада жеткілікті сипатталмаған зерттеу ерекшеліктерін көрсету ерекше маңызды, және жүргізілген зерттеулердің хаттамадан қандай түрде айырмасы болғанын анықтау керек, хаттамада жоспарланғаннан бұл ауытқуларды негіздеу үшін пайдаланылатын статистикалық әдістер мен талдауларды талқылау керек.

Әрбір зерттеудің толық интеграциялы есебінде жағымсыз әсерлерінің немесе зертханалық зерттеулерінің аномальді деректері жеке дара барынша толық жазылуы керек, бірақ олар әдетте кез келген түрде тіркеу деректерін бергенде барлық қолда бар деректердің қауіпсіздігін жалпы талдау аясында қарастыруы тиіс.

Есепте зерттелетін популяцияның демографиялық және басқа да потенциалды елеулі болжамды сипаттамасы болуы тиіс, ал егер зерттеу жеткілікті түрдегі ірі масшабта болса, қосалқы топтың демографиялық (мысалы, жасы, жынысы, нәсілі, салмағы) және басқа да (мысалы, бүйрек немесе бауыр функциясы) көрсеткіштері

берілуі тиіс, осылай тиімділігі мен қауіпсіздігінің болжамды айырмасын анықтай алады . Алайда көбіне емделушілердің қосалқы тобының реакциясы жалпы статистикалық талдауда пайдаланылатын деректердің іріленген базасы аясында қарастырылуы тиіс.

Есеп аясында сұралатын дерек тізбесі ретінде (әдетте қосымша түрінде) – олардың ішінде статистикалық талдаудың негізгі (критикалық) түрін растау үшін қажетті деп түсінеді. Есептің бөлігі болып табылатын деректер тізімі есептің сараптамалық бағалауын жүргізетін рецензент пайдалануы үшін ыңғайлы болуы тиіс. Осылайша ақпарат көлемін шектеу үшін бір тізімге айнымалыларды мүмкін болғанша көбірек қосу дұрыстығына қарамастан, бұл берілетін деректердің анықтығын (түсініктілігін) төмендетуге алып келмеуі тиіс. Деректердің шамадан тыс көптігінен сөз немесе жақсы түсінікті (жалпы қабылданған кәсіби) қысқартулар орнына символдарды аса көп пайдалануға жол беруге немесе масштабта қабылдау үшін өте төмен бейнелеулер болуына және т.б. алып келуге болмайды. Бұндай жағдайларда деректердің бірнеше тізімін жасаған дұрыс.

Деректер есепте егжей-тегжейліліктің әртүрлі деңгейінде берілуі тиіс:

маңызды сәттердің иллюстрациясы үшін мәтінде осы зерттеуге арналған маңыздырақ демографиялық көрсеткіштерді, қауіпсіздігі мен тиімділігі көрсеткіштерін бейнелейтін сандық деректер және жалпы сипаттағы кестелер орналастырылуы мүмкін;

демографиялық көрсеткіштердің, қауіпсіздігі мен тиімділігінің көрсеткіштерінің басқа да барлық жиынтық көрсеткіштері, кестелер мен тізбелері;

жеке дара қосалқы топтар бойынша емделушілердің жеке деректері тізбе деректері түрінде беріледі;

емделушілердің барлық жеке деректері.

Деректердің кез келген кестесінде, графигі немесе тізбесінде есептік немесе туынды көрсеткіштері, егер олар пайдаланылса, бір мәнде және анық сәйкестендірілген болуы тиіс. Бұл арада дерек мәндері қалай есептелгені немесе алынғаны және қандай негізгі болжамдар жасалғаны анық түсіндірмемен берілуі тиіс.

Төменде келтірілген нұсқаулар барынша егжей-тегжейлі болып табылады және өтінім берушіге ақпараттың ең жоғары көлемі туралы ескертуге арналған, бұлар берілгеннен кейін қосымша деректер сұрауды барынша азайтуға болатын етіп есепте келтірілуі тиіс. Дегенмен әрбір жеке жағдайда деректерді беруге және (немесе) талдауға талап ету нақты жағдайға байланысты болуы мүмкін, уақыт өте келе өзгеруі мүмкін, зерттелетін препараттардың класына қарай айырмасы болуы мүмкін, әртүрлі аймақта әркалай болуы мүмкін, және бұның бәрі аталған құжатта жалпы мазмұнда сипатталмауы мүмкін. Сондықтан есеп дайындағанда нақты клиникалық нұсқау пайдалану керек және мүмкін болғанда уәкілетті органдар берген деректер мен талдауларды талқылау керек. Кейбір уәкілетті органдардан толық кеңес және статистикалық әдістеме бойынша нұсқау алуға болады.

Әрбір есепте төменде келтірілген барлық тараулар қарастырылуы тиіс (олар мүлде орынсыз болған жағдайларды қоспағанда), егер қандай да бір нақты зерттеуге баламалы тәртіп дәйекті болса, тараулардың белгілі бірізділігі және тараулар топтамасы өзгеруі мүмкін. Қосымшалардағы кейбір деректер жеке уәкілетті органдардың арнайы талаптарын бейнелейді, және тек тиісті жағдайларда ғана берілуі тиіс. Бұл арада тараулар нөмірленуін тиісті түрде ыңғайлау талап етілуі мүмкін.

Ірі масштабтағы зерттеулер жағдайында бұл қосымшаның ережелерінің кейбірі жарамсыз немесе орынсыз болуы мүмкін. Бұндай зерттеулер туралы жоспарлағанда және есеп құрғанда есептің тиісті форматын талқылау үшін уәкілетті органмен байланысу ұсынылады.

Бұл қосымшаның ережесін клиникалық зерттеулер жүргізуді тәртіптейтін және олар туралы нәтижелерді көрсететін басқа да құжаттармен үйлесімде пайдалану керек.

Титулдық бет

Түйіндеме (клиникалық зерттеудің қысқаша сипаттамасы)

Аталған клиникалық зерттеу бойынша есептің мазмұны

Қысқартулар тізбесі және терминдердің анықтамасы

Этика мәселелері

Зерттеушілер және зерттеудің әкімшілік құрылымы

Кіріспе

Зерттеу мақсаты мен міндеттері

Зерттеу жоспары

Зерттеудің жалпы дизайны және сипаттама-жоспары

Зерттеу дизайнын, оның ішінде бақылау топтарын таңдауды негіздеу

Зерттелетін популяцияны таңдау

Емдеу

Тиімділік және қауіпсіздік деректері

Деректердің сапасын бақылау (егер жүргізілсе, аудит сертификатын қоса)

Хаттамада қарастырылған статистикалық тәсілдер және таңдалым өлшемін анықтау

Зерттеу жүргізу немесе жоспарланған талдау барысындағы өзгерістер

Зерттеу субъектілері туралы ақпарат

Субъектілерді топ-топқа бөлу

Хаттамадан ауытқу

Тиімділікті бағалау

Талданатын деректердің топтары

Демографиялық және (немесе) басқа да бастапқы сипаттамалар

Емдік режимді сақтауды бағалау бойынша көрсеткіштер

Тиімділікті бағалау нәтижелері және пациенттердің жеке деректері бойынша кестелер

Қауіпсіздікті бағалау

Ықпал ету ұзақтығы

Жағымсыз құбылыстар

Өлім, басқа да елеулі жағымсыз құбылыстар, сонымен қатар елеулі жағымсыз реакциялар

Клиникалық-зертханалық көрсеткіштерді бағалау

Организмнің өмірлік маңызды функцияларының параметрлері, объективтік зерттеу деректері және қауіпсіздік мәселелеріне қатысты басқа тексеру ақпараты

Қауіпсіздік туралы қорытынды

Талқылау және жалпы қорытынды

Сілтемелер берілген, бірақ есеп мәтініне кіргізілмеген кестелер, суреттер, графиктер

Әдебиеттер тізімі

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
1-қосымша
Нысан

Түйіндеме (клиникалық зерттеудің қысқаша сипаттамасы)

<table>
<tr><td>Демеушінің (компанияның) атауы:
Дайын препараттың атауы:
Белсенді ингредиент атауы:</td><td>Дерекнама бөліміне қатысты зерттеудің жеке кестесі
Том:
Беті:</td><td>(Бұл орынды ұлттық уәкілетті орган ғана пайдаланады)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Зерттеудің атауы:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Зерттеушілер:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Клиникалық база (лар):</td></tr>
<tr><td>Жарияланым (сілтеме):</td><td colspan="2">Препаратты әзірлеу фазасы:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Зерттеу кезеңі (жыл): (жинақ бастау күні) (соңғы болған күні)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Мақсаты:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Методология:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Пациенттер саны (жоспарланған және талданған):</td></tr>
<tr><td colspan="3">Диагноз және қосуға арналған негізгі өлшемшарттар:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Зерттелетін препарат, дозасы және қолдану тәсілі, серия нөмірі:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ем ұзақтығы:</td></tr>
<tr><td>Демеушінің (компанияның) атауы:
Дайын препараттың атауы:
Белсенді ингредиент атауы:</td><td>Дерекнама бөліміне қатысты зерттеудің жеке кестесі
Том:
Беті:</td><td>(Бұл орынды ұлттық уәкілетті орган ғана пайдаланады)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Баға беру өлшемшарттары:
Тиімділігі:
Қауіпсіздігі:</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

Статистикалық әдістер:
ҚЫСҚАША ШОЛУ – ҚОРЫТЫНДЫ ТИІМДІЛІКТІ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ: ҚАУІПСІЗДІКТІ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ: ҚОРЫТЫНДЫ: Есептің күні:

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
2-қосымша
Нысан

Бас зерттеушінің немесе зерттеуші-үйлестірушінің қолдары

БАС ЗЕРТТЕУШІНІҢ НЕМЕСЕ
ЗЕРТТЕУШІ-КООРДИНАТОРДЫҢ
НЕМЕСЕ ДЕМЕУШІ ТАРАПЫНАН ЖАУАПТЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ МАМАННЫҢ ҚОЛЫ (ҚОЛДАРЫ)

_____
ЗЕРТТЕУДІҢ АТАУЫ: ……
ЗЕРТТЕУДІ ОРЫНДАУШЫ (ЛАР): ……

Мен осы есепті оқыдым, және бұл зерттеу жайындағы менің біліміме сүйене отырып, бұнда зерттеудің рәсімдерін жүргізу және зерттеу нәтижелері дұрыс берілген деп растаймын.

ЗЕРТТЕУШІ: _____ ҚОЛЫ (ДАРЫ)_____
НЕМЕСЕ ДЕМЕУШІНІҢ
ЖАУАПТЫ МЕДИЦИНА
МАМАНЫ
ЕСЕП ИЕСІ: _____ _____
_____
КҮНІ: _____

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
3-қосымша
Нысан

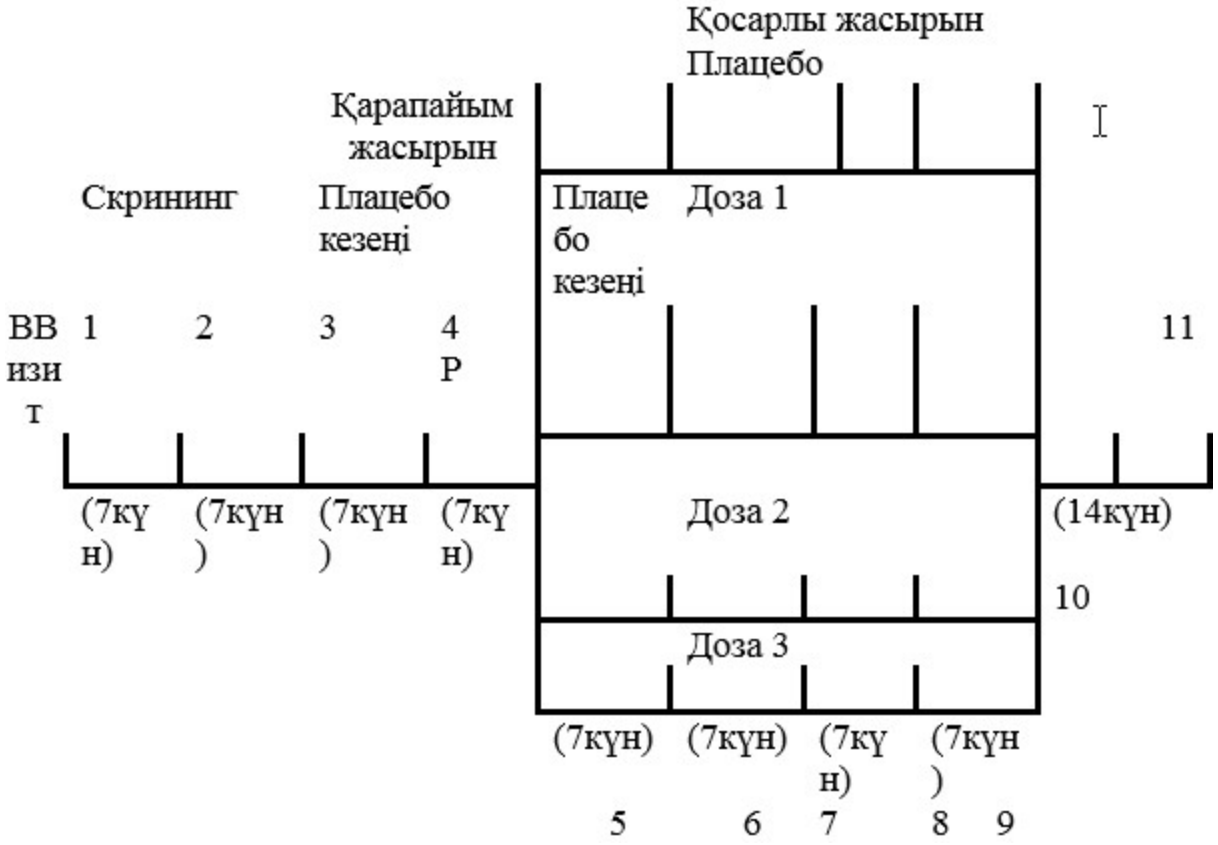
Клиникалық зерттеу жоспары және бағалау кестесі

Апта	-2(-3)		0	3	6	9	12
Визит	1		2	3	4	5	6

Физикалық жүктememен тест 24 сағ Медициналық тарихы Физикальді тексеру ЭКГ Зертханалық зерттеу Жағымсыз құбылыстар 1 – 1визиттен кейінгі 14-20 күн 2 – 1-7 күн - физикалық жүктememен тесттің бірінші күнінен кейін	X X X X	X[1]	X[2] X	X X	X X	X X	X X X X X

Тиісті клиникалық практика (GCP) стандартының Клиникалық зерттеу туралы есептердің құрылымы және мазмұнына 4-қосымша Нысан

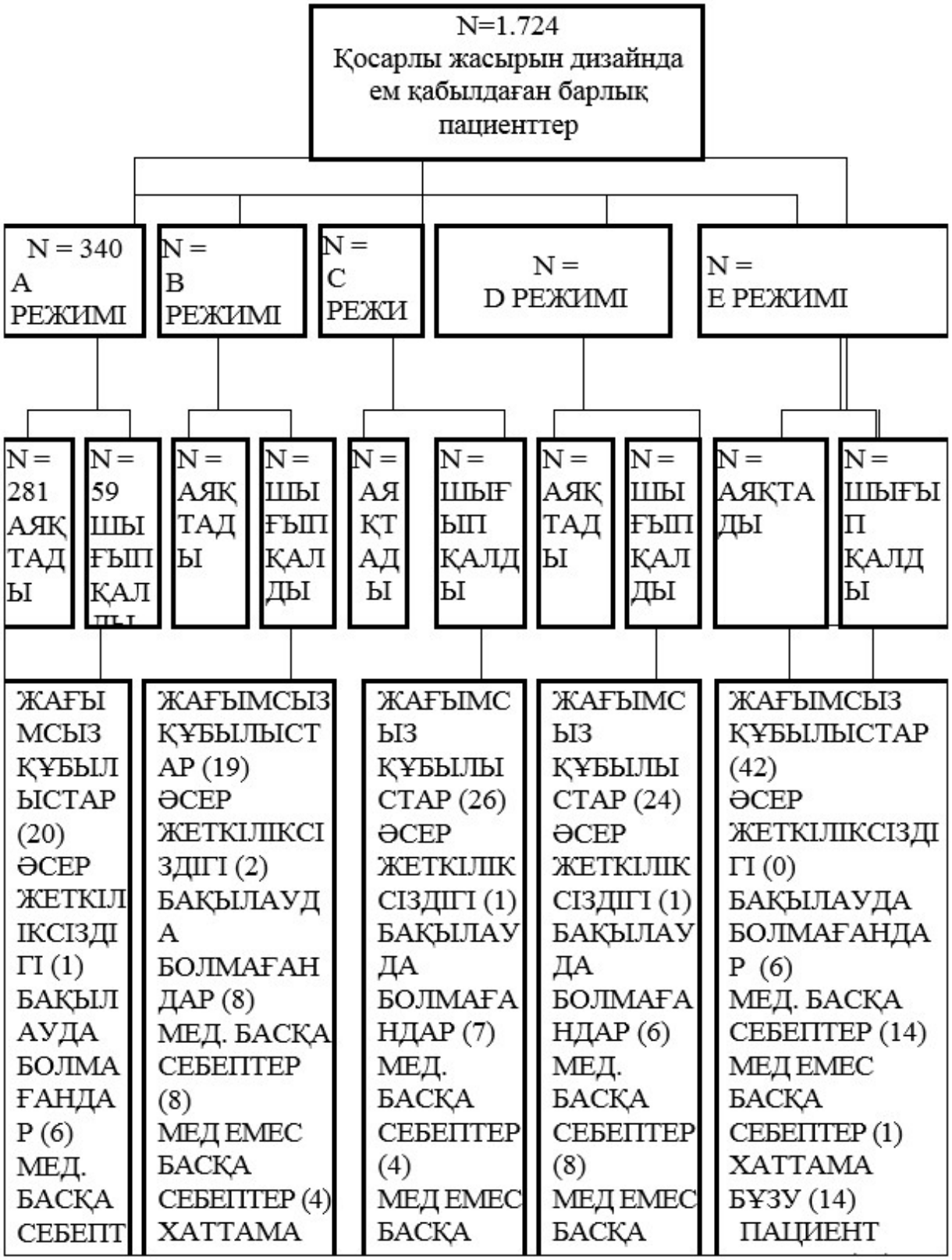
Клиникалық зерттеу дизайны және оны бағалау графигі



Бағасы	Скрининг	Кіріспе	Бастапқы		Емдеу			Бақылау		
Апта	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Ақпараттық келісім	X									
Сыртартқы	X									
Физик.зерттеу	X									X
Тиімділігі:										
Бірінш. айн	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Екінш. айн.	X	X	X	X		X			X	X
Қауіпсіздігі:										
Жағсыз құб-р.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Зертхан. тесттер	X	X	X			X		X	X	
Дене салмағы	X		X						X	X

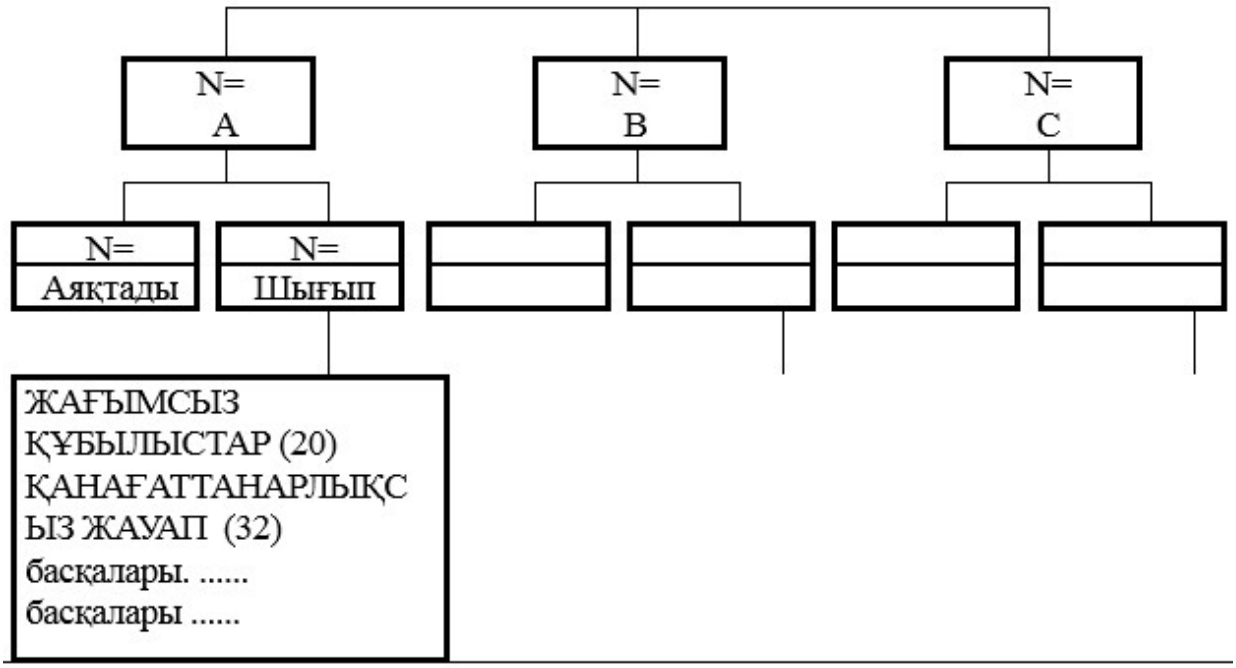
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
5-қосымша
Нысан

Пациенттерді бөлу



N=1,361
ЗЕРТТЕУДІ АЯҚТАҒАН ПАЦИЕНТТЕР
N=2670 СКРИНИНГТЕЛГЕН ПАЦИЕНТТЕР
N=1732 РАНДОМИЗАЦИЯЛАНҒАН
N=938 ШЫҒЫП ҚАЛДЫ, СКРИНИГТЕ

ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ШЫҒУ СЕБЕБІ
N=1724 ҚОСАРЛЫ ЖАСЫРЫН ДИЗАЙНДА
ЕМ АЛҒАН ПАЦИЕНТТЕР
N=8
ЕШБІР ЕМ
АЛМАҒАНДАР, СЕБЕБІ:
_____ (2)
_____ (4)
_____ (2)



Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
6-қосымша
Нысан

Препаратты қабылдауды мерзіміне дейін тоқтатқан пациенттер тізімі

ЗЕРТТЕУ №
(Жинақ деректерін сәйкестендіру)
ЗЕРТТЕУДЕН МЕРЗІМІНЕ ДЕЙІН ШЫҚҚАН ПАЦИЕНТТЕР ТІЗІМІ

Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат								Жағымсыз реакция*

								Препараттың тиімсіздігі
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Салыстыру препараты								
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Соңғы визит	Ұзақтығы	Доза	Қатарлас ем	Тоқтату себебі
Плацебо								

*Қабылдауды тоқтатудың себебі болған спецификалық реакция

(Басқа орталықтар үшін қайталау)

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
7-қосымша
Нысан

Тиімділік талдауынан шығарылған пациенттер және бақылаулар тізімі

ЗЕРТТЕУ №

(Жинақ деректерін сәйкестендіру)

ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТЕР ЖӘНЕ БАҚЫЛАУЛАР ТІЗІМІ

Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат					
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Салыстыру препараты					
Ем	Пациент №	Жынысы	Жасы	Бақылаудан шығарылған	Тоқтатылу себебі
Плацебо					

(Басқа орталықтар үшін қайталау)

Анықтама кестелер

Қысқаша біріктіру:

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы

есептердің құрылымы және
мазмұнына
8-қосымша
Нысан

Тиімділік талдауынан шығарылған пациенттер және бақылаулар саны

ЗЕРТТЕУ №
(Жинақ деректерін сәйкестендіру)
ТИІМДІЛІК ТАЛДАУЫНАН
ШЫҒАРЫЛҒАН ПАЦИЕНТЕР
САНЫ
Зерттелетін препарат/эксперименталдық препарат N =
Апта

Себеп	1	2	4	8
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Қорытындысы	_____	_____	_____	_____

Осыған ұқсас кестелер емнің басқа топтары үшін дайындалуы тиіс.

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартының
Клиникалық зерттеу туралы
есептердің құрылымы және
мазмұнына
9-қосымша

Статистикалық аспектілері мен тәсілдері

1. Қосымшада әрбір алғашқы айнымалы тиімділік бойынша орындалған статистикалық талдау туралы егжей-тегжейлі ақпарат берілуі тиіс.

Есеп деректерінде ең болмаса төмендегі ақпарат болуы тиіс:

1) талдау негізіндегі статистикалық модель дәл және толық сипатталуы тиіс, егер қажет болса сілтемелер пайдаланылады;

2) тексерілетін клиникалық болжам тұжырымы дәл статистикалық терминдермен берілген, мысалы, нөл және баламалы гипотеза түрінде;

3) тиімділігін бағалау үшін сенімді аралықтарды есептеу және тағы басқа қолданылатын статистикалық әдістер. Қажет болған жағдайда әдебиеттер тізімі берілуі мүмкін;

4) статистикалық әдістер негізіндегі жіберілген осалдықтар. Деректердің негізгі болжаммен қанағаттандыратыны қаншалықты статистикалық негізді екенін көрсету керек, әсіресе егер жасалған қорытындының негізін растау керек болса. Егер статистикалық талдаудың үлкен бөлігін демеуші орындаса, зерттеу деректері алынғанға дейін талдаудың қандай түрі жоспарланғанын көрсету керек, және егер ондай болмаса, қорытындыны бағалау үшін негіз ретінде пайдаланылған нақты талдауды таңдауда жүйелік қателесуді қалай болдырмағанды көрсету керек. Әсіресе бұл кез келген қосалқы топ талдауы жағдайында маңызды, өйткені егер бұндай талдаулар алдын ала жоспарланбаса олар әдетте түпкілікті қорытындыға қажетті талапқа сай негізді қамтамасыз етпейді.

Егер деректердің қайта жасалуы орындалған жағдайда, түрленген деректерге негізделген ем тиімділігінің бағасының интерпретациясымен қатар деректердің түрленуінің түрін таңдауға негізделген деп қарау керек.

Статистикалық рәсімнің және статистикалық қорытындының нақтылығын таңдау дұрыстығын талқылау уәкілетті органның сарапшысына есептің статистикалық бөлігіне баға беру бойынша тексеру үшін деректер талдауын қайта жүргізу талап етілетіндігі туралы шешім қабылдауға көмектеседі.

5) өлшемшарт негізі болып табылатын тесттік статистика, нөлдік гипотеза бойынша тесттік статистиканың таңдап бөлу, тесттік статистиканың мәні, мәнділік деңгейі (p-мәні), және аралық қорытынды деректер уәкілетті орган сарапшысы есептің статистикалық бөлігін бағалау бойынша талдау нәтижелерін жылдам және сапалы тексере алуға мүмкіндік берілетін форматта болуы тиіс. Елеулілік өлшемшарттарының мәні (p-мәні) – қандай мәні екені –талдау үшін бір жақты немесе екі жақты таңдалғаны көрсетілуі тиіс. Бұл арада бір жақты өлшемшартты пайдалану үшін негіз көрсетілуі тиіс. Мысалы, екі жақты t- өлшемшарты пайдаланылған есепте t-статистика мәні берілуі тиіс, онымен байланысты бос дәреже, p-мәні, екі салыстырылатын таңдаудың әрқайсысының өлшемі, ортаңғысының мәні және таңдаудың әрқайсысының дисперсиясы және жалпы дисперсияның жиынтық бағасы. Дисперсиялық талдау техникасы пайдаланылған мультиорталықтық зерттеу бойынша есепте ең кемі орталық, ем, олардың өзара әрекеттесулері, қалдық қате және жалпы қорытынды үшін көрсеткіші бар дисперсиялы талдаудың кестесі келтірілуі тиіс. Есептегі айқаспалы дизайнда бірізділік бойынша статистикаға –бірізділіктегі емделушілерге, әр кезең басындағы бастапқы деректерге, шаю кезеңіне және оның ұзақтығына, әр кезең бойына емделушілердің кетуіне, ем түрінің және кезеңінің өзара байланысына, қалдық қатесіне және жалпы қорытындысына қатысты ақпарат болуы тиіс. Жалпы қорытындысымен бірге әрбір нұсқа көзі үшін кестенің бос дәрежесі, квадраттар қосындысы, орташа квадраттық ауытқу, тиісті F- өлшемшарты, p-мәні және орташа квадраттық ауытқудың математикалық күтілуі болуы тиіс.

Аралық қорытынды деректер демографиялық деректерді, сондай-ақ ем түріне қарай әрбір біріктірілім жағдайында орташаланған немесе басқа тәсілмен біріктірілген жауап реакциялары туралы деректерді (немесе басқа есептілік сипаттамаларын, бірізділік сияқты) бақылаудың әр кезеңінде бейнелеуі тиіс.

2. Статистиканы бағалайтын уәкілетті орган сарапшыларының талаптары бойынша берілетін формат және техникалық деректер. Әрбір бақыланатын клиникалық зерттеулер есебінде тұжырымды негіздеуге және негізгі қорытындыларды жасауға арналған статистикалық талдау және кестелер үшін демеуші қосатын (таңдалған) емделушілердің тиісті ерекшеліктері туралы деректер тізімі (кестелер) болуы тиіс. Бұл деректер тізімі уәкілетті орган есептің статистикалық бөлігіне баға беруі үшін керек. Сондай-ақ бұл деректер тізімін Демеуші компьютерлік есептеуге ыңғайлы түрде емделушілер бойынша беруді сұрауы мүмкін.

Тиісті клиникалық практика
(GCP) стандартына
3-қосымша

Клиникалық зерттеулердің тарауларына қатысты елеулі түзетулер тізбесі

1. Клиникалық зерттеу хаттамасының тарауларына өзгертулер енгізген жағдайда демеуші түзетуді елеулі деп қарастыру үшін зерттелетін пациентке төнетін қауіп пен күтілетін пайдаға, сонымен қатар зерттеудің ғылыми құндылығына қатысты түзетулердің маңыздылығына баға береді.

2. Клиникалық зерттеу тарауларына қатысты түзетулер төмендегілерге ықпал етсе елеулі деп есептеледі:

1) пациенттің қауіпсіздігі немесе физикалық және психикалық мінез-құлқы;

2) зерттеудің ғылыми құндылығы.

3. Клиникалық зерттеу тарауларының елеулі түзетулері келесі өзгерістер болып табылуы мүмкін1

4. Зерттеу (сынақ) хаттамасындағы өзгерістер:

1) зерттеу мақсаты;

2) зерттеу дизайны;

3) хабарланған келісім;

4) субъектілерді/пациенттерді сұрыптау рәсімі;

5) тиімділік көрсеткіштері;

6) биологиялық үлгілерді жинау сызбасы;

7) тестілерді немесе көрсеткіштерді қосу немесе алып тастау;

8) субъектілердің/пациенттердің саны;

9) субъектілердің/пациенттердің жас диапазоны;

10) қосу өлшемшарттары;

11) қоспау өлшемшарттары;

12) қауіпсіздік мониторингі;

13) зерттелетін препаратты қолдану ұзақтығы;

14) зерттелетін препарат дозалануының өзгерісі;

15) салыстыру препаратының өзгерісі;

16) статистикалық анализ.

5. Клиникалық зерттеуді ұйымдастыруға байланысты өзгерістер:

1) жауапты зерттеушіні алмастыру немесе жаңа жауапты зерттеушілерді шақыру;

2) зерттеуші-координаторды алмастыру;

3) зерттеу орталығын (медициналық ұйымды) немесе қосымша зерттеу орталықтарын (медициналық ұйымдарды) қосу;

4) демеушіні немесе демеушінің ресми өкілін алмастыру;

5) зерттеу шеңберіндегі маңызды тапсырмаларды орындауға жауапты келісімшарт бойынша зерттеу ұйымын алмастыру;

6) зерттеуді аяқтау шарттарының өзгеруі.

6.Зерттелетін препаратпен байланысты өзгерістер:

1) бастапқы қаптама материалы;

2) әсер етуші заттың өндірушісі;

3) әсер етуші заттың өндірістік процесі;

4) әсер етуші заттың спецификациялары;

5) зерттелетін препарат өндірісі;

6) зерттелетін препарат спецификациялары;

7) қосымша заттардың дәрілік препараттың әсеріне ықпал етуге қабілетті жағдайдағы спецификациялары;

8) алғашқы ашудан және (немесе) сұйылтудан кейінгі кезеңді қоса сақтау мерзімі;

9) құрымының елеулі өзгерістері;

10) сақтау шарттары;

11) белсенді субстанцияны зерттеу әдістемесі;

12) зерттелетін препаратты зерттеу әдістемесі;

13) фармакопеялық емес қосымша заттарды зерттеу әдістемесі.

7. Клиникаға дейінгі зерттеу деректерімен байланысты және пайда/қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін өзгерістер. Ағымдағы клиникалық зерттеулерге қатысты және пайда/қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін жағдайлардағы клиникаға дейінгі фармакологиялық және токсикологиялық зерттеу деректерінің түзетулері. Мыналарға қатысты:

1) жаңа фармакологиялық зерттеу нәтижелері;

2) бұрыннан бар фармакологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;

3) жаңа токсикологиялық зерттеу нәтижелері;

4) бұрыннан бар токсикологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;

5) дәрілермен өзара әрекеттесудің жаңа зерттеулерін салыстыру.

8. Клиникалық зерттеу деректеріне байланысты және пайда-қауіп өзгерістер. Клиникалық зерттеудегі, сонымен қатар препаратты адамда қолданудың тәжірибесін сипаттайтын ағымдағы зерттеулер үшін маңызды болып табылатын және пайда-қауіп арақатынасын бағалаудың өзгерісімен қатар жүретін деректердің түзетулері. Мыналарға қатысты:

1) клиникалық зерттеумен немесе дәрілік препаратты адамда қолданудың тәжірибесімен байланысты қауіпсіздік;

2) жаңа клиникалық фармакологиялық зерттеу нәтижелері;

3) бұрыннан бар фармакологиялық зерттеулердің жаңа интерпретациясы;

4) жаңа клиникалық зерттеу нәтижелері;

5) бұрыннан бар клиникалывқ зерттеулердің жаңа интерпретациясы;

6) зерттелетін препаратты адамда қолданудың тәжірибесі бойынша жаңа деректер;

7) зерттелетін препаратты адамда қолданудың тәжірибесі бойынша қолда бар деректердің жаңа интерпретациясы.

9. уәкілетті органдардың клиникалық зерттеу тарауларына қатысты түзетулерін қарау тәртібі Қазақстан Республикасының талаптарымен анықталады.

---

[1] Клиникалық зерттеу талаптарына енгізілетін басқа да өзгерістер елеусіз болып табылады

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15
бұйрығына 3-қосымша

Тиісті өндірістік практика стандарты (GMP)

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Мемлекеттің фармацевтика өнеркәсібі дәрілік заттарды дайындау, өндіру және бақылау кезінде сапаны басқарудың жоғары стандарттарын қолдайды. Мемлекеттік тіркеу жүйесі барлық дәрілік заттардың қазіргі заманғы қауіпсіздік, сапа және тиімділік талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін олардың уәкілетті органмен бағалануына кепілдік береді. Өндірісті лицензиялау жүйесі қолдануға рұқсат етілген барлық өнімді тиісті рұқсаты (лицензиясы) бар өндірушілер ғана өндіретініне және сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарын пайдалана отырып, уәкілетті органдар тұрақты түрде инспекция жүргізуге кепілдік береді.

Осы Стандартқа сәйкес дәрілік заттарды өндіруге рұқсаттар (лицензиялар) алу кезінде ескеріледі және оған дәрілік заттарды өндірушілерді инспекциялау негізделеді.

Осы Стандарт 3 бөліктен және бірқатар қосымшалардан тұрады. I бөлім дәрілік препараттарды өндіруде қолданылатын қағидаттардан тұрады. II бөлім бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын активті фармацевтикалық субстанцияларды өндіру кезінде қолданылатын қағидаттарды қамтиды. III бөлім Дәрілік заттарды тиісті өндіру стандартына байланысты уәкілетті органдардың талаптары түсіндірілетін бөлімдерден тұрады.

Осы Стандарттың 1-бөлімінің 1-тарауында дәрілік препараттарды өндіру кезінде жалпы сапаны басқарудың іргелі тұжырымдамасы сипатталған. Келесі тараулардың әрқайсысында осы тараудың шеңберіндегі Сапа менеджментінің мақсаттарын сипаттайтын қағидат және өндірушілер осы қағидатты іске асыру кезінде ескерілуі тиіс негізгі мәселелерді түсінуі үшін жеткілікті түсіндірулер бар.

Стандартта бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын активті фармацевтикалық субстанцияларға қатысты тиісті өндірістің қағидаттары туралы ақпарат жазылады. II бөлім белсенді фармацевтикалық субстанцияларға арналған ICH Q7A құжаты ретінде әзірленген ICH нұсқаулығы негізінде жасалды. Бұл бөлік медициналық қолдануға арналған дәрі-дәрмектерге де, ветеринарлық дәрі-дәрмектерге де қолданылады.

Осы Стандарттың I, II бөліктерінде баяндалған негізгі мазмұнға толықтыру жекелеген қызмет түрлеріне қатысты нақтылауды қамтамасыз ететін бірқатар қосымшаларды қамтиды. Кейбір өндірістік процестер үшін әртүрлі қосымшалар бір мезгілде қолданылатын болады (мысалы, стерильді дәрілік заттар өндірісін және радиофармацевтикалық дәрілік заттар және (немесе) биологиялық дәрілік заттар өндірісін регламенттейтін қосымшалар).

III бөлімде егжей-тегжейлі нұсқаулық болып табылмайтын Тиісті өндірістік стандартымен байланысты бөлімдер бар. III бөлімнің мақсаты-реттеуші органдардың талаптарын түсіндіру, оны ең үздік қазіргі заманғы әдістерге қатысты ақпарат көзі ретінде қарау. Әр бөлімде оның қолданылуына қатысты мәліметтер сипатталған. Стандарттың негізгі бөліктерінің қосымшаларынан кейін осы Стандартта қолданылатын терминдер сөздігі келтірілген.

Осы Стандарт өндірісте жұмыс істейтін персоналдың еңбегін қорғауға қолданылмайды. Бұл мәселелер жоғары активті, биологиялық және радиоактивті сияқты дәрілік заттарды өндіруде маңызды болуы мүмкін.

Осы Стандартта өндіріске берілген лицензияны ұстаушы өнімді өндіру, бақылау және дайындау бойынша барлық іс-шараларға өнімнің қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасына қатысты тіркеу деректерінің талаптары жүйесі қамтылған.

Көптеген жылдар бойы дәрілік заттарды өндіру Тиісті өндірістік стандарттың нұсқауларына сәйкес жүзеге асырылады және CEN/ISO стандарттарымен реттелмейді.

Осы Стандартта CEN/ISO стандарттары ескерілді, бірақ бұл стандарттардың терминологиясы қолданылмады.

Осы Стандартта өзгеше қолайлы әдістер болуы мүмкін, олардың көмегімен сапаны басқару қағидаттарын сақтауға болады. Стандарт валидациядан өткен және осы стандартпен белгіленген кем дегенде баламалы сапаны басқару деңгейін қамтамасыз ететін қандай да бір жаңа тұжырымдамалардың немесе жаңа технологиялардың дамуын шектеуге бағытталмаған. Осы Стандарт сапа саласындағы практиканы үздіксіз жетілдіруді көрсету мақсатында тұрақты негізде қайта қаралатын болады.

I-бөлім. Негізгі талаптар

2-тарау. Фармацевтикалық сапа жүйесі

1-параграф. Қағидаты

2. Өндіруші дәрілік заттарды олардың өз мақсатына, тіркеу дерекнамасының және (немесе) клиникалық зерттеу хаттамасының талаптарына сәйкестігі кепілдік болатын және дәрілік заттардың қауіпсіздігі, сапасы мен тиімділігіне байланысты пациенттер үшін қаупті төмендететін сипатта өндірілуі тиіс. Осы талаптарды орындау жауапкершілігі жоғарғы басшылыққа жүктеледі, оларды орындау барлық деңгейлердегі өндіруші кәсіпорынның әртүрлі бөлімшелері қызметкерлерінің, сондай-ақ өнім берушілер мен көтерме саудадағы ұйымдардың қатысуы мен жауапкершілігін талап етеді. Осы мақсатқа жету үшін тиісті өндірістік практика мен сапа үшін тәуекелдерді басқаруды қамтитын дұрыс жұмыс істейтін фармацевтикалық сапа жүйесі дайындалады. Бұл жүйе құжат жүзінде ресімделеді, ал оның тиімділігі бақылануы тиіс. Фармацевтикалық сапа жүйесінің барлық элементтері білікті қызметкерлер құрамымен толықтырылады, қажетті және тиісті үй-жаймен, құрал-жабдықпен және техникалық құралдармен қамтамасыз етіледі. Сапаны басқарудың, тиісті өндірістік практиканың және сапа үшін тәуекелдерді басқарудың негізгі қағидаттары өзара байланысты. Олар төменде олардың өзара байланысын атап өту үшін сипатталған дәрі-дәрмектерді өндіру және бақылау үшін өте маңызды.

2-параграф. Фармацевтикалық сапа жүйесі

3. Сапаны басқару өнімнің сапасына жеке немесе жалпы әсер ететін барлық мәселелерді қамтиды. Бұл дәрілік заттар сапасының олардың мақсатына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қолданылатын ұйымдастыру шараларының жиынтығы. Сапаны басқару тиісті өндірістік практиканы қамтиды.

4. Тиісті өндірістік стандарттар және сапаны бақылау өнімдердің тіршілік циклының барлық сатыларына қолданылады: клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өндіру, технологияны ауыстыру, өнеркәсіптік өндіріс, дәрілік заттар өндірісін тоқтату. Алайда, фармацевтикалық сапа жүйесі фармацевтикалық әзірлеме сияқты өнімдердің тіршілік циклінің сатысына да таралуы мүмкін. Бұл осы

Стандарттың III бөлімінде "фармацевтикалық сапа жүйесі" сипатталған, ол ұсынымдық болып табылатынына қарамастан, инновацияларға және үнемі жақсартуға, сондай-ақ фармацевтикалық әзірлеме мен өндірістік қызмет арасындағы байланысты нығайтуға ықпал етуі тиіс. "Фармацевтикалық сапа жүйесі" бөлімі осы тараудың мазмұнын толықтыру үшін пайдаланылуы мүмкін.

5. Жаңа фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлеу немесе бұрынғы жүйені өзгерту кезінде ұйым қызметінің көлемі мен күрделілігі есепке алынады. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымында сәйкес келетін құралдарды пайдаланумен тәуекелді басқарудың тиісті қағидаттары қамтылады. Бұл фармацевтикалық сапа жүйесінің кейбір аспектілерін барлық ұйымның қызметіне тұтастай, ал басқаларын белгілі бір өндіріс учаскелеріне қолдануға болады, фармацевтикалық сапа жүйесін енгізу тиімділігі, әдетте, өндірістік алаң деңгейінде айқындалады.

6. Дәрілік заттар өндірісіне арналған фармацевтикалық сапа жүйесі мыналарға кепілдік береді:

1) өнім дайындауға сәйкес келетін сапа көрсеткіштері бар өнімді тұрақты жеткізуге мүмкіндік беретін жүйені әзірлеу, жоспарлау, енгізу, сақтау және үздіксіз жетілдіру арқылы қол жеткізіледі;

2) өнім туралы және оны өндіру процесі туралы білімдерді басқару өнімнің тіршілік циклының барлық сатыларында атқарылады;

3) дәрілік заттар осы Стандарттың талаптары ескеріле отырып, әзірленеді және жетілдіріледі;

4) өндіру және бақылау бойынша операциялар нақты белгіленген және осы Стандарттың талаптарына сәйкес келеді;

5) басшылардың жауапкершілігі мен міндеттері нақты айқындалған;

6) белгіленген талаптарға сәйкес келетін бастапқы материалдарды өндіру, жеткізу және пайдалану, сондай-ақ өнім берушілерді таңдау мен бақылау және әрбір жеткізу (бекітілген жеткізу тізбегінің) бекітілген өнім берушілердің таңдалғанын тексеру шаралары қабылданған;

7) басқа ұйымның орындауына (аутсорсинг қызметіне) берілген көрсетілетін қызметті басқаруды қамтамасыз ететін процестер енгізілген;

8) өнім процесін жүргізуге және сапасына қатысты тиімді мониторинг және бақылау жүйесін әзірлеу мен пайдалану арқылы бақылаудағы жағдай жолға қойылған және сақталып отырады;

9) серия шығарылымында ауытқуларды тексеру кезінде және алдағы уақытта орын алуы мүмкін әлеуетті ауытқуларды болдырмауға сақтандыру шараларын қабылдау үшін өнім мен процестердің мониторинг нәтижелері ескеріледі;

10) аралық өнімге қажетті бақылау, өндіріс процесінде кез келген басқа бақылау жүргізіледі және валидация жасалады;

11) процесс пен өнім туралы өзекті білімдерге негізделген жетілдіруді енгізу арқылы тұрақты жақсаруға ықпал етеді;

12) уәкілетті органдарға хабарлама жіберудің немесе егер бұл қажет болса, өзгерістерді олармен келісудің қажеттілігі ескеріле отырып, жоспарланған өзгерістерді бағалау және оларды енгізілгенше бекіту шаралары қабылданған;

13) өзгерістердің мақсаттарға қол жеткізгенін және оның өнім сапасына теріс әсер етпегенін растау үшін олар енгізілгеннен кейін жүргізілген кез келген өзгерістерге баға беріледі;

14) ауытқуларды, өнімнің болжамды ақауларын және басқа да проблемаларды тергеп-тексеру кезінде осы сәйкессіздіктердің негізгі себептерін талдаудың тиісті деңгейі қолданылады, ол сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарын пайдалана отырып айқындалады. Сәйкессіздіктің нақты негізгі себебін (себептерін) анықтау мүмкін болмаған жағдайда неғұрлым ықтимал себебін сәйкестендіреді.

15) егер себеп ретінде персоналдың қателігі күдік келтірілсе немесе анықталса, бұл бар процесс, процедуралық немесе жүйелік қателер немесе проблемалар жіберілмегеніне көз жеткізу үшін өте мұқият дәлелденді. Тергеу нәтижелері бойынша тиісті түзету және (немесе) алдын алу әрекеттері анықталады және қабылданады. Мұндай іс-қимылдардың тиімділігі сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына сәйкес тексеріледі және бағаланады;

16) дәрілік препараттар уәкілетті тұлға өнімнің әрбір сериясы Стандарт бойынша тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес жүргізілгенін және бақыланғанын куәландырмайынша айналымға шығарылмайды;

17) дәрілік препараттар сапасын қолдауды, оларды сақтау және кейіннен айналысқа шығару кезінде бүкіл жарамдылық мерзімі ішінде сақтауды қамтамасыз етуге жеткілікті шаралар қабылданған;

18) фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігі мен жарамдылығы жүйелі бағаланатын дербес инспекция және (немесе) сапа аудитін жүргізу рәсімі бар.

7. Өндірушінің жоғарғы басшылығына кәсіпорынның барлық бөлімшелерінде қажетті ресурстардың болуы және міндеттердің, жауапкершілік пен өкілеттіліктің берілуі, хабардарлығы және орындалуы, таратылуы үшін тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін жолға қою жауапкершілігі жүктеледі. Жоғары басшылықтың жетекші рөлі және оның фармацевтикалық сапа жүйесіне белсенді қатысуы маңызды. Бұл фармацевтикалық сапа жүйесін қолдауға және барлық деңгейлерде және кәсіпорын бөлімшелерінде қызметкерлердің қызығушылығына кепілдік беруі керек.

8. Өнімдерді, процестерді тұрақты жақсарту мүмкіндігін анықтау үшін осы процеске жоғары басшылықты тарта отырып, фармацевтикалық сапа жүйесінің жұмыс істеуіне мерзімді шолулар жүргізіледі.

9. Фармацевтикалық сапа жүйесі құжатпен ресімделеді. Сапа жөніндегі нұсқаулық немесе басшылықтың жауапкершілігін қоса алғанда, сапаны басқару жүйесінің сипаттамасын қамтитын баламалы құжат болуы тиіс.

3-параграф. Тиісті өндірістік практика

10. Тиісті өндірістік практика өнімнің өз мақсатына сәйкес сапа стандарттары бойынша, сондай-ақ тіркеу дерекнамасының талаптарына, клиникалық зерттеулер хаттамасына және осы өнімнің ерекшелігіне сәйкес тұрақты өндірілуіне және бақылануына кепілдік беретін сапаны басқару бөлігі болып табылады.

Тиісті өндірістік практика өндіріспен де, сапаны бақылаумен де байланысты.

1) Тиісті өндірістік практиканың негізгі талаптары:

барлық өндірістік процестер жинақталған тәжірибе негізінде айқындалады, жүйелі түрде қайта қаралып отырады және ерекшелігіне сәйкес қажетті сападағы дәрілік препараттарды тұрақты өндіру қабілетін растайды;

2) өндірістік процестің тәуекел шегіндегі сатылары және үдерістің елеулі өзгерістері валидациядан өтеді;

3) осы Стандарт талаптарын орындау үшін барлық қажетті жағдайлар қамтамасыз етілуі тиіс, онда мыналар қамтылады:

4) талапқа сәйкес оқытылған, қажетті біліктілігі бар қызметкер;

5) тиісті ій-жайлар мен аудандар;

6) тиісті құрал-жабдықтар және қызметтік құрылғылар;

7) тиісті материалдар, контейнерлер және заттаңбалар;

8) фармацевтикалық сапа жүйесіне сәйкес бекітілген рәсімдер мен нұсқаулықтар;

9) тиісті сақтау және тасымалдау шарттары;

10) нұсқаулықтар мен рәсімдер қолда бар құралдарға нақты қолданылатындай жазбаша түрде түсінікті және тиянақты тілде жазылады;

11) рәсімдер нақты қадағаланады және қызметкер оларды дұрыс орындауға оқытылады;

12) өндіріс процесінде белгіленген әдістемелер мен нұсқаулықтарда көзделген кезеңдердің іс жүзінде жүргізілгенін, сондай-ақ өнімнің саны мен сапасы белгіленген нормаларға сәйкес келетінін құжатпен растайтын жазбалар (қолмен жазу тәсілімен және (немесе) техникалық құралдарды қолдана отырып) жасалады;

13) кез келген елеулі ауытқулар құжат жүзінде толық ресімделеді және ауытқу себептерін анықтау және тиісті түзету және сақтандыру шараларын жүзеге асыру мақсатында тексеріледі;

14) толық серия тарихын қадағалауға мүмкіндік беретін таратылуы бойынша құжаттаманы қоса алғанда, серияға (мысалы, серияның дерекнамасына) қатысты жазбалар түсінікті және қолжетімді түрде сақталады;

15) өнімнің көтерме саудада таратылуы кезінде оның сапасы үшін тәуекелдерді азайтып, Тиісті дистрибьюторлық практика стандартын есепке алу қажет;

16) сату немесе жеткізу кезінде өнімнің кез келген сериясын қайтарып алу жүйесінің болуы;

17) жеткізілген өнімге шағымдар көзделген, ақаулардың себептері тексеріледі және сапасы нашар өнімге қатысты да, осындай жағдайларға жол бермеу үшін де тиісті шаралар қабылдануы тиіс.

4-параграф. Сапаны бақылау

11. Сапаны бақылау барлық қажетті және тиісті сынақтардың іс жүзінде өткізілгеніне және материалдардың пайдалануға рұқсат етілмейтініне, ал дайын өнімнің олардың сапасы қанағаттанарлық болып танылғанша таратылуға немесе жеткізуге рұқсат етілмейтін кепілдік беретін сынамаларды іріктеумен, ерекшілігімен және сынақтар өткізумен, сондай-ақ ұйымдастыру, құжаттау және шығарылымға рұқсат беру рәсімдерімен байланысты GMP бөлігі болып табылады.

Сапаны бақылауға қойылатын негізгі талаптар:

1) тиісті үй-жайлар мен құрал-жабдық, оқытылған қызметкерлер және бастапқы материалдарды, аралық, өлшеп-оралған және дайын өнім сынамаларын іріктеу, бақылау және сынау үшін, сондай-ақ қажет болған жағдайда осы Стандартты орындау мақсатында өндірістік орта жағдайларына мониторинг жүргізу үшін бекітілген әдістемелер қолданыста;

2) бекітілген әдістемелерге сәйкес тағайындалған персонал бастапқы және буып-түю материалдарының, аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімнің сынамаларын іріктеуді жүргізу;

3) сынақ әдістері валидациядан өтуі тиіс;

4) сынамаларды іріктеу, бақылау және сынақ әдістемесі бойынша барлық қажетті шаралардың іс жүзінде өткізілгенін құжат жүзінде растайтын жазбалар (қолжазба әдісімен және (немесе) техникалық құралдар қолданумен) құрастырылуы тиіс. Кез келген ауытқулар құжат жүзінде толық ресімделіп және тексерілуі қажет;

5) дайын өнім құрамында сандық және сапалық құрамы жағынан тіркеу дерекнамасына сәйкес келетін белсенді фармацевтикалық субстанциялар болу керек, тазалығы талап деңгейіне сәйкес келетін, тиісті қаптамаға салынып және дұрыс таңбалануы тиіс;

6) материалдарды, аралық, өлшеп оралмаған және дайын өнімді бақылау және сынау нәтижелері бойынша ресімделген жазбалар спецификация талаптарымен ресми салыстырылды. Өнімді бағалау тиісті өндірістік құжаттаманы шолуды және бағалауды және белгіленген рәсімдерден ауытқуларды бағалауды қамтиды;

7) 16 -қосымшаға сәйкес өнім сериясының мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкестігін уәкілетті тұлғаның растауын алмайынша өнімнің бір де бір сериясын өткізуге немесе жеткізуге рұқсат етілмейді;

8) № 19-қосымшаға сәйкес болашақта (қажет болған жағдайда) сынақ жүргізуге мүмкіндік беретін бастапқы және өлшеп-орау материалдары мен дайын өнімнің бақылау үлгілерінің жеткілікті санын сақтау қажет. Дайын өнімнің үлгілерін соңғы қаптамада сақтау керек.

5-параграф. Өнім сапасына шолу жасау

12. Қандай да бір процестерді (трендтерді) анықтау және өнім мен процесті жетілдіру мүмкіндігін белгілеу үшін барлық тіркелген өндірілген дәрілік препараттардың, оның ішінде тек экспортқа ғана дайындалатын дәрілік препараттардың сапасына, қолда бар процестің тұрақтылығын, бастапқы материалдарға да, дайын өнімге де қолданыстағы ерекшеліктерге сәйкестігін растау мақсатында жүйелі түрде шолу жүргізу керек. Мұндай шолулар құжатталған болуы керек және әдетте жыл сайын алдыңғы шолулар ескеріле отырып жүргізілуі керек. Олар кем дегенде мыналарды қамтуы керек:

1) жаңа өнім берушілерден алынғандарына ерекше назар аударумен, өндірісте пайдаланылатын бастапқы материалдарға (қаптама материалдарын қоса) шолу жасау және белсенді фармацевтикалық субстанцияларды жеткізу тізбегінің қадағалануына шолу жасау;

2) өндіріс процесін бақылаудың тәуекел шегіндегі нүктелеріне және дайын өнімді бақылау нәтижелеріне шолу жасау;

3) белгіленген ерекшеліктерге сәйкес келмеген барлық сериялarға және тиісті тексерулер нәтижелеріне шолу жасау;

4) барлық елеулі ауытқулар немесе сәйкессіздіктерге шолу жасау, олармен байланысты тексерулерге, қабылданған түзету және сақтандыру шараларының тиімділігі мен нәтижелілігіне шолу жасау;

5) процестерген немесе талдамалық әдістемелерге енгізілген барлық өзгерістерге шолу жасау;

6) тіркеу дерекнамасына, соның ішінде, тек экспортқа арналған дәрілік препараттар дерекнамасына ұсынылған, бекітілген немесе ауытқыған өзгерістерге шолу жасау;

7) тұрақтылық мониторингі бағдарламасының нәтижелеріне және кез келген қолайсыз процестерге шолу жасау;

8) өнім сапасына байланысты барлық кері қайтару, шағымдар және кері қайтару, сондай-ақ осы уақытта жүргізілген тексерулерге шолу жасау;

9) өндіріске немесе құрылғыға қатысты бұрын жүргізілген кез келген түзету әрекеттерінің жеткіліктілігіне шолу жасау;

10) жаңа тіркеу куәліктерін алу кезінде тіркеуден кейінгі міндеттемелерге немесе тіркеу дерекнамасындағы өзгерістерге шолу жасау;

11) тиісті құрылғыны және техника құралдарын, мысалы, қыздыру жүйесін, ауаны желдету мен кондиционерлеуді, сумен жабдықтау, газбен қысымдалған жүйелерді мамандандыру жағдайы;

12) осы Стандарттың 7-тарауында белгіленгендей, олардың қолданыстағы талаптарға сәйкестігін растау мақсатында кез келген шартты келісімдерге шолу жасау.

13. Өндіруші және тіркеу куәлігін ұстаушы (егер олар әртүрлі ұйымдар болып табылса) сапаға шолу нәтижелерін бағалайды және түзетуші және алдын алу іс-қимылдарын жүзеге асыру немесе сапаның фармацевтикалық жүйесі шеңберінде қайта валидация жүргізу қажеттілігі туралы қорытынды жасайды. Мұндай әрекеттерді үнемі басқару және талдау процедуралары бар. Бұл процедуралардың тиімділігі өзін-өзі инспекциялау кезінде расталады. Ғылыми негіздеме болған жағдайда сапа шолуларын өнім түрлері бойынша топтастыруға болады (мысалы, қатты дәрілік нысандар, сұйық дәрілік нысандар, стерильді дәрілік препараттар және т.б.).

Егер тіркеу куәлігін ұстаушы өндіруші болып табылмаса, онда ол мен өндіруші арасында келісім жасалады, онда сапаға шолу жасауға қатысты Тараптардың тиісті міндеттері белгіленеді.

6-параграф. Сапа үшін қауіптерді басқару

14. Сапа үшін қауіптерді басқару дәрілік препаратты бағалаудың, бақылаудың, ол жөнінде ақпарат берудің, сондай-ақ оның сапасы үшін қауіптерді шолудың жүйеленген процесі болып табылады. Бұл процестің перспективтасын да, ретроспективасын да жүргізуге болады.

15. Сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары:

Сапа үшін қауіптерді бағалау процеске қатысы бар ғылыми білімдерге, жұмыс тәжірибесіне негізделеді және түпкі нәтижесінде пациенттің денсаулығын сақтауға байланысты;

сапа үшін қауіптерді басқару процесінің жұмыстар ауқымы, қалыптасу дәрежесі және құжатта ресімделуі қауіп деңгейіне сәйкес болады.

Процестер мен сапа үшін қауіптерді басқаруды қолдану үлгілері осы Стандарттың II бөлімінің III тарауында да көрсетілген.

3-тарау. Персонал

1-параграф. Қағидаты

16. Дәрілік заттардың тиісті өндірісі қызметкерлерге байланысты. Кәсіпорында өндірушінің жауапкершілігіндегі салаға қарасты барлық міндеттерді шешетін білікті қызметкерлердің жеткілікті саны болады. Әрбір қызметкер жеке жауапкершілігінің

құжатта бекітілгенін түсінуі тиіс. Сондықтан бүкіл қызметкерлер өз қызметіне қатысты қағидаттарды білуі тиіс, сондай-ақ гигиеналық талаптарды орындауға қатысты нұсқаулықты қоса алғанда, өз міндеттерімен сәйкес бастапқы және кейінгі оқытудан өтуі тиіс.

2-параграф. Жалпы талаптар

17. Өндірушіде қажетті біліктілігі мен практикалық жұмыс тәжірибесі бар қызметкерлердің жеткілікті саны болуы тиіс. Жоғарғы басшылық сапаны басқару жүйесін енгізу мен жолға қою және оның тиімділігін тұрақты арттыру үшін жеткілікті және тиісті ресурстарды (адами, қаржылық, материалдық, сондай-ақ үй-жайлар мен құрал-жабдықты) айқындап, қамтамасыз етеді. Кез келген қызметкердің міндеттері өнім сапасы үшін қауіптердің туындау мүмкіндігін болдырмайтын шамадан тыс болмауға тиіс.

18. Кәсіпорында ұйымдастыру құрылымының схемасы бар, онда өндіріс, сапаны бақылау басшылары және бұл қолданылатын жерде сапаны қамтамасыз ету бөлімшесінің немесе осы бөлімнің 21-тармағында көрсетілген сапа жөніндегі бөлімшенің басшысы арасындағы қатынастар және уәкілетті тұлғаның (тұлғалардың) позициясы басқару иерархиясында айқын белгіленген.

19. Басшы қызметкерлердің міндеттері және оларды орындауға арналған сәйкесті өкілеттіктері лауазымдық нұсқаулықтарда айқындалып жазылуы тиіс. Олардың міндеттері жеткілікті біліктілік деңгейіндегі тағайындалған орынбасарға берілуі мүмкін . Қызметкерлердің міндеттемелер шеңберінде тиісті өндірістік практика барлық жақтары қамтылады, алайда жауапкершілік саласын негізсіз көшіруге жол берілмейді.

20. Өндірушінің жоғарғы басшылығына сапа саласындағы мақсаттарға жету үшін сапаны басқарудың тиімді жүйесін қамтамасыз етуге, сондай-ақ рөлдерін, міндеттерін және өкілдіктерін айқындауға, қызметкерлерді хабардар етуге және бүкіл ұйым аясында жүзеге асыруға негізгі жауапкершілік жүктеледі. Жоғарғы басшылық сапамен байланысты компания қызметінің жалпы мүдделері мен бағыттары баяндалатын сапа саласындағы саясатты жолға қояды және сапаны басқару жүйесінің тұрақты қолданысы мен тиімділігін және басшылық тарапынан талдауға қатысу арқылы тиісті өндірістік практика сәйкестігін қамтамасыз етеді.

3-параграф. Негізгі персонал

21. Жоғары басшылық өндіріс басшысын және сапаны бақылау бөлімшесінің басшысын қоса алғанда, негізгі басшы персоналды, сондай-ақ егер өндіріс басшысының және (немесе) сапаны бақылау бөлімшесі басшысының міндеттеріне уәкілетті тұлға үшін көзделген міндеттер кірмесе, уәкілетті адамдардың жеткілікті санын (бірақ 1-ден кем емес) тағайындайды. Негізгі басқарушы персонал, әдетте, толық

уақытты жұмыс істейді. Өндіріс басшылары мен сапаны бақылау бөлімшелері бір-біріне тәуелсіз. Үлкен ұйымдарда осы бөлімнің 23-25 – тармақтарында көрсетілген жекелеген міндеттерді басқа қызметкерлерге беру қажеттігі туындайды..

Сонымен қатар, ұйымның мөлшері мен құрылымына байланысты сапаны қамтамасыз ету бөлімінің басшысы немесе сапа бөлімшесінің басшысы бөлек тағайындалуы мүмкін. Осындай бөлімшелер болған кезде осы бөлімнің 23 – 25-тармақтарында көрсетілген олардың кейбір міндеттері сапаны бақылау бөлімшесі басшысының және өндіріс басшысының міндеттерімен ортақ болады, сондықтан жоғары басшылық олардың міндеттері мен өкілеттіктерінің нақты және анық айқындалуын қамтамасыз етуі тиіс.

22. Уәкілетті тұлғаның міндеттері:

Дәрілік заттар үшін уәкілетті тұлға әрбір серияның заңнамаға сәйкес және тіркеу деректерінің талаптарына сәйкес өндірілгеніне және тексерілгеніне кепілдік беруі тиіс;

Уәкілетті тұлға (тұлғалар) кез келген серияны шығарар алдында барлық қажетті операциялардың орындалатынын және әрбір серияның белгіленген талаптарға сәйкес келетінін құжатпен растайды.

Уәкілетті адамдардың білімі, оқуы және жұмыс өтілі халықаралық шарттарда белгіленген талаптарға сәйкес келеді. Олар өз міндеттерін орындау үшін өндіріске рұқсат (лицензия) иесінің иелігінде үнемі және үздіксіз болады.

Уәкілетті адамның лауазымдық міндеттері тек басқа уәкілетті тұлғаға (тұлғаларға) берілуі мүмкін.

23. Уәкілетті тұлғаның өнім сериясының сәйкестігін растау тәртібі № 16 қосымшада келтірілген.

21). Өндіріс басшысының міндеттері мыналарды қамтиды:

1) талап деңгейіндегі сапаны қамтамасыз ету үшін құжаттамада бекітілген өндіріс сәйкестігін және өнімді сақтауды қамтамасыз ету;

2) өндірістік операцияларға қатысты нұсқаулықтарды бекіту, сондай-ақ олардың қатаң түрде орындалуын қамтамасыз ету;

3) өндірістік құжаттарға өкілеттілігі бар қызметкерлерді бағалау және қол қоюын қамтамасыз ету;

4) өз бөлімшесіндегі үй-жайлар мен құрылғылардың мамандандырылуын, ұсталуын , пайдаланылуын және техникалық қызмет көрсетуін қамтамасыз ету және кепілдік беру;

5) тиісті валидацияның өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдік беру;

6) өз бөлімшесіндегі қызметкердің қажетті бастапқы және кейінгі үздіксіз оқытудан өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдік беру.

24. Сапаны бақылау бөлімшесі басшысының лауазымдық міндеттері мыналарды қамтиды:

1) егер ол мұны қажет деп санаса, бастапқы шикізат пен қаптама материалдарын, сондай-ақ аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімді мақұлдау немесе қабылдамау;

2) барлық қажетті сынақтардың өткізілуін және тиісті жазбалардың бағалануын қамтамасыз ету;

3) ерекшеліктерді, сынамаларды іріктеу рәсімдерін, сынақ әдістемелерін және сапаны бақылауға қатысты басқа да рәсімдерді бекіту;

4) шарт бойынша сынақтар өткізуге тартылған мамандарды мақұлдау және оларға бақылау жүргізу;

5) өз бөлімшесіндегі үй-жайлар мен құрылғылардың мамандандырылуын, ұсталуын , пайдаланылуын және техникалық қызмет көрсетілуін қамтамасыз ету және кепілдікті беру;

6) тиісті валидация өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдік беру;

7) өз бөлімшесіндегі қызметкерлердің қажетті бастапқы және кейінгі үздіксіз оқытудан өткізілуін қамтамасыз ету және кепілдікті беру.

Сапаны бақылау бөлімшесі персоналының басқа да міндеттері осы стандарттың I бөлімінің 6-тарауында көрсетілген.

25. Өндірістің және сапаны бақылау бөлімшесі басшыларының және қажет болса, сапаны қамтамасыз ету бөлімінің басшысы немесе сапа қызметі басшысының өнім сапасын қамтамасыз етуге қатысты, атап айтқанда, сапаны басқару жүйесінің әзірленуін, тиімді енгізілуін, жолға қойылуы мен мониторингті қамтитын ортақ немесе бірлесіп орындайтын міндеттері болады.

Бұл міндеттер мыналарды қамтиды:

1) Жазбаша рәсімдер мен басқа да құжаттарды келісу және бекіту, оның ішінде оларға өзгерістер енгізу;

2) өндірістік орта мониторингі және бақылау;

3) кәсіпорында гигиеналық талаптардың сақталуын бақылау;

4) үдерістердің валидациясы;

5) персоналды оқыту;

6) бастапқы және буып-түю материалдарын жеткізушілерді бекіту және олардың мониторингі;

7) келісімшарт бойынша жұмыстарды орындайтын ұйымдарды және тиісті өндірістік практикаға байланысты аутсорсингтік көрсетілетін басқа да қызметтерді берушілерді бекіту және олардың мониторингі;

8) материалдар мен өнімдерді сақтау шарттарын сақтауды айқындау және мониторингілеу;

9) жазбаларды сақтау;

10) GMP талаптарын сақтау мониторингі;

11) өнім сапасына әсер етуі мүмкін факторларды бақылау мақсатында сынамаларды (үлгілерді) тексеру, тексеру және іріктеу;

12) процестердің жұмыс істеуіне, өнімнің сапасына және сапаны басқару жүйесіне басшылық тарапынан талдау жасауға қатысу және тұрақты жақсартуды қолдау;

13) уақтылы және тиімді ақпарат алмасуды қамтамасыз ету және сапа бойынша проблемалық мәселелерді тиісті деңгейдегі басшы құрамға жеткізу.

4-параграф. Оқыту

26. Өндіруші лауазымдық міндеттері өндірістік және қойма аймақтарында немесе бақылау зертханаларында болуды болжайтын персоналды (техникалық және қызмет көрсетуші персонал мен жинау жүргізетін қызметкерлерді қоса алғанда), сондай-ақ қызметі өнімнің сапасына әсер ететін басқа да персоналды оқытуды қамтамасыз етеді.

27. Сапаны басқару жүйесі және GMP теориясы мен қолдану практикасы қамтылатын негізгі оқытудан басқа, жұмысқа қабылданған әр қызметкер лауазымдық міндеттемелеріне сәйкес бастапқы оқытудан өтеді. Өндіруші қызметкерді үздіксіз сатылы оқытудан өткізіп, оның практикадағы тиімділігін жүйелі бағалайды. Қызметкерді оқыту тиісінше өндіріс басшысы немесе сапаны бақылау бөлімшесінің басшысы бекіткен оқыту бағдарламалары бойынша өткізіледі. Өндіруші оқыту өткізілгені туралы жазбаларды сақтайды.

28. Контаминация қауіп төндіретін өңірлерде, мысалы, таза аймақтарда немесе белсенділігі жоғары, уытты, инфекция жұқтыратын немесе сенсибилизациялайтын заттармен жұмыс істейтін аймақтарда жұмыс істейтін қызметкер арнайы оқытудан өтеді.

29. Келушілер және (немесе) оқытудан өтпеген қызметкерлер өндіріс және сапаны бақылау аймақтарына жіберілмейді. Егер бұл мүмкін болмаса, олар алдын ала, атап айтқанда, қызметкерлерге қойылатын гигиеналық талаптар және қорғаныш киімді пайдалану бойынша нұсқауландырудан өтеді. Оларға қадағалау және ілесіп жүру ұйымдастырылады.

30. Оқыту кезінде фармацевтикалық сапа жүйесінің қағидаттары және оларды жақсарту түсінігі мен әрекеттері толық түсіндіріліп, талқыланады.

5-параграф. Қызметкерлерге қойылатын гигиеналық талаптар

31. Кәсіпорында нақты бір өндірістің ерекшеліктерін ескере отырып, еңбек гигиенасы бойынша тиянақты бағдарламалар әзірленеді. Стандартда денсаулыққа, қызметкерлер гигиенасы мен киіну ережелерін қадағалауға қатысты рәсімдер баяндалады. Міндеттері өндіріс және бақылау аймақтарында болуды жүктейтін әр қызметкер бұл рәсімдерді түсінеді және мүлтіксіз қадағалайды. Кәсіпорын басшылығы оқыту кезінде талқыланатын гигиена бойынша бағдарламаларды дамытуға атсалысады.

32. Жұмысқа қабылданған тұлғалар медициналық қарап-тексеруден өтеді. Өндіруші өнім сапасына ықпал ететін қызметкердің денсаулық жағдайы жөнінде өзінің хабардар

болуын қамтамасыз ететін нұсқаулықтарды бекітеді. Бастапқы медициналық қарап-тексеруден кейін қызметкерлерге жүйелі сатылы медициналық қарап-тексерулер өткізіледі.

33. Өндіруші инфекциялық аурулары немесе денесінің ашық жерлерінде ашық зақымданулары бар тұлғалардың дәрілік заттар өндірісіне жіберілмеуін қамтамасыз ету шараларын қабылдайды.

34. Өндіріс аймақтарына кіретін тұлғалар осы аймақтарда орындалатын операцияларға сәйкес келетін қорғағыш киім киеді.

35. Өндіріс аймақтарында және қойма аймақтарында темекі шегуге, тамақтануға, сусын ішуге, сағыз шайнауға, сондай-ақ тағам өнімдерін, сусындарды, темекі өнімдерін және жеке дәрілік препараттарды сақтауға тыйым салынады. Өндіріс үй-жайларында (аймақтарында) немесе өнім сапасына қолайсыз әсерін тигізуі мүмкін басқа орындарда гигиеналық талаптарды бұзатын кез- келген әрекетке жол берілмейді.

36. Қызметкердің ашық өніммен, сондай-ақ өніммен байланысқа түсетін құрылғының кез келген бөлігімен тікелей қолмен жанасуын болдырмау қажет.

37. Қызметкер қол жуу қағидаларын меңгереді.

38. Осы Стандарттың қосымшасына сәйкес, өнімнің жекелеген түрлерінің өндірісіне, мысалы, стерильді дәрілік заттар өндірісіне қатысты арнайы талаптар қадағаланады.

6-параграф. Косультанттар

39. Консультанттардың тиісті білімі, даярлығы және тәжірибесі немесе өздері кеңес беруге тартылатын қызмет мәселелері бойынша кез келген біліктіліктері болуы тиіс. Осы консультанттар ұсынатын қызмет түрлерінің және жеке деректерінің, тұрғылықты мекенжайының, біліктілігінің көрсетілуімен консультанттар есебі жүргізіледі.

4-тарау. Үй-жайлар және құрал-жабдықтар

1-параграф. Қағидаты

40. Үй-жайлар мен құрылғыларды олар өткізілетін операцияларға сәйкес болатын сипатта орналастырады, жобалайды, салады, жабдықтайды және пайдаланады. Олардың орналасуы мен құрылысы қате кету қаупін жоққа тән азайтып, айқаспалы контаминацияны, шаң-тозаңның немесе ластың жиналуын және өнім сапасы үшін жайсыз факторлардың кез келгенін болдырмау мақсатында тиімді тазалау және қызмет көрсету мүмкіндігін қамтамасыз ету керек.

2-параграф. Үй-жайлар

41. Үй-жайлардағы өндіріс ортасында, өндірісті қорғау шаралары толығымен ескерлегн жағдайда, материалдардың немесе өнімнің контаминациялану қаупі аз болады.

42. Жөндеу мен қызмет көрсетудің өнім сапасына ешқандай қауіп төндірмейтініне кепілдік беріліп, үй-жайлар сапалы техникалық қызметпен қамтылуы керек. Үй-жайлар толық жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес жиналады, тиісті жерлері зарарсыздандырылады
.

43. Жарықтандыру, температура, ылғалдылық және желдету оларды өндіру мен сақтау кезінде өзара сәйкес болуы керек және дәрілік препараттарға да, құрылғылардың тиісті қызмет атқаруына да теріс (тікелей немесе жанама) әсерін тигізбейді.

44. Үй-жайлар жәндіктер немесе жануарлардан барынша қорғалуы қамтамасыз етілетіндей сипатта жобаланады және жабдықталады.

45. Кіруге құқығы жоқ тұлғалардың Үй-жайларға кіруіне жол бермеу шаралары қабылданады. Өндіру, сақтау және сапаны бақылау аймақтары оларда жұмыс істемейтін адамдардың жүріп-тұруына жол берілмейді.

3-параграф. Өндіріс аймағы

46. Өндірістік үй-жайларды жобалау және пайдалану кезінде барлық дәрілік заттар үшін айқаспалы контаминацияның алдын алынған. Айқаспалы контаминацияны болдырмау жөніндегі шаралар тәуекелдермен шамалас. Тәуекелдерді бағалау және басқару үшін сапа үшін тәуекелдерді басқару принциптері қолданылады. Тәуекел деңгейіне байланысты кейбір дәрілік заттармен айқаспалы контаминация қаупін бақылау үшін өндірістік және (немесе) буып-түю операциялары үшін бөлінген Үй-жайлар мен жабдықтар талап етіледі.

Егер дәрілік зат қауіпті болса, өндірістік учаскелер бөлінеді:

ұйымдастырушылық және (немесе) техникалық шаралармен тиісті түрде бақыланбайтын немесе токсикологиялық бағалаудың ғылыми деректері қауіпті тиісті бақылау мүмкіндігін растамайды (мысалы, бета-лактамалар сияқты аллергенді әлеуеті бар жоғары сенсибилизациялайтын материалдар) немесе токсикологиялық бағалау арқылы алынған қалдық мөлшердің тиісті шектері валидацияланған Талдамалық әдіс арқылы қанағаттанарлық түрде айқындала алмайды.

Бұдан кейінгі нұсқаулықтар осы Стандарттың 5 – тарауында және № 2-6-қосымшаларында келтірілген.

47. Үй-жайларды жоспарлау шешімдері өндірістік операциялардың логикалық дәйектілігіне және тазалықтың қажетті деңгейіне сәйкес келгені орынды.

48. Жұмыс аймақтарын және өндірісішілік сақтау аймақтарын жоспарлау шешімдерінде өндіріс немесе бақылау кезінде айқаспалы контаминацияны болдырмау және өткізіп алу немесе кез келген сатының дұрыс орындалмау қаупін азайта түсу үшін құрылғылар мен материалдардың әртүрлі дәрілік препараттарды немесе олардың

компоненттерін шатастыру қаупі болмайтындай бірізді және қисынды орналастырылуы қамтамасыз етілуі тиіс.

49. Егер бастапқы шикізат және бастапқы қаптама материалдары, аралық немесе өлшеп-оралмаған өнім өндіріс ортасының әсеріне ұшырамаса, ішкі ғимарат (қабырғалар, едендер және төбелер) тегіс, саңылаусыз және бұрыштары бекітілген болады, бөлештемеген тұтас, сондай-ақ оңай әрі тез тазаланады және, қажет болса зарарсыздандырылады.

50. Құбырлар, жарық беру аспаптары, желдеткіш қондырғылар және басқа да қызмет көрсету жүйелері олардың тазалануын қиындататын терең тұстары болмайтын сипатта жобаланып, орналастырылады. Өндіріс аймақтарының іші-сыртында қызметпен көрсету үшін оларға барынша қол жеткізу мүмкін болады.

51. Кәріз ағындарына қосылу нүктелері өлшемдерге сәйкес келеді және кері ағынды болдырмайтын құрылғылармен жабдықталған. Мүмкіндігінше ашық су төгетін шұңқырлардан аулақ болыңыз, бірақ егер қажет болса, олар тазарту мен дезинфекцияны жеңілдету үшін таяз.

52. Өндіріс аймақтарын тиімді желдетіп отыру керек; оларда өңдеуден өткен өнімге, өткізілген операцияларға және өндіріс аймағына сәйкес ауа параметрлерін (температура және қажет жерлерінде ылғалдандырғыш пен сүзгілерді қоса алғанда) бақылау құралдары болады.

53. Бастапқы шикізатты өлшеу, әдетте, осы мақсатқа арналған бөлек үй жайда жүзеге асырылады.

54. Шаң-тозаң жиналған жағдайларда (мысалы, сынамаларды іріктеу, өлшеу, араластыру және өндіріс операциялары, құрғақ өнімді қаптау кезінде), айқаспалы контаминацияны болдырмау және оңай тазалау мақсатында арнаулы сақтандыру шаралары қабылданады.

55. Дәрілік препараттарды қаптауға арналған үй-жайлар шатастыру немесе айқаспалы контаминацияны болдырмайтын сипатта арнайы жобаланған және орналасқан.

56. Өндірістік аймақтар, әсіресе, тұрақты көрінетін бақылау жүргізілетін жерде жақсы жарықтандырылған.

57. Өндіріс процесінде бақылау, егер бұл технологиялық процеске қауіп төндірмесе, өндірістік аймақта жүргізілуі тиіс.

4-параграф. Қойма аймақтары

58. Қойма аймақтары материалдар мен өнімдердің әртүрлі санаттарының: бастапқы шикізат пен қаптама материалдарының, аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімнің, сондай-ақ карантинде тұратын, шығаруға рұқсат етілген, қабылданбаған, кері қайтарылған немесе қайтарып алынған өнімнің рет-ретімен сақталуын қамтамасыз ететіндей жеткілікті ыдысқа салынады.

59. Қойма аймақтарын жобалау және жабдықтау кезінде тиісті сақтау шарттары көзделеді. Қойма аймақтары таза және құрғақ болады, оларда талап етілетін деңгейдегі температура сақталады. Егер арнаулы сақтау шарттары талап етілсе (мысалы, температура, ылғалдылық), онда олар қамтамасыз етіледі, тексеріледі және мониторинг жүргізіледі.

60. Қабылдап алу және жөнелту орындарында шикізатты, материалдар мен өнімдерді ауа-райы жағдайларының әсерінен қорғау қамтамасыз етіледі. Қабылдап алу аймақтары шикізат пен материалдар салынған ыдысты қоймаға қояр алдында, қажет болса, тазалаудан өткізетіндей сипатта жобаланып, жабдықталады.

61. Егер карантин режимі өнімдерді әр бөлек аймақтарда сақтаумен қамтамасыз етсе, бұл аймақтардың нақты атаулары болады, ал оларға кіру осындай құқық берілген қызметкерге ғана рұқсат етіледі. Физикалық карантинді ауыстыратын кез келген басқа жүйе баламалы сенімділікті қамтамасыз етеді.

62. Бастапқы шикізаттың сынамаларын іріктеуге арналған бөлек аймақ болады. Егер сынамаларды іріктеу сақтау аймағында атқарылса, онда ол контаминацияны немесе айқаспалы контаминацияны болдырмайтындай сипатта өткізіледі.

63. Қабылданбаған, қайтарып алынған немесе кері қайтарылған шикізат, материалдар немесе өнімдерді сақтау үшін оқшауланған аймақтар көзделеді.

64. Жоғары белсенді заттар және дәрілік препараттар қауіпсіз және қорғалған аймақтарда сақталады.

65. Басылған қаптама материалдарының қауіпсіз және сенімді сақталуына ерекше көңіл бөлінеді, өйткені олар дәрілік препараттың қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қатерлі шекте болып саналады.

5-параграф. Сапаны бақылау аймақтары

66. Әдетте, сапаны бақылау зертханалары өндірістік аймақтардан бөлінуі керек. Бұл биологиялық және микробиологиялық дәрілік препараттарды және бірінен бірі ажыратылған радиоизотоптарды бақылау зертханалары үшін ерекше маңызды.

67. Бақылау зертханалары оларда жүргізілетін жұмыстарға қойылатын талаптарға сәйкес келетіндей етіп жобаланған. Шатастыру мен айқаспалы контаминацияны болдырмау үшін олардың ауданы жеткілікті. Үлгілер мен жазбаларды сақтау үшін тиісті және қолайлы аймақтарда бөлінеді.

68. Тербелістен, электромагниттік өрістерден, ауа ылғалдылығынан қорғауды қажет ететін сезімтал аспаптар үшін бөлек бөлмелер қарастырылады.

69. Негізгі талаптар ерекше заттармен, мысалы биологиялық немесе радиобелсенді материалдармен жұмыс жүргізілетін зертханаларға қойылады.

6-параграф. Қосалқы аймақтар

70. Демалу және ас ішу бөлмелері басқа аймақтардан бөлек орналасқан.

71. Киім ауыстыруға арналған үй-жайлар, дәретханалар мен кәріз кабиналарына кіру ыңғайлы болу керек; оларды жоспарлау және көлемдері қызметкерлер санына сәйкес болуы тиіс. Дәретханалардың өндіріс немесе қойма аймақтарымен іргелес салынуына жол берілмейді.

72. Шеберханалар, мүмкіндігінше, өндіріс аймақтарынан бөлек орналасады. Егер қосалқы бөлшектер мен құралдар өндірістік аймақта сақталған жағдайда, олар осы мақсатта көзделген бөлмелерде немесе бекітіп жабылатын жәшіктерде ұсталады.

73. Виварийлер басқа аймақтардан оқшауланады, бөлек кіру есігімен (жануарлар тұрған жерге рұқсат ету) және ауа ағынының жекелеген жүйелерімен қамтылады.

7-параграф. Құрал-жабдықтар

74. Өндірістік құрылғылардың құрылымы, құрастырылуы және техникалық қызмет көрсету тәртібі оның мақсатына сәйкес келеді.

75. Құрылғыны жөндеу мен техникалық қызмет көрсету бойынша жүргізілетін жұмыстар өнім сапасына ешбір қауіп төндірмейді.

76. Өндірістік құрылғының құрылымы оны оңай және мұқият тазалауға мүмкіндік береді. Тазалау толық жазылған жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес жүргізіледі, құрылғы таза және құрғақ күйде сақталады.

77. Жууға және тазалауға арналған мүлік ол контаминация көзі болмайтындай сипатта таңдалып, пайдаланылады.

78. Құрылғы қандай да бір қателесу немесе контаминация қаупінің туындауына жол берілмейтін сипатта орнатылады.

79. Өндірістік құрылғы өнімге еш қауіп төндіре алмайды. Өніммен байланыстағы өндірістік құрылғының бөліктері онымен реакцияға түспейді, өнімнің сапасына ықпал етіп, қандай да бір қауіп төндірмейтіндей дәрежеде затты бөліп шығармайды немесе сіңірмейді.

80. Таразылардың және басқа өлшеу құралдарының дәлдігі мен жұмыс диапазоны олар пайдаланылатын өндірістік және бақылау операцияларына сәйкес болады.

81. Таразылардың және басқа өлшеу құралдарын, тіркелген және бақылау аспаптарын калибрлеу мен тексеру тиісті әдістермен белгілі бір жүйелілікте жүргізіледі . Осындай сынақтардың жазбалары ресімделеді және сақталады.

82. Стационарлық құбырлардың, оның бойымен өтетін заттардың, ал егер қажет болса, ағын бағыттары көрсетілетін нақты таңбасы болады.

83. Тазартылған суға, инъекцияға арналған суға (дистилляцияланған, толық иондалған) және қажет болса, басқа да суларға арналған құбырларды микробты контаминация шектері және одан асырылған жағдайда қабылданатын шаралар көрсетілген жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес санитариялық өңдеуден өткізу керек.

84. Бұзылған құрылғы, мүмкіндігінше, өндірістік аймақтардан және сапаны бақылау аймақтарынан шығарылады немесе оған істен шыққанын білдіретін нақты таңба қойылады.

5-тарау. Құжаттама

1-параграф. Қағидаты

85. Тиісті құжаттама сапаны қамтамасыз ету жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады және осы стандартқа сәйкес жұмыстың негізгі элементі болып табылады. Өндірушінің сапа менеджменті жүйесінде қолданылатын құжаттама мен ақпарат тасымалдаушылардың әр түрлі түрлері нақты белгіленген. Құжаттама әртүрлі нысандарда, соның ішінде қағаз, электронды немесе фотографиялық ортада болады. Қолданылатын құжаттама жүйесінің негізгі мақсаты-дәрі-дәрмектер сапасының барлық аспектілеріне тікелей немесе жанама әсер ететін барлық қызметті құру, басқару, бақылау және тіркеу. Әр түрлі процестерді тиісті түрде құжаттауға және кез-келген бақылауларды бағалауға қосымша, сапаны басқару жүйесі жеткілікті егжей-тегжейлі нұсқауларды қамтиды. Бұл нұсқаулар талаптарды олардың тұрақты сақталуын көрсететін етіп жалпы түсінуге ықпал етеді.

Осы стандарттың талаптарын орындауға және олардың сақталуын тіркеуге арналған құжаттаманың 2 негізгі түрі бар: реттеуші – нұсқаулар (нұсқаулар, талаптар) және тіркеу – жазбалар (есептер). Құжат түріне байланысты құжаттық ресімдеудің тиісті тиісті практикасын қолданады.

Құжаттардың дәлдігін, тұтастығын, қол жетімділігін және анықтығын қамтамасыз ету үшін тиісті бақылау енгізілді. Реттеуші құжаттар жазбаша түрде қол жетімді және қателері жоқ. "Жазбаша түрде" ұғымы "деректер оқылатын нысанда алынуы мүмкін ақпарат тасығыштарда жазылған немесе құжатталған"мағынасында пайдаланылады.

2-параграф. Тиісті өндірістік практика талап ететін құжаттама

86. Өндірістік алаңның дерегі: осы стандартқа қатысы бар өндірушінің қызметі сипатталған құжат.

Регламенттейтін құжаттардың түрлері (нұсқаулықтар мен талаптар): ерекшеліктер – өндіріс кезінде пайдаланылатын немесе алынатын өнімнің бастапқы және өлшеп-орау материалдары сәйкес, келуге тиіс егжей-тегжейлі талаптарды қамтитын құжаттар. Олар дәрі-дәрмектердің сапасын бағалау үшін негіз болып табылады;

өндірістік рецептуралар, Технологиялық нұсқаулықтар, өлшеп-орау жөніндегі нұсқаулықтар, сынақ әдістемелері – барлық пайдаланылатын бастапқы шикізат, жабдықтар және компьютерлендірілген жүйелер (олар болған кезде) туралы егжей-тегжейлі ақпаратты қамтитын құжаттар. Бұл құжаттарда технологиялық процестерді жүзеге асыру, өлшеп-орау, сынамаларды іріктеу және сынақтар жүргізу

жөніндегі барлық нұсқаулықтар болуға тиіс. Қолданылатын жерде өндіріс процесінде бақылаудың барлық нүктелерін, сондай-ақ қолайлылық өлшемдерімен бірге қолданылатын технологиялық-талдамалық технологияларды көрсету керек;

рәсімдер (стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі – СОР) - белгілі бір операцияларды орындауға қойылатын талаптарды қамтитын құжаттар;

хаттамалар-жекелеген операцияларды жүргізуге және тіркеуге қойылатын талаптарды қамтитын құжаттар;

техникалық келісімдер-тапсырыс берушілер мен орындаушылар арасында бөгде ұйымдар (аутсорсинг) орындайтын жұмыстарға қатысты жасалған келісімдер.

Тіркеу құжаттарының түрлері (жазбалар (есептер):

жазбалар-нұсқаулықтарға сәйкестігін дәлелдеу үшін әртүрлі іс-әрекеттердің орындалуын растайтын куәліктер (мысалы, іс-шаралар, оқиғалар, тергеп-тексеру). өндірілген сериялар үшін, сондай-ақ оның сатылуы туралы ақпаратты қоса алғанда, өнімнің әрбір сериясының тарихы болады. Жазбаларда басқа жазбаларды қалыптастыру үшін қолданылатын бастапқы деректер бар. Электрондық жазбаларды пайдаланған жағдайда, белгіленген пайдаланушылар бастапқы ретінде қандай деректерді пайдалану керектігін анықтауы керек. Сапа шешімдері негізделген барлық деректер бастапқы деректер ретінде анықталуы керек. Нақты серияға жататын жазбалар серияға арналған дерекнамада жиналуы мүмкін; талдау сертификаттары – белгіленген ерекшелікке сәйкестікті бағалаумен бірге өнім немесе материалдар үлгілерін сынау нәтижелерінің түйіндемесін қамтитын құжаттар (паспорттар, талдамалық парақтар, басқа құжаттар). Серияның бекітілген тіркеу дерекнамасына сәйкестігін бағалау, сондай-ақ нақты уақыт режимінде алынған деректерді, параметрлер мен нәтижелерді талдауға (түйіндеме және ауытқулар туралы есептер) негізделуі мүмкін. Бұл тәсіл, егер серияны өндіруде процестік-талдамалық технология (РТТ) пайдаланылса, қолданылады);

есептер-нәтижелер, тұжырымдар мен ұсыныстармен бірге нақты тапсырмалардың, жобалардың немесе тергеп-тексерудің орындалғанын көрсететін құжаттар.

3-параграф. Құжаттаманы басқару

87. Құжаттардың барлық түрлеріне қойылатын талаптар белгіленуі керек және оларды сақтау керек. Талаптар ақпарат жеткізгіштердің әртүрлі құжаттардың барлық нысандарына бірдей қолданылады. Күрделі жүйелер үшін жақсы құжатталған түсініктеме, валидация және барабар бақылау қажет. Құжаттар нысанда аралас болуы мүмкін, мысалы, кейбір элементтер электрондық түрде, ал басқалары қағаз түрінде. Құжаттардың түпнұсқаларына, ресми көшірмелерге, деректер мен жазбаларды өңдеуге қатысты аралас та, сол сияқты құжаттаманың бір типті жүйелері үшін де өзара байланыс пен басқару құралдарын орнату қажет. Шаблондар, нысандар және бастапқы құжаттар сияқты электрондық құжаттарға қатысты тиісті басқару құралдарын енгізу

қажет. Сақтау мерзімі ішінде жазбалардың тұтастығын қамтамасыз ету үшін тиісті бақылау шаралары болуы тиіс.

88. Құжаттар мұқият әзірленуге, дайындалуға, келісілуге және таратылуға тиіс. Түріне қарай олар зерттелетін препарат ерекшелігінің тиісті бөліктерінің, тіркеу деректерінің, сондай-ақ өндіріске лицензия алу үшін берілетін құжаттардың талаптарына сәйкес келуі тиіс. Жұмыс құжаттарын алу үшін түпнұсқа құжаттарды көшіру және көшіру кезінде қандай да бір қателіктердің пайда болуына жол бермеуі керек.

89. Регламенттеуші құжаттар күні көрсетіле отырып, қол қоюға құқығы бар адамдарға бекітілуге және қол қойылуға тиіс. Құжаттардың мазмұны бір мәнді болуы керек, құжаттардың бірегей сәйкестендірігіші болуы керек. Қолданысқа енгізу күні анықталуы тиіс.

90. Реттеуші құжаттар оларды тексерудің қарапайымдылығын қамтамасыз ететін логикалық құрылымға ие болуы керек. Құжаттарды ұсыну стилі олардың мақсатты пайдаланылуына сәйкес келуі керек. Стандартты операциялық рәсімдер, жұмыс нұсқаулықтары мен әдістемелері оларды орындау міндеттілігін көздейтін нысанда жазылуы тиіс.

91. Сапаны басқару жүйесі шеңберіндегі құжаттарды тұрақты қайта қарау және өзектендіру керек, ескірген нұсқаларды пайдалануды болдырмау қажет.

92. Құжаттар қолмен жасалмауы керек, бірақ егер құжаттарға деректерді қолмен енгізу қарастырылған болса, онда мұндай жазбалар үшін жеткілікті орын болуы керек.

4-параграф. Тиісті құжаттамалық ресімдеу қағидалары

93. Қолжазба жазбалары анық, түсінікті және енгізілген деректерді жоюға болмайтындай етіп жасалуы тиіс.

94. Жазбаларды әрбір әрекетті орындау кезінде және дәрілік препараттарды өндіруге қатысты барлық маңызды қызметті бақылауға болатындай етіп жүргізген жөн.

95. Құжатқа енгізілетін кез келген өзгеріске қол қойылуы және күні қойылуы тиіс. Өзгеріс бастапқы ақпаратты оқуға мүмкіндік беруі керек. Қолданылатын жерде өзгерту себебі көрсетілуі керек.

5-параграф. Құжаттарды сақтау

96. Өндірістік қызметтің әрбір түріне қандай жазба жататыны және ол қай жерде орналасатыны нақты анықталуы тиіс. Сақтау мерзімі ішінде жазбаның тұтастығын қамтамасыз ету үшін тиісті жағдайларда валидацияланған сенімді бақылау шаралары қамтамасыз етілуі тиіс.

97. Ерекше талаптар осы серияның жарамдылық мерзімі аяқталғаннан кейін 1 жыл бойы немесе уәкілетті тұлға серияны іске асыруға рұқсат бергеннен кейін кемінде 5

жыл бойы сақталуы тиіс серияның құжаттамасына қандай мерзім ұзағырақ болуына байланысты қойылады. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар үшін серия құжаттамасын мынадайосы серияны пайдаланған соңғы клиникалық зерттеулер аяқталғаннан немесе ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде 5 жыл. Заңнаманың дәрілік препараттардың ерекше түрлеріне қойылатын талаптарында (мысалы, емдеудің қазіргі заманғы түрлеріне арналған жоғары технологиялық дәрілік препараттар) белгілі бір құжаттарды сақтаудың неғұрлым ұзақ кезеңдері белгіленуі мүмкін.

98. Құжаттаманың басқа түрлері үшін сақтау мерзімі осы құжаттамамен бірге жүретін қызмет түрлеріне байланысты. Тіркеу деректерінің ақпаратын растайтын бастапқы деректерді (мысалы, валидацияға немесе тұрақтылыққа қатысты) қоса алғанда, сыни құжаттаманы тіркеу куәлігінің қолданылу мерзімі ішінде сақтау қажет. Егер деректер жаңа деректердің толық жиынтығымен алмастырылса, белгілі бір құжаттаманы (мысалы, валидация немесе тұрақтылық жөніндегі есептерге ілесіп жүретін бастапқы деректер) жоюға рұқсат етіледі. Мұндай әрекеттердің негіздемесі құжатпен ресімделуі тиіс. Бұл ретте серия құжаттамасын сақтауға қойылатын талаптарды ескеру қажет (мысалы, процесті валидациялау жөніндегі деректер жағдайында ілеспе бастапқы деректерді шығаруға рұқсат осы валидациялық зерттеулердің деректерімен расталған барлық сериялардың құжаттамасы сияқты бір уақытта сақтау керек).

Келесі бөлімдерде қажетті құжаттардың мысалдары келтірілген. Сапа менеджменті жүйесінде өнімнің сапасы мен пациенттердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қажетті барлық құжаттар сипатталуы керек.

6-параграф. Өзіндік ерекшеліктер

99. Бекіту күнін көрсете отырып, бастапқы және қаптама материалдары мен дайын өнімге тиісті түрде бекітілген өзіндік ерекшеліктер болуы қажет.

Бастапқы және қаптама материалдарының өзіндік ерекшеліктері

100. Бастапқы материалдарға, бастапқы немесе баспа қаптама материалдарына арналған өзіндік ерекшеліктер мынадай ақпаратты (қолданылатын жерде ақпаратқа тиісті сілтемелерді қамтуы тиіс):

1) мыналарды қамтитын материалдардың сипаттамасы: атауы және ішкі коды; фармакопеялық бапқа немесе басқа нормативтік құжаттамаға немесе нормативтік құжатқа (олар болған кезде) сілтеме; бекітілген жеткізушілердің және, егер мүмкін болса, бастапқы және буып-түю материалдарын өндірушінің атауы; баспа материалдарының үлгісі;

2) сынамаларды іріктеу және сынақтар жүргізу жөніндегі нұсқаулықтар;

3) жол берілетін шектерді көрсете отырып, сапалық және сандық көрсеткіштерді қамтиды;

4) сақтау шарттары және сақтық шаралары;

5) жарамдылық мерзімі немесе қайта бақылауға дейінгі ең ұзақ сақтау мерзімі.

Аралық және өлшеп-оралмаған өнімге арналған өзіндік ерекшеліктер

101. Аралық және өлшеп-оралмаған өнімге арналған өзіндік ерекшеліктер сыни кезеңдер үшін немесе оны сатып алу және жөнелту кезінде болуы тиіс. Бұл өзіндік ерекшеліктер, тиісінше, бастапқы шикізатқа немесе дайын өнімге арналған өзіндік ерекшеліктерге ұқсас болуы тиіс.

Дайын өнімге арналған өзіндік ерекшеліктер

102. Дайын өнімге арналған өзіндік ерекшеліктер мынадай деректерді қамтуы тиіс:

1) дәрілік препараттың атауы және коды (қажет болған жағдайда);

2) тиісті құжаттың құрамы немесе оған сілтеме;

3) дәрілік түрдің сипаттамасы және орам туралы толық мәліметтер;

4) сынамаларды іріктеу және сынақтар жүргізу жөніндегі нұсқаулықтар немесе тиісті құжатқа сілтеме;

5) жол берілетін шектерді көрсете отырып, сапалық және сандық көрсеткіштер;

6) сақтау шарттары және пайдалану кезіндегі ерекше сақтық шаралары (қажет болған жағдайда);

7) жарамдылық мерзімі.

7-параграф. Өндірістік рецептура және технологиялық нұсқаулықтар

103. Әрбір өндірілетін дәрілік препаратқа және серияның әрбір өлшеміне бекітілген жазбаша өндірістік рецептура мен технологиялық нұсқаулықтар болуы қажет.

104. Өндірістік рецепт мыналарды қамтуы керек:

1) спецификацияға сәйкес кодқа сілтеме жасай отырып, дәрілік препараттың атауы;

2) дәрілік түрдің сипаттамасы, препараттың дозасы және серия мөлшері;

3) әрқайсысының санын көрсете отырып, пайдаланылатын барлық бастапқы материалдардың тізбесі көрсетілуге тиіс. Сондай-ақ, технологиялық процесс барысында жоғалып кетуі мүмкін барлық заттар көрсетілген;

4) рұқсат етілген шектерді көрсете отырып, дайын өнімнің күтілетін шығуы және бұл мүмкін болған жерде тиісті аралық өнімдердің шығуы.

105. Технологиялық нұсқаулар мыналарды қамтуы керек:

1) процесті жүзеге асыру орны және бұл ретте пайдаланылатын негізгі жабдық туралы деректер;

2) сыни жабдықты дайындау үшін қолданылатын әдістер немесе әдістерге сілтемелер (мысалы, тазалау, монтаждау, калибрлеу, зарарсыздандыру);

3) Жабдық пен жұмыс орнының алдыңғы өнімнен, жоспарланған процесс үшін қажет емес құжаттар мен материалдардан бос екендігін тексеру жөніндегі, сондай-ақ жабдықтың тазалығын және оның келесі процеске дайындығын тексеру жөніндегі нұсқаулықтар;

4) егжей-тегжейлі постадиялық Технологиялық нұсқаулықтар (мысалы, материалдарды тексеру, алдын ала өңдеу, шикізатты тиеу тәртібі, процестің сыни параметрлері (уақыт, температура және т. б.).));

5) жол берілетін шектерді көрсете отырып, өндіріс процесінде бақылаудың барлық түрлері бойынша нұсқаулықтар;

6) қажет болған жағдайда ыдысқа, таңбалауға және сақтаудың арнайы шарттарына қойылатын талаптарды қоса алғанда, буып-түйілмеген өнімді сақтауға қойылатын талаптар;

7) сақталуға жататын барлық ерекше сақтық шаралары.

8-параграф. Қаптама нұсқаулары

106. Әрбір дәрілік препарат үшін қаптаманың мөлшері мен түрі Қаптама жөніндегі нұсқаулық болуы тиіс. Олар мынадай мәліметтерді қамтуы керек (оларға сілтемелер):

1) өлшеп оралмаған өнімнің және дайын өнімнің серия нөмірін қоса алғанда, дәрілік препараттың атауы;

2) оның дәрілік түрі мен дозасын сипаттау (қолданылатын жерде);

3) соңғы қаптамадағы дәрілік препараттың данамен, масса немесе көлем бірлігімен көрсетілген мөлшері;

4) әрбір буып-түю материалының ерекшеліктеріне жататын кодын немесе нөмірін көрсете отырып, олардың санын, мөлшері мен түрлерін қоса алғанда, барлық қажетті буып-түю материалдарының толық тізбесі;

5) қолданылатын жерде өнімнің серия нөмірі мен жарамдылық мерзімін түсіру орнын көрсететін тиісті баспа қаптама материалдарының үлгісі немесе көшірмесі және үлгілері көрсетіледі;

6) жабдық пен жұмыс орнының орау бойынша жоспарланған операциялар үшін қажет емес алдыңғы өнімнен, құжаттардан немесе материалдардан бос екендігін тексеру жөніндегі талаптар (желіні тазалау),

сондай-ақ, жабдықтың тазалығын және оның келесі процеске дайындығын тексеру;

7) жұмыс басталар алдында орау желісін тазартуға кепілдік беретін сақтанудың сақталуға жататын арнайы шаралары (орау аймағы мен жабдықты мұқият тексеруді қоса алғанда) туралы мәліметтер;

8) барлық негізгі қосалқы операциялармен және пайдаланылатын жабдықпен орау процесінің сипаттамасы;

9) сынамаларды іріктеу жөніндегі нұсқаулармен және рұқсат етілген шектермен өндіріс процесіндегі бақылаудың сипаттамасы.

Қосымша өндірістік рецептура мен технологиялық нұсқаулықтардың ережелерін нақтылайтын өзге де құжаттар әзірленуі мүмкін.

9-параграф. Серия өндірісі бойынша жазбалар

107. Әрбір өндірілген серияға серияның өндірісі бойынша жазбаларды сақтау керек.

Олар бекітілген құжаттардың (өндірістік рецептура мен технологиялық нұсқаулықтар) тиісті бөліктеріне негізделуі және мынадай ақпаратты қамтуы тиіс:

1) Өнімнің атауы және серия нөмірі;

2) Технологиялық процестің басталу және аяқталу күні мен уақыты,

3) сондай-ақ негізгі аралық сатылардың;

4) әрбір негізгі технологиялық операция операторының (операторларының), сондай-ақ қажет болған кезде осы операциялардың әрқайсысын тексерген адамның тегі мен аты-жөні;

5) талдамалық бақылау сериясының нөмірі және (немесе) нөмірі, сондай-ақ әрбір түрдегі бастапқы материалдардың нақты өлшенген саны (серия нөмірін және кез келген қосылған қалпына келтірілген немесе қайта өңделген материалдың мөлшерін қоса алғанда));

6) іске қатысты кез келген технологиялық операция немесе кез келген іс-қимыл туралы, сондай-ақ негізгі пайдаланылған жабдық туралы мәліметтер;

7) орындаушылар мен алынған нәтижелерді көрсете отырып, өндіріс процесіндегі бақылау бойынша жазбалар;

8) өндірістің әртүрлі сатыларында өнімнің шығуы;

9) технологиялық нұсқаулықтардан кез келген ауытқуға қол қойылған рұқсатпен ерекше проблемалар туралы мәліметтер;

егер валидацияланған процесс тұрақты мониторинг пен бақылауға ұшыраса, автоматты түрде жасалатын есептер сәйкестік туралы қысқаша түйіндемемен және ерекшеліктен ауытқулар (ауытқулар) туралы есептермен шектелуі мүмкін.

10-параграф. Серия қаптамасы бойынша жазбалар

108. Әрбір өндірілген серияға немесе серияның бір бөлігіне серияның қаптамасы бойынша жазбаларды сақтау керек. Олар қаптама нұсқауларының тиісті бөліктеріне негізделуі керек.

Серияның қаптамасы туралы жазбалар мынадай деректерді қамтуы керек:

1) дәрілік препараттың атауы және серия нөмірі;

2) Буып-түю жөніндегі операцияларды жүргізу күні (күні) және уақыты;

3) әрбір негізгі технологиялық операция операторының (операторларының), сондай-ақ қажет болған кезде осы операциялардың әрқайсысын тексерген адамның тегі мен аты-жөні;

4) өндіріс процесіндегі бақылау нәтижелерін қоса алғанда, сәйкестік пен орам нұсқаулықтарының сәйкестігін тексеру жазбалары;

5) пайдаланылған жабдықтар мен буып-түю желілеріне сілтемелерді қоса алғанда, буып-түю жөніндегі жүзеге асырылған операциялар туралы егжей-тегжейлі мәліметтер;

6) пайдаланылған баспа қаптама материалының үлгілері, оның ішінде серия нөмірі, жарамдылық мерзімі және қолданылатын басқа да қосымша таңбалау деректері бар үлгілер;

7) ерекше проблемалар немесе ерекше оқиғалар туралы мәліметтер

8) орау жөніндегі нұсқаулықтан кез келген ауытқуға қол қойылған рұқсатпен;

9) берілген, пайдаланылған, жойылған немесе қоймаға қайтарылған барлық баспа қаптама материалдарының және буып-түйілмеген өнімнің саны мен нөміріне немесе атауына сілтеме, сондай-ақ тиісті теңгерім жасау үшін дайын өнімнің саны. Буып-түю процесінде электрондық бақылау мұндай ақпаратты қоспау үшін негіз болып табылады ;

10) күнін көрсете отырып, буып-түю процесіне жауапты адамның қолы.өлшеп-орау процесіне жауапты адамның қолы күні.

11-параграф. Рәсімдер мен жазбалар

109. Бастапқы материалдардың әрбір түрін (оның ішінде өлшеп-оралмаған, аралық немесе дайын) әрбір жеткізуді қабылдауға

сондай-ақ бастапқы, қайталама және басылатын қаптама материалдарының жазбаша рәсімдері және растайтын жазбалары болуы тиіс.

110. Қабылдау жазбаларында мыналар болуы керек:

1) жүкқұжаттағы және ыдыстағы материалдың атауы;

2) зауытішілік атауы (егер ол осы тармақтың "а" тармақшасында көрсетілген атаудан өзгеше болса) және (немесе) материал коды (қажет болған жағдайда);

3) қабылдау күні;

4) өнім берушінің атауы және өндірушінің атауы;

5) өндірушінің сериялық нөмірі немесе Код нөмірі;

6) алынған материалдардың жалпы саны және қаптама бірліктерінің саны;

7) қабылдап алғаннан кейін берілген серия нөмірі;

8) Кез келген елеулі ескертулер.

111. Бастапқы, өлшеп-оралған және қажет болған жағдайда басқа материалдарды зауытішілік таңбалау, карантин және сақтау бойынша жазбаша рәсімдер болуы тиіс.

12-параграф. Сынама алу

112. Сынамаларды іріктеу бойынша пайдаланылатын әдістер мен жабдықтар, іріктелуі тиіс мөлшер және материалдың контаминациясын немесе оның сапасының кез келген нашарлауын болдырмау үшін сақталуға жататын кез келген сақтық шаралары туралы мәліметтерді қамтитын жазбаша рәсімдер болуы тиіс.

13-параграф. Сынақ жүргізу

113. Өндірістің әртүрлі сатыларында материалдар мен өнім үлгілерін сынаудың жазбаша әдістемелері болуы тиіс қолданылатын әдістер мен жабдықтарды көрсете отырып, жүргізілген сынақтар құжатпен ресімделуі тиіс.

14-параграф. Өзгелер

114. Материалдар мен өнімді шығару және қабылдамау, атап айтқанда уәкілетті тұлғаның (адамдардың) дайын өнімді шығаруға рұқсат беру тәртібін белгілейтін жазбаша рәсімдер болуы тиіс. Барлық жазбалар уәкілетті тұлғаға қолжетімді болуы тиіс . Арнайы бақылауларды және сыни деректерге қатысты кез келген өзгерістерді белгілеу үшін жүйе енгізілуі тиіс.

115. Қажет болған жағдайда осы серияны кері қайтарып алуды жеңілдету мақсатында өнімнің әрбір сериясын өткізу жөніндегі жазбаларды жүргізу және сақтау керек.

116. Жазбаша жазылған саясат, қағидаттар, рәсімдер, жоспарлар, хаттамалар, есептер және оларға қатысты қабылданған іс-әрекеттердің немесе жасалған қорытындылардың жазбалары қолда болуы тиіс:

1) процестердің, жабдықтар мен жүйелердің валидациясы және біліктілігі;

2) жабдықтарды монтаждау және калибрлеу;

3) технологияларды көшіру;

4) техникалық қызмет көрсету, тазалау және дезинфекциялау;

5) қол қою үлгілері бар адамдардың тізімдерін, осы Стандартты және техникалық мәселелерді, киім ауыстыру мен гигиеналық талаптарды оқытуды, сондай-ақ тексеруді қоса алғанда, персоналды

6) оқытудың тиімділігі;

7) өндірістік орта мониторингі;

8) бақылауды жүзеге асыруға бағытталған іс-шаралар

зиянкестердің пайда болуы және таралуы;

9) наразылық;

10) өнімнің кері байланысы;

11) өнімді қайтару;

12) өзгерістерді бақылау;

13) ауытқулар мен сәйкессіздіктерді тергеп-тексеру;

14) сапаның ішкі аудиті (осы стандарттың талаптарына сәйкестігі););

15) қажет болған жағдайда жазбаларды жалпылау (мысалы, өнім сапасына шолу) ;

жеткізушілердің аудиті.

117. Өндірістік және бақылау-талдау жабдығының негізгі бірліктерін пайдалану жөніндегі нақты нұсқаулықтар болуы тиіс.

118. Ең маңызды немесе сыни технологиялық және бақылау-талдау жабдықтары үшін, сондай-ақ өнім шығарылған үй-жайлар үшін тіркеу журналдарын жүргізу қажет.

Бұл журналдарда осы үй-жайларды, жабдықтар мен әдістерді кез-келген пайдалану, калибрлеу, техникалық қызмет көрсету, тазарту немесе жөндеу жұмыстарын жүргізу, осы жұмыстарды орындаған адамдар мен күндер көрсетілген хронологиялық тәртіппен тіркелуі керек.

119. Сапаны басқару жүйесі шеңберінде құжаттарды есепке алу қажет.

6-тарау. Өндіріс

1-параграф. Қағидаты

120. Технологиялық операциялар нақты белгіленген рәсімдер бойынша жүзеге асырылуы тиіс, олар талап етілетін сападағы өнімді алу үшін осы стандартқа жауап беруі және өндіріске арналған рұқсатқа (лицензияға) және тіркеу дерекнамасына сәйкес келуі тиіс.

121. Өндірістік процесті білікті персонал жүзеге асыруы және бақылауы керек.

122. Қабылдау және карантин, сынамаларды іріктеу, сақтау, таңбалау, өндіріске беру, технологиялық процесс, өлшеп-оралған және сату сияқты материалдармен және өнімдермен жүргізілетін барлық іс-әрекеттерді жазбаша рәсімдерге немесе нұсқаулықтарға сәйкес жүзеге асыру және құжатпен ресімдеу керек.

123. Жеткізудің тапсырысқа сәйкес келуін қамтамасыз ету үшін барлық материалдар тексерілуі керек. Ыдыс тазартылуы (қажет болған жағдайда) және талап етілетін ақпарат көрсетіле отырып таңбалануы тиіс.

124. Ыдыс пен қаптаманың бүліну фактілері және материалдардың сапасына жағымсыз әсер етуі мүмкін кез келген басқа да проблемалар тексерілуі, құжат түрінде ресімделуі, олар туралы ақпарат сапаны бақылау бөлімшесіне баяндалуы тиіс.

125. Келіп түскен материалдар мен өндірілген дайын өнім бөлек сақтау қағидаты бойынша немесе ұйымдастыру шаралары есебінен ұйымдастырылған карантинге дереу орналастырылуы және оларды пайдалануға немесе сатуға рұқсат алғанға дейін онда ұсталуы тиіс.

126. Сатып алынатын аралық және өлшеп-оралмаған өнімді қабылдау бастапқы материалдар үшін қолданыстағы стандартқа сәйкес жүргізіледі.

127. Барлық материалдар мен өнімдерді олардың өндірушісі белгілеген тиісті жағдайларда, сериялар бойынша бөлуді және қойма қорларын пайдаланудың белгіленген кезектілігін қамтамасыз ететін белгілі бір тәртіппен сақтау керек.

128. Рұқсат етілген шекті мәндермен алшақтықтардың жоқтығына көз жеткізу үшін шығулар мен материалдық балансты тексеру қажет.

129. Егер шатастырып алу немесе айқаспалы контаминация қаупі жоқ жағдайларды қоспағанда, бір үй-жайда әртүрлі өнімдермен бір мезгілде немесе бірізді операциялар жүргізуге жол берілмейді.

130. Өнімдер мен материалдар өндірістің барлық сатыларында микробтық және басқа контаминациядан қорғалуы тиіс.

131. Құрғақ материалдармен және өнімдермен жұмыс істеу кезінде шаңның пайда болуы мен таралуын болдырмау бойынша ерекше сақтық шараларын қолдану қажет. Бұл әсіресе белсенді және сезімтал заттармен жұмыс істеу кезінде өте маңызды.

132. Өндірістің барлық процесі ішінде барлық пайдаланылатын материалдар, өлшеп-оралмаған өнімге арналған ыдыс, жабдықтың негізгі бірліктері және қажет болған жағдайда үй-жайлар өндірілетін өнімді немесе өңделетін материалдарды, сондай-ақ олардың мөлшерлерін (қолданылатын жерде) және серия нөмірін көрсете отырып, заттаңбалармен немесе өзге тәсілмен таңбалануы тиіс. Қолайлы жерде мұндай таңбалау технологиялық процестің кезеңін де көрсетуі керек.

133. Контейнерлерге, жабдықтарға немесе үй-жайларға бекітілген заттаңбалар анық , бір мәнді, сондай-ақ кәсіпорында белгіленген нысанға сәйкес болуы тиіс.

Мыналар: мәртебесін көрсету үшін заттаңбалардағы ақпаратқа қосымша (мысалы, " карантинде", "қабылданды", "қабылданбады", "таза" және т.б.) түсті таңбалауды пайдалану ұсынылады.

134. Өнімді бір аймақтан екінші аймаққа тасымалдау үшін қолданылатын құбырлардың және жабдықтың басқа бөліктерінің дұрыс жалғануын бақылау керек.

135. Нұсқаулықтар мен рәсімдерден кез келген ауытқуларға жол берілмейді. Егер ауытқу орын алса, оған сапаны бақылау бөлімшесін тарта отырып (қажет болған жағдайда) тиісті өкілеттіктері бар адам алдын ала жазбаша санкция беруге тиіс.

136. Өндірістік үй-жайларға кіруге құқығы бар персонал ғана кіре алады.

2-параграф. Өндіріс кезінде айқаспалы контаминацияның алдын алу

137. Дәрілік емес өнімді өндіру дәрілік заттарды өндіруге арналған үй-жайларда және жабдықтарда жүзеге асырылмауы тиіс, бірақ егер негіздемесе болса, төменде және осы Стандарттың 3-тарауында көрсетілген шараларға сәйкес дәрілік заттардың айқаспалы контаминациясын болдырмау жөнінде шаралар қабылданған жағдайда рұқсат етілуі мүмкін.

Пестицидтер (дәрілік заттарды өндіру үшін пайдаланылатын жағдайлардан басқа) және гербицидтер сияқты техникалық уларды дәрілік заттарды өндіру және (немесе) сақтау үшін пайдаланылатын үй-жайларда өндіруге және (немесе) сақтауға жол берілмейді.

138. Бастапқы материалдардың немесе өнімнің басқа бастапқы материалдармен немесе өніммен контаминациялануының алдын алынуы тиіс. Шаңның, газдардың, булардың, аэрозольдердің, генетикалық материалдың немесе организмдердің өңдеу процесінде белсенді заттардан, басқа да бастапқы материалдар мен өнімдерден, жабдықтардағы қалдықтардан және операторлардың киімдерінен бақылаусыз таралуы нәтижесінде пайда болатын кездейсоқ айқаспалы контаминация қаупі бағалануы тиіс.

Тәуекел дәрежесі контаминацияланатын материалдың және контаминацияланатын өнімнің сипатына байланысты.

Инъекцияға арналған, сондай-ақ ұзақ уақыт бойы қабылданатын дәрілік заттардың контаминациясы ең қауіпті болып табылады.

Алайда кез-келген өнімнің контаминациясы контаминацияның сипаты мен дәрежесіне байланысты пациенттердің қауіпсіздігі үшін қауіп төндіреді.

139. Айқаспалы контаминацияны, ең алдымен, осы Стандарттың 3-тарауында көрсетілгендей үй-жайлар мен жабдықтарды тиісінше жобалау есебінен болдырмау қажет. Бұл процестің тиісті дизайнымен және кез келген тиісті техникалық немесе ұйымдастырушылық шараларды, оның ішінде айқаспалы контаминация қаупін бақылау үшін тиімді және жаңғыртылатын тазарту процестерін енгізумен нығайтылуы тиіс.

140. Өндірілетін өнімнің айқаспалы контаминация қаупін бағалау және бақылау үшін белсенділікті бағалау мен токсикологиялық бағалауды қоса алғанда, сапа үшін тәуекелдерді басқару процесі пайдаланылуы тиіс. Сондай-ақ, дизайн (жоба) және үй-жайлар мен жабдықтарды пайдалану, персоналдың ауысуы сияқты факторларды ескеру қажет

Микробиологиялық бақылау, белсенді заттардың физика-химиялық сипаттамалары, процесс параметрлері, тазарту процестерінің мүмкіндіктері және өндірілетін өнімді бағалау негізінде белгіленген тиісті шектерге қатысты талдамалық мүмкіндіктер. Сапа үшін қауіптерді басқару процесінің нәтижесі үй-жайлар мен жабдықтар Нақты дәрілік зат немесе дәрілік заттар тобы үшін бөлінуі тиіс қажеттілік пен деңгейді айқындау үшін негіз болуы тиіс. Шығару деңгейі өніммен жанасатын арнайы бөлінген бөліктерден бастап бүкіл өндірісті бөлуге дейін өзгеруі мүмкін. Көп нысаналы учаскедегі бөлінген дербес өндірістік аймақтарда өндірістік қызметті оқшаулау қолайлы болуы мүмкін.

141. Сапа үшін тәуекелдерді басқару процесінің нәтижелері қиылысу тәуекелін бақылау үшін қажетті техникалық және ұйымдастыру шараларының деңгейін айқындау үшін негіз болуы тиіс

Контаминация. Бұл шаралар мұнымен шектелмей мыналарды қамтуы мүмкін.

Техникалық шаралар:

1) бөлінген өндірістер (Үй-жайлар мен жабдықтар););

2) жеке технологиялық жабдығы және жеке желдету және ауа баптау жүйелері (HVAC) бар автономды өндірістік алаңдар. Сондай-ақ, белгілі бір көмекші жүйелерді басқа аймақтарда қолданылатындардан оқшаулау қажет болуы мүмкін;

3) өңдеу, пайдалану, техникалық қызмет көрсету және тазалау процесінде айқаспалы контаминация мүмкіндігін барынша азайтуға мүмкіндік беретін өндірістік үдерістің, Үй-жайлар мен жабдықтардың дизайны;

4) жабдық арасында материалды (өнімді) өңдеу және беру үшін "жабық жүйелерді" пайдалану;

5) оқшаулау шаралары ретінде физикалық тосқауылы бар жүйелерді, оның ішінде оқшаулағыштарды пайдалану;

6) ластану көзіне жақын, мысалы, жергілікті сору құрылғылары арқылы бақыланатын шаңды кетіру;

7) Технологиялық жабдықты, өніммен жанасатын бөлшектерді немесе тазалау қиын жекелеген бөлшектерді (мысалы, сүзгілер), қызмет көрсету құралдарын бөлу;

8) бір реттік технологияларды пайдалану;

9) тазалауды жеңілдетуді ескере отырып жобаланған жабдықты пайдалану;

10) белгілі бір аймақ шегінде ауада болатын контаминантты оқшаулау үшін әуе шлюздері мен қысым каскадын тиісінше пайдалану;

11) тазартылмаған немесе жеткіліксіз тазартылған ауаны рециркуляциядан немесе қайта пайдаланудан туындаған ластану қаупін барынша азайту;

12) валидацияланған нәтижелілігі бар орында автоматты тазалау жүйесін пайдалану ;

13) жалпы тазалау аймақтары үшін жабдықты Жуу, кептіру және сақтау аймақтарын бөлу.

Ұйымдастыру шаралары:

14) кейіннен валидацияланған нәтижелілікпен тазарта отырып, науқандар негізінде бүкіл өндірісті немесе дербес өндірістік алаңдарды бөлу (уақытында бөле отырып бөлу) ;

15) айқаспалы контаминация қаупі жоғары өнімдер өңделетін аймақтардың ішінде арнайы қорғаныш киімді сақтау;

16) жоғары тәуекелді өнімге қатысты сапа үшін тәуекелді басқару тәсілінің тиімділігін қолдау мақсатында әрбір өнімді шығарғаннан кейін тазартуды верификациялау;

17) өлшенген бөлшектермен контаминацияға қарсы шаралардың тиімділігін растау үшін немесе механикалық ауыстыру жолымен контаминация қаупіне байланысты өніммен жанаспайтын беттерді тазартуды верификациялау және өндірістік аймақта және (немесе) іргелес аймақтарда ауа мониторингі;

18) жуу суларымен ластанған және ластанған киімдермен жұмыс істеу жөніндегі арнайы шаралар;

19) төгілу және шашырау жағдайларын, инциденттерді немесе рәсімдерден ауытқуларды тіркеу;

20) үй-жайлар мен жабдықтарға арналған тазарту процестерін тазарту процестері айқаспалы контаминация қаупін тудырмайтындай етіп әзірлеу;

21) бекітілген рәсімдерге сәйкес тазалаудың орындалуын қамтамасыз ету үшін тазалау процесінде жазбаларға арналған толық нысандарды әзірлеу және жабдықтар мен өндірістік аймақтарды тазалау мәртебесінің этикеткаларын пайдалану;

22) процестердің үйлесімділігі кезінде жалпы тазалау аймақтарын пайдалану;

23) оқытудың тиімділігін және рәсімдік бақылаудың тиісті іс-шараларына сәйкестікті қамтамасыз ету үшін персоналдың мінез-құлқын қадағалау болып табылады
.

142. Айқаспалы контаминацияны болдырмау жөніндегі іс-шараларды және олардың тиімділігін белгіленген рәсімдерге сәйкес уақтылы тексеріп отыру керек.

3 -параграф. Валидация

143. Валидация жөніндегі іс-шаралар осы стандарттың орындалуына ықпал етуі тиіс және белгіленген рәсімдерге сәйкес жүргізілуі тиіс. Өткізілген іс-шаралардың нәтижелері және олар бойынша қорытындылар құжатпен ресімделуі тиіс.

144. Жаңа өндірістік рецепт немесе жаңа өндіріс әдісін енгізу кезінде олардың жаппай өндіріске жарамдылығын дәлелдеу қажет. Бұл процесс қарастырылған материалдар мен жабдықтарды пайдалану кезінде қажетті сападағы өнімді үнемі өндіруге мүмкіндік беретіні дәлелденуі керек.

145. Өнімнің сапасына және (немесе) процестің ұдайы өндірілуіне әсер етуі мүмкін жабдықтың немесе бастапқы және өлшеп-оралған материалдарының кез келген өзгерісін қоса алғанда, өндірістік процестің елеулі өзгерістері валидациядан өтуі тиіс.

146. Процестер мен рәсімдерді олардың белгілі бір нәтижелерге қол жеткізу үшін жарамды болып қалатынына кепілдік беру үшін мерзімді қайта біліктілікке (қайта валидацияға) ұшыраған жөн.

4-параграф. Бастапқы материалдар

147. Фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберінде сатып алу және қабылдаумен қатар бастапқы материалдарды жеткізушілердің мәртебесін таңдау, біліктілік, бекіту және қолдау құжатталуы тиіс. Бақылау деңгейі олардың шығу көзін, Өндірістік процесін, жеткізу тізбегінің күрделілігін ескере отырып, нақты материалдармен байланысты тәуекелдерге пропорционалды болуы керек дәрі-дәрмектегі материалдың соңғы мақсаты. Әрбір бекітілген өнім беруші немесе материал үшін растайтын куәліктер болуы тиіс. Осы қызметке тартылған персоналдың жеткізушілер, жеткізу тізбектері және олармен байланысты тәуекелдер туралы өзекті білімі болуы қажет. Мүмкіндігінше бастапқы материалдарды тікелей өндірушіден сатып алу керек.

148. Дәрілік препаратты өндіруші белгілеген бастапқы материалдардың сапасына қойылатын талаптар жеткізушілермен келісілуі тиіс. Өндірістің, сынақтардың және бақылаудың тиісті аспектілері, оның ішінде өңдеуге, таңбалауға, өлшеп-оралғанге және өткізуге қойылатын талаптар, талаптарды қарау, қайтарып алу және алып қою жөніндегі рәсімдер сапа жөніндегі ресми келісімдерде немесе спецификацияларда тіркелуі тиіс.

149. Белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттарды жеткізушілер мәртебесін бекіту және қолдау үшін мыналар талап етіледі.

Белсенді фармацевтикалық субстанциялар үшін:

1) қадағаланатын жеткізу тізбегі орнатылады. Жеткізу тізбегіне байланысты қауіптер (белсенді фармацевтикалық субстанция үшін бастапқы материалдардан дайын дәрілік препаратқа дейін) формальды бағалауға және кезеңдік тексеруге жатады. Фармацевтикалық субстанция сапасына қатысты тәуекел дәрежесін төмендету бойынша тиісті шаралар бар;

2) әрбір жеткізу тізбегінің қадағалануы туралы жазбалар бар және сақталады;

3) тиісті өндірістік практика және тиісті дистрибьюторлық практика талаптарына сәйкестікті растау мақсатында фармацевтикалық субстанцияларды өндірушілер мен дистрибьюторлардың аудиттері жүргізіледі. Дәрілік препаратты өндіруге лицензия ұстаушы мұндай талаптардың сақталуын дербес не келісімшарт бойынша оның атынан әрекет ететін тұлға арқылы тексеруге міндетті;

4) осы стандарттың сақталуын бағалауды қамтамасыз ету үшін аудиттердің тиісті ұзақтығы мен аудит саласы болады. Өндірістік алаңда пайдаланылатын басқа материалдардан әлеуетті айқаспалы контаминация көздеріне назар аударылады. Есеп аудит нәтижесінде анықталған кез келген кемшіліктерді қоса алғанда, барлық ақпаратты толық көрсетеді. Барлық қажетті түзету және алдын-алу шаралары жүзеге асырылады;

5) кейінгі аудиттер стандарттардың сақталуын қамтамасыз ету және бекітілген жеткізу тізбегін одан әрі пайдалану үшін тәуекелдерді талдау негізінде белгіленген кезеңділікпен жүргізіледі.

Қосымша заттар үшін:

6) қосалқы заттар мен қосалқы заттарды жеткізушілер сапа үшін тәуекелдерді бағалаудың формализацияланған жүйесі нәтижелерінің негізінде бақыланады.

қосымша заттар мен қосымша заттарды жеткізушілер сапа үшін қауіптерді бағалаудың формалды жүйесінің нәтижелері негізінде бақылануы тиіс.

150. Бастапқы материалдардың әрбір жеткізуінде ыдыс қаптаманың бүтіндігіне, оның ішінде пломбалардың бүтіндігіне, сондай-ақ жүкқұжатта, өнім берушінің затбелгісінде және дәрілік препаратты өндіруші мақұлдаған өндіруші мен өнім беруші бекіткен ақпараттың сәйкестігіне тексерілуі тиіс. Қабылдау тексерістері құжатталуы тиіс.

151. Егер материалдың бір жеткізуі әртүрлі сериядан тұратын болса, онда әрбір серияны сынамаларды іріктеуге, сынақ жүргізуге және пайдалануға рұқсат беруге қатысты жеке қарау қажет.

152. Қойма аймағындағы бастапқы материалдар осы Стандарттың I бөлімінің 350-тармақшасына сәйкес тиісінше таңбалануы тиіс. Жапсырмаларда келесі ақпарат болуы керек:

өнімнің берілген атауы және қажет болған жағдайда зауытішілік код;

1) алу кезінде берілген серия нөмірі;

2) қолданылатын мазмұнның күйі (мысалы, карантинде, сынақта, рұқсат етілген, қабылданбаған);

3) жарамдылық мерзімі немесе қолданылатын жерде Қайта бақылауды қажет ететін күн.

Егер толық компьютерлендірілген сақтау жүйелері пайдаланылса, онда көрсетілген ақпарат оқылатын нысандағы заттаңбада міндетті түрде болмауы тиіс.

153. Бастапқы материалдар ыдысының әрбір бірлігінің ішіндегісінің түпнұсқалығына кепілдік беретін тиісті рәсімдер немесе шаралар анықталуы тиіс. Сынама алынған ыдыс осы Стандарттың I бөлімінің 205-тармақшасына сәйкес таңбалануы тиіс.

154. Сапаны бақылау бөлімшесі пайдалануға рұқсат берген және жарамдылық мерзімі әлі өтпеген бастапқы материалдарды ғана пайдалану керек.

155. Дайын өнімді өндірушілер тіркеу тақтасында көрсетілген бастапқы материалдардың барлық сынақтарына жауап береді1. Дайын өнімді өндірушілер бекітілген бастапқы материалдарды өндірушінің сынақ нәтижелерін ішінара немесе толық қолдана алады, бірақ кем дегенде № 82 қосымшаға сәйкес әр серияның түпнұсқалығын сынауы керек.

156. Бөгде ұйымның орындауы үшін сынақтарды беру негіздемесі құжатпен ресімделуі тиіс. Келесі талаптар сақталуы керек:

1) бастапқы материалдар сапасының сипаттамаларын қолдау және сынақ нәтижелері жеткізілген материалдарға бұрынғысынша қолданылуын қамтамасыз ету мақсатында бастапқы материалдарды бөлуді (тасымалдауды, көтерме сатуды, сақтауды және жеткізуді) бақылауға ерекше назар аударылады;

2) дәрілік препаратты өндіруші бастапқы материалдарды сынауды (оның ішінде сынамаларды іріктеуді) жүзеге асыратын алаңға (алаңдарға) аудиттерді дербес, сондай-ақ тәуекелдерді ескере отырып айқындалған кезеңділікпен үшінші тұлғалар арқылы жүргізеді. Бұл тіркеу дерекнамасында сипатталған тиісті өндірістік практика талаптарына, спецификацияларға және сынақ әдістеріне сәйкестікті кепілдендіруге арналған;

3) бастапқы материалдарды өндіруші (жеткізуші) ұсынған талдау сертификатына тиісті біліктілігі мен тәжірибесі бар тағайындалған тұлға қол қояды.

Қол қою, егер мұндай куәлік жеке ұсынылмаса, әрбір серияның бастапқы материалдардың келісілген ерекшеліктеріне сәйкестігіне тексерілгеніне кепілдік береді;

4) осы Стандарттың 155-тармағында көрсетілгендей орау материалдарына ұқсас тәсілді қолданады.

5) бастапқы шикізаттың түпнұсқалығына сынақтар тиісті тіркеу дерекнамасының әдістері мен ерекшеліктеріне сәйкес орындалады.

дәрілік препаратты өндірушінің өзіндік (ішкі) сынақтар көлемін қысқарту туралы шешім қабылдау үшін одан бұрын алынған бастапқы материалдардың серияларын бағалауды және олардың сәйкестік тарихын қамтитын бастапқы материалдарды өндірушімен (оның ішінде дистрибьютор арқылы) тиісті жұмыс тәжірибесі бар. Өндіріс немесе сынақ процестеріндегі кез келген елеулі өзгерістерді ескереді;

6) дәрілік препаратты өндіруші (дербес немесе жеке бекітілген келісімшарттық зертхананы пайдалана отырып) тәуекелдерді ескере отырып айқындалған кезеңділікпен толық бақылауды жүзеге асырады және соңғысының сенімділігін тексеру мақсатында бастапқы материалдарды жеткізушінің немесе өндірушінің талдау сертификатымен нәтижелерді салыстырады. Егер сынақтар барысында сәйкессіздіктер анықталса, онда тергеу жүргізіліп, тиісті шаралар қабылданды. Бастапқы материалдарды жеткізушінің немесе өндірушінің талдау сертификаттары осы шаралар аяқталғанға дейін қабылданбайды.

157. Қажетті бастапқы материалдардың таза және тиісті түрде таңбаланған ыдысқа дәл өлшенуін немесе өлшенуін қамтамасыз ету үшін бастапқы материалдарды құжаттық ресімделген рәсімге сәйкес арнайы тағайындалған адамдар ғана беруі тиіс.

158. Әрбір берілген материал, оның массасы немесе көлемі нәтижелері жазыла отырып, тәуелсіз тексеруден өтуі тиіс.

159. Әрбір серия үшін берілген бастапқы материалдар бір жерде сақталуы және тиісті таңбасы болуы тиіс.

5-параграф. Технологиялық операциялар: аралық және өлшеп-оралмаған өнім

160. Кез келген технологиялық операция басталар алдында жұмыс аймағы мен жабдықтың жоспарланған операцияға қатысы жоқ кез келген бастапқы материалдардан , өнімдерден, өнім қалдықтарынан немесе құжаттамалардан тазартылуын және босатылуын қамтамасыз ететін шаралар қабылдануы тиіс.

161. Аралық және өлшеп-оралмаған өнімді тиісті жағдайларда сақтау керек.

162. Сыни процестер осы Стандарттың I бөлігінің 143 – 146-тармақшаларына сәйкес валидациядан өтуі тиіс.

163. Өндіріс процесінде құжаттық қажетті бақылау және өндірістік ортаны бақылау жүргізілуі және жасалуы керек.

164. Өнімнің күтілетін шығуынан кез келген елеулі ауытқу құжатпен ресімделуі және тексерілуі тиіс.

6-параграф. Қаптама материалдары

165. Бастапқы және баспа қаптама материалдарын сатып алуға және бақылауға, сондай-ақ олармен жұмыс істеуге бастапқы материалдардағыдай назар аудару керек.

166. Баспа материалдарына ерекше назар аудару керек. Кесілген заттаңба мен басқа да шашылатын баспа материалдары олардың араласуын болдырмайтын жабық ыдыста бөлек сақталуы және тасымалдануы тиіс. Өлшеп-оралған материалдарды пайдалануға рұқсатты бекітілген және құжатпен ресімделген рәсімге сәйкес арнайы тағайындалған адамдар ғана беруі тиіс.

167. Бастапқы немесе баспа қаптама материалдарының әрбір жеткізіліміне немесе сериясына сәйкестендіру нөмірі немесе сәйкестендіру белгісі берілуі тиіс.

168. Мерзімі өткен немесе пайдалануға жарамсыз баспа немесе Бастапқы орау материалдары құжаттық ресімдеумен жойылуға тиіс.

7-параграф. Қаптама бойынша операциялар

169. Қаптама операциялар жоспарын жасау кезінде айқаспалы контаминация, шатастыру немесе ауыстыру қаупін барынша азайтуға ерекше назар аударылуы тиіс. Физикалық бөлуді көздейтін жағдайларды қоспағанда, әртүрлі өнімдерді бір-біріне тікелей жақын орналастыруға жол берілмейді.

170. Қаптама жөніндегі операциялар басталар алдында жұмыс аймағы, өлшеп-оралған желілері, баспа машиналары және басқа да жабдықтар таза болып табылатындығына және егер олар жоспарланған операция үшін талап етілмесе, бұрын пайдаланылған кез келген дәрілік препараттар, материалдар немесе құжаттар болмайтынына кепілдік беретін шаралар қабылдануы тиіс. Желіні тазарту тиісті рәсімге сәйкес жүргізілуі керек.

171. Қаптама өнімнің атауы мен серия нөмірі әрбір қаптама орнында немесе желіде көрсетілуі тиіс.

172. Өнім мен қаптама материалдары қаптама учаскесіне келіп түскен кезде олардың санын, сәйкестігін және қаптама жөніндегі нұсқаулықтарға сәйкестігін тексеру керек.

173. Бастапқы қаптаманың материалдары толтыру операциясы басталғанға дейін таза болуы тиіс. Шыны сынықтары мен металл бөлшектері сияқты кез-келген контаминацияны болдырмауға және жоюға назар аудару керек.

174. Әдетте, таңбалауды қаптамадан кейін мен жабылғаннан кейін мүмкіндігінше тез қолдану керек. Таңбалау салынғанға дейін шатастыруды немесе қате таңбалауды болдырмайтын қажетті шараларды қабылдау керек.

175. Жеке технологиялық операция ретінде немесе қаптама процесінде жүзеге асырылатын кез келген баспа операцияларының (сериялардың нөмірлерін, жарамдылық мерзімін салу) дұрыс орындалуын мұқият бақылау және құжатпен ресімдеу керек. Қолмен таңбалауға ерекше назар аудару керек, оны үнемі қайта тексеру керек.

176. Арнайы сақтық шаралары кесілген заттаңбаларды пайдалану және штамптарды орау сызығынан тыс салу кезінде сақталуы тиіс. Баспа материалының шатасуын

болдырмау үшін кесілген жапсырмалардың орнына орамдағы жапсырмаларды қолданған жөн.

177. Барлық электрондық кодты оқу құрылғылары, затбелгі есептегіштері және ұқсас құрылғылар дұрыс жұмыс істейтініне кепілдік беретін тексерулер жүргізілуі керек.

178. Мөрдің көмегімен немесе бедерлеу әдісімен салынған өлшеп-оралған материалдарының таңбалануы анық және Түссізденуге немесе өшуге төзімді болуы тиіс.

179. Желіде өнімді қаптама процесін бақылау кезінде, кем дегенде, мыналарды тексеру керек:

1) қаптамалардың жалпы көрінісі;

2) қаптамалардың жиынтықтылығы;

3) өнімнің және буып-түю материалдарының тиісті түрлерін пайдалану;

4) кез келген таңбалауды дұрыс салу;

5) желідегі бақылау құрылғыларының дұрыс жұмыс істеуі.

Қаптама желісінен алынған үлгілерді желіге қайта қайтаруға болмайды.

180. Егер өнімді қаптамалаған кезде күтпеген жағдайлар туындаса, ол арнайы тексеруден, тергеу жүргізілгеннен кейін және тиісті өкілеттігі бар адамның рұқсатымен ғана өндіріске қайтарылуы мүмкін. Көрсетілген әрекеттер белгіленген тәртіппен сақталуы тиіс хаттама түрінде ресімделуі тиіс.

181. Өлшеп-оралмаған өнімнің, баспа қаптама материалының саны мен дайын өнімнің өндірілген бірліктерінің саны арасындағы балансты жасау кезінде белгіленген елеулі немесе әдеттен тыс алшақтық болған жағдайда, тексеруге және шығаруға рұқсат бергенге дейін осы алшақтықтың себебін анықтауға болады.

182. Қаптама жөніндегі операциялар аяқталғаннан кейін оларға серия нөмірі жазылған кез келген қалған қаптама материалдары кейіннен құжаттық ресімдеумен жойылуға тиіс. Таңбаланған қаптама материалдарын қоймаға қайтару бекітілген рәсімге сәйкес жүргізіледі.

8-параграф. Дайын өнім

183. Шығаруға рұқсат бергенге дейін дайын өнім өндіруші белгілеген жағдайларда карантинде ұсталуға тиіс.

184. Шығаруға рұқсат алған сәтке дейін осы Стандарттың 6-тарауында белгіленген тәртіппен дайын өнім мен құжаттамаға бағалау жүргізілуге тиіс.

185. Шығаруға рұқсат берілгеннен кейін дайын өнім өндіруші белгілеген шарттарда сатуға жарамды қор ретінде сақталуы тиіс.

9-параграф. Қабылданбаған, қайта пайдаланылған және қайтарылған материалдар мен өнімдер

186. Қабылданбаған материалдар мен өнімдердің нақты таңбасы болуы және қолжетімділігі шектеулі аймақтарда бөлек сақталуы тиіс. Олар өнім берушіге қайтарылуға, қайта өңдеуге (егер бұл рұқсат етілсе) немесе жоюға жатады. Кез келген орындалған әрекеттер құжатпен ресімделуі және тиісті өкілеттігі бар тұлғалармен бекітілуі тиіс.

187. Ауытқыған өнімді қайта өңдеуге ерекше жағдайларда дайын өнім сапасының нашарлауы және ерекшеліктердің барлық талаптары орындалған жағдайда жол беріледі . Қайта өңдеу кейіннен Құжаттамалық ресімдей отырып, ықтимал тәуекелді бағалағаннан кейін бекітілген рәсімге сәйкес жүзеге асырылады.

188. Өндірістің белгілі бір сатысында дәл осындай өнімнің сериясымен біріктіру жолымен тиісті сападағы бұрын шығарылған сериялардың барлық сериясын немесе бір бөлігін қайта пайдалануға алдын ала санкция берілуге тиіс. Мұндай енгізуді, жарамдылық мерзіміне кез келген ықтимал әсерді қоса алғанда, туындайтын тәуекелдерді бағалауды ескере отырып, белгіленген рәсімге сәйкес жүзеге асыру керек. Қайта пайдалану жөніндегі қызмет құжатпен ресімделуі тиіс.

189. Қайта өңдеуден өткен кез келген дайын өнімді немесе қайта пайдаланылған өнім қосылған өнімді қосымша бақылау қажеттілігін сапаны бақылау бөлімшесі айқындайды.

190. Өндіруші тарапынан бақылау жоғалған нарықтан Қайтарылған өнім, оның сапасы қанағаттанарлық екеніне күмән жоқ жағдайларды қоспағанда, жойылуы тиіс. Қайта іске асыру, қайта таңбалау немесе қайта пайдалану туралы шешім сапаны бақылау бөлімшесі жазбаша рәсімге сәйкес жүргізген сыни бағалаудан кейін ғана қабылдануы мүмкін. Бұл жағдайда өнімнің сипатын, оның тарихы мен жағдайын, арнайы сақтау шарттарын сақтауды және шығарылған күннен бастап өткен уақытты ескеру қажет. Өнімнің сапасына қатысты кез келген күмән туындаған кезде оны қайта пайдалануға немесе қайта шығаруға жол берілмейді, бірақ белсенді ингредиенттерді регенерациялау мақсатында оны химиялық өңдеуге жол беріледі. Барлық орындалатын әрекеттер құжатталған болуы керек.

10-параграф. Өндірістік қиындықтарға байланысты өнімнің жетіспеушілігі

191. Өндіруші жеткізудің ерекше шектелуіне әкелуі мүмкін өндірістік операциялардағы кез келген қиындықтар туралы тіркеу куәлігінің ұстаушысына хабарлауы керек. Мұндай хабарлама уәкілетті органдардың атына жіберілетін тіркеу куәлігін ұстаушы тарапынан жеткізуді шектеу туралы хабарлама рәсімін оңайлату үшін уақтылы жүзеге асырылуы тиіс.

7-тарау. Сапаны бақылау

1-параграф. Қағидаты

192. Осы бөлімнің ережелері осы Стандарттың барлық ережелерімен үйлесімде қаралуы тиіс.

Сапаны бақылау сынамаларды іріктеу рәсімдеріне, ерекшеліктерге және сынақтарды жүргізуге, сондай – ақ қажетті сынақтарды жүргізуге кепілдік беретін, сондай-ақ бастапқы және өлшеп-оралған материалдарының пайдалану үшін рұқсат етілмеуін қамтамасыз ететін ұйымдастыру, құжаттау және шығару рәсімдеріне, өнім-олардың сапасы белгіленген талаптарға сәйкес деп танылғанға дейін өткізу және жеткізу үшін қолданылады.

Сапаны бақылау зертханалық жұмыстармен шектелмейді және өнім сапасына қатысты барлық шешімдерді қабылдауға қатысуы тиіс. Сапаны бақылау бөлімшесінің қанағаттанарлық жұмысының негізгі қағидасы оның өндірістен тәуелсіздігі болып саналады.

193. Әрбір өндірушіде басқа бөлімшелер мен бөлімдерден тәуелсіз сапаны бақылау бөлімшесі болуы тиіс. Осы бөлімше басшысының тиісті біліктілігі мен тәжірибесі болуы тиіс, оның қарамағында бір немесе бірнеше бақылау зертханасы болуы мүмкін. Бөлімше сапаны бақылау жөніндегі іс-шараларды тиімді орындау үшін жеткілікті ресурстармен қамтамасыз етілуі тиіс.

194. Сапаны бақылау бөлімшесі басшысының негізгі міндеттері осы стандарттың I бөлімінің 2-тарауында баяндалған. Сапаны бақылау бөлімшесінің сапаны бақылау жөніндегі барлық рәсімдерді әзірлеу, валидациялау және орындалуын қамтамасыз ету, материалдар мен өнімдердің бақылау және (немесе) мұрағаттық үлгілерін қадағалау, материалдар мен өнімдер салынған қаптамалардың дұрыс таңбалануын қамтамасыз ету , өнім тұрақтылығының мониторингі, өнім сапасына қатысты шағымдарды тексеруге қатысу және т. б. сияқты өзге де міндеттері болуы мүмкін. Барлық операцияларды жүргізу және олардың нәтижелері құжаттауды қажет етеді.

195. Дайын өнімді бағалау өндіріс жағдайларын, өндіріс процесіндегі сынақ нәтижелерін, өндірістік құжаттаманы шолуды (қаптама бойынша құжаттаманы қоса алғанда), дайын өнімге арналған спецификация талаптарына сәйкестігін және түпкілікті қаптаманы тексеруді қоса алғанда, оған қатысты барлық факторларды қамтуы тиіс.

196. Сапаны бақылау бөлімшесінің персоналы сынамаларды іріктеуді жүзеге асыру және қажет болған жағдайда тексеру жүргізу үшін өндірістік аймақтарға рұқсаты бар.

2-параграф. Сапаны бақылаудың тиісті зертханалық практикасы

197. Бақылау зертханаларының үй-жайлары мен жабдықтары осы стандарттың I бөлігінің 3-тарауында көрсетілген сапаны бақылау аймақтарына қойылатын жалпы және ерекше талаптарға жауап береді.

Кездейсоқ айқаспалы контаминация мүмкіндігін болдырмау үшін зертханалық жабдық жоспарлы негізде жоғары тәуекел дәрежесі бар аймақтар арасында қозғалмауы

тиіс. Атап айтқанда, микробиологиялық зертхана айқаспалы ластану қауіпін барынша азайтатындай етіп ұйымдастырылуы тиіс.

198. Бақылау зертханаларының персоналы, үй-жайлары мен жабдықтары өндірістік операциялардың сипаты мен көлеміне байланысты міндеттерге сәйкес келеді. Кейбір жағдайларда сыртқы зертханаларды олар осы стандарттың I бөлігінің 7-тарауында көрсетілген талаптарды орындаған және сапаны бақылау құжаттарына тиісті жазбалар енгізген жағдайда пайдалануға болады.

3-параграф. Құжаттама

199. Зертханалардың құжаттамасы осы Стандарттың I бөлімінің 4-тарауында көрсетілген талаптарға сәйкес келеді. Бұл құжаттаманың негізгі бөлігі сапаны бақылауға қатысты.

Сапаны бақылау бөлімшесінде мынадай құжаттама қолжетімді болуы тиіс:

1) ерекшеліктер;

2) сынамаларды іріктеуді, сынақтар жүргізуді, жазбаларды (оның ішінде талдамалық жұмыс парақтарын және (немесе) зертханалық журналдарды), тіркеуді және тексеруді сипаттайтын рәсімдерді;

3) өлшеу аспаптарын калибрлеу және олардың біліктілігін және жабдыққа техникалық қызмет көрсету рәсімдері мен жазбалары;

4) ерекшеліктерден ауытқулары бар және трендтерден (трендтерден) тыс нәтижелерді тексеру тәртібі);

5) талдамалық есептер (немесе) талдау сертификаттары немесе сапаны растайтын басқа да құжаттар;

6) талап етілетін өндірістік орта мониторингінің деректері (ауа, су, басқа да технологиялық орта) ;

7) қолданылатын сынақ әдістемелерінің валидациясы бойынша жазбалар.

200. Дәрілік зат сериясына дерекнамаға байланысты сапаны бақылау жөніндегі кез келген құжаттаманы осы стандарттың I бөлімінің 4-тарауында көзделген серия құжаттамасын сақтауға қойылатын талаптарға сәйкес сақтау керек.

201. Деректердің кейбір түрлері үшін (сынақ нәтижелері, шығулар, өндірістік ортаны бақылау және т.б.) жазбалар бар үрдістерді (трендтерді) бағалауды жүргізуге мүмкіндік беретін тәсілмен жүргізілуге тиіс. Үрдістер (трендтер) шегінен шығатын спецификация талаптарынан ауытқулары бар кез келген деректер қаралуы және тергеу жүргізу үшін жіберілуі тиіс.

202. Серия құжаттамасының бөлігі болып табылатын ақпаратқа қосымша зертханалық журналдар және (немесе) жазбалар сияқты құжаттарда тіркелген басқа да бастапқы деректер сақталуы және қолжетімді болуы тиіс.

4-параграф. Сынама алу

203. Сынамаларды іріктеуді құжатталған рәсімдерге сәйкес жүзеге асыру және құжаттық ресімдеу қажет.:

1) Сынама алу әдісі;

2) қолданылатын жабдық;

3) іріктелетін сынамалар саны;

4) сынаманы кез келген талап етілетін бөлу жөніндегі Нұсқаулық;

5) сынамалар үшін пайдаланылатын контейнердің түрі мен жай-күйі;

6) іріктелген сынамалары бар контейнерлерді сәйкестендіру;

7) сақтауға жататын кез келген ерекше сақтық шаралары, әсіресе стерильді немесе зиянды заттардың сынамаларын алу кезінде; сақтау шарттары;

8) Сынама алуға арналған жабдықты тазалау және сақтау жөніндегі Нұсқаулық.

204. Сынақтар үшін берілген үлгілер олар іріктеп алынған материал немесе өнім сериясы үшін репрезентативті болуы тиіс. Процестің маңызды кезеңдерін (мысалы, оның басталуы немесе аяқталуы) бақылау үшін басқа сынамалар да алынуы мүмкін. Сынамаларды іріктеудің пайдаланылатын жоспары тиісті түрде негізделуі және тәуекелдерді басқару қағидаттарына негізделуі тиіс.

205. Үлгілері бар контейнерлерде затбелгі болуы керек олардың ішіндегісін (серия нөмірі), сынамаларды іріктеу күнін, сондай-ақ үлгілер іріктеп алынған ыдыстық орындардың белгіленуін көрсете отырып жүргізіледі. Олармен жұмыс шатастыру қаупін барынша азайтатындай және үлгілерді сақтаудың қолайсыз жағдайларынан қорғайтындай етіп жүргізіледі.

206. Бақылау және мұрағаттық үлгілерге қатысты қосымша талаптар осы Стандарттың № 19 қосымшасында келтірілген.

5-параграф. Сынақ жүргізу

207. Сынақ әдістемелері валидацияланады. Сынақ әдістемесін қолданатын және оның бастапқы валидациясын орындамаған зертхана сынақ әдістемесінің жарамдылығын верификацияланады. Тіркеу деректерінің тиісті құжаттарында сипатталған сынақтарды жүргізу жөніндегі барлық операцияларды бекітілген әдістемелерге сәйкес жүргізеді.

208. Алынған нәтижелер құжатталады. Сапа көрсеткіштері ретінде анықталған параметрлердің нәтижелерінемесе сыни және барлық есептеулер бір-бірімен үйлесімділікті тексеріп, олар үшін үрдістерді (трендтерді) бағалау керек. Барлық есептеулер мұқият тексеріледі.

209. Жүргізілген сынақтар құжатталады.

Жазбалар келесі деректерді қамтиды:

1) бастапқы материалдардың немесе өнімнің және қолданылатын жерде дәрілік нысанның атауы;

2) серия нөмірі және қолданылатын жері, өндірушінің және (немесе) өнім берушінің атауы;

3) сынақтар жүргізудің тиісті ерекшеліктері мен әдістемелеріне сілтемелер;

4) бақылаулар мен есептеулерді қоса алғанда, сынақ нәтижелері және талдаудың барлық сертификаттарына сілтемелер;

5) сынақтар жүргізу күні;

6) сынақтар жүргізген адамдардың тегі мен аты-жөні көрсетіледі;

7) сынақтар мен есептеулердің жүргізілуін тексерген адамдардың тегі мен аты-жөні (қолданылатын жерде);

8) рұқсат беру немесе өнімді қабылдамау туралы бір мәнді қорытынды (немесе басқа мәртебе туралы шешім), күні және жауапты адамның қолы;

9) пайдаланылған жабдыққа сілтемелер.

210. Өндіріс процесінде, оның ішінде өндірістік аймақта өндірістік персонал орындайтын барлық бақылау сапаны бақылау бөлімшесі бекіткен әдістемелерге сәйкес жүзеге асырылуы керек, ал оның нәтижелері құжатпен рәсімделуі керек.

211. Зертханалық реактивтердің, өлшеу ыдыстарының, титрленген ерітінділердің, стандартты үлгілер мен қоректік ортаның сапасына ерекше назар аударады. Оларды құжатталған рәсімдерге сәйкес дайындайды және бақылайды. Бақылау деңгейі олардың тағайындалуына және тұрақтылық туралы қолжетімді деректерге мөлшерлес болады.

212. Стандартты үлгілер мақсаты бойынша пайдалану үшін жарамды деп танылады. Олардың біліктілігі мен сертификатталуы бір мәнді белгіленуі және құжатталады.

Бастапқы стандартты үлгілер ретінде ресми танылған көздерден (олар болған кезде) фармакопеялық стандартты үлгілерді пайдалану, егер өзгесі толық көлемде негізделмесе (қайталама стандартты үлгілерді пайдалануға, егер олардың бастапқы стандартты үлгілерге дейін қадағалануы көрсетілсе және құжатталса, рұқсат етіледі). Бұл фармакопеялық үлгілер, егер уәкілетті орган өзгеше рұқсат етпесе, тиісті фармакопеялық баптарда (монографияларда) сипатталған мақсаттарда пайдаланылады.

213. Зертханалық реактивтер, ерітінділер, стандартты үлгілер және қоректік орталар дайындалған күні және қай жерде қолданылатыны, ашылуы және орындаушының қолы көрсетіле отырып таңбалануы тиіс. Заттаңбаларда реактивтер мен қоректендіру ортасының жарамдылық мерзімі, сондай-ақ оларды сақтаудың ерекше шарттары көрсетілуі тиіс. Титрленген ерітінділер үшін титрді соңғы белгілеу күнін және түзетудің тиісті соңғы қолданыстағы коэффициентін көрсетеді.

214. Қажет болған жағдайда контейнерде сынақ жүргізу үшін пайдаланылатын әрбір заттың (мысалы, реактивтердің, ерітінділердің және стандартты үлгілердің) алынған күнін көрсету қажет. Оларды пайдалану және сақтау жөніндегі нұсқаулықтарды сақтау қажет. Белгілі бір жағдайларда реактивтерді алғаннан кейін немесе пайдалану алдында олардың ұқсастығына сынақ және (немесе) өзге де сынақ жүргізу қажет болады.

215. Егер ғылыми негізделмеген болса, қоректік орта өндірушінің талаптарына сәйкес дайындалады. Барлық қоректік ортаның жарамдылығы оларды қолданар алдында тексеріледі.

216. Пайдаланылған микробиологиялық орта мен штаммдар стандартты рәсімге сәйкес деконтаминацияға ұшырауы және айқаспалы контаминацияны және қалдықтардың сақталуын болдырмайтындай етіп кәдеге жаратылады. Пайдаланылатын микробиологиялық ортаны сақтау мерзімі белгіленуі, құжатталуы және ғылыми негізделеді.

217. Компоненттерді, материалдарды немесе өнімдерді бақылау үшін пайдаланылатын жануарларды жұмыс алдында карантинге қою керек. Жануарларды жоспарланған пайдалануға жарамдылығын қамтамасыз ететіндей етіп ұстайды және бақылайды. Жануарларды айқындайды. Оларды пайдалану тарихын көрсететін тиісті жазбаларды жүргізеді.

6-параграф. Ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасы

218. Тіркелген дәрілік затты өткізу басталғаннан кейін қайталама (тұтынушылық) қаптамадағы осы құрам өнімінің тұрақтылығымен кез келген проблеманы (мысалы, қоспалар деңгейінің немесе еру бейінінің өзгеруі) анықтауға мүмкіндік беретін тұрақты негізде қолданылатын бағдарламаға сәйкес дәрілік заттың тұрақтылығына мониторинг жүргізеді.

219. Тұрақтылықты ағымдағы зерттеу бағдарламасының мақсаты өнімнің барлық жарамдылық мерзімі ішінде оның мониторингін жүзеге асыру және таңбалауда көрсетілген жағдайларда сақтау кезінде өз спецификациялары шегінде өнімнің қалатынын (және не қалатынын күтуге болады) анықтау болып табылады.

220. Бұл бағдарлама, негізінен, сатуға арналған қаптамадағы дәрілік затқа жатады, алайда өлшеп-оралмаған өнімге де назар аударады. Мысалы, егер өлшеп-оралмаған өнімді өлшеп-оралған және (немесе) өндірістік учаскеден өлшеп-оралған учаскесіне беру алдында ұзақ уақыт сақтаса, мұндай жағдайлардың буып-түйілген өнімнің тұрақтылығына әсерін бағалау және зерделеді. Сонымен қатар, ұзақ уақыт бойы сақталатын және пайдаланылатын аралық өнімдерге назар аударады. Қалпына келтірілген өнімнің (қолданар алдында дайындалған) тұрақтылығын зерттеуді дәрілік затты әзірлеу кезінде жүргізу керек, мұндай өнімнің тұрақтылығын ағымдағы бақылау талап етілмейді.

Алайда, қолданылатын жерде қалпына келтірілген өнімнің тұрақтылығы бақыланады.

221. Ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасы осы стандарттың I бөлімінің 4-тарауында келтірілген жалпы ережелерге сәйкес жазбаша түрде жазылуы, ал нәтижелері есеп түрінде ресми түрде ұсынылады. Тұрақтылықты ағымдағы сынау бағдарламасы үшін пайдаланылатын жабдық (атап айтқанда, климаттық камералар)

осы Стандарттың I бөлімінің 3-тарауында және № 15 қосымшада көрсетілген жалпы қағидаларға сәйкес біліктіліктен өтеді және қызмет көрсетіледі.

222. Ағымдағы тұрақтылықты сынау жоспары және (немесе) хаттамасы жарамдылық мерзімі аяқталғанға дейінгі кезеңді қамтуы және мынадай деректерді қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

1) Әр түрлі дозалар мен сериялардың әртүрлі өлшемдеріне арналған сериялардың (сериялардың) саны, егер бұл қолданылса;

2) сынаудың тиісті физикалық, химиялық, микробиологиялық және биологиялық әдістері;

3) жарамдылық критерийлері;

4) Сынақ әдістемелеріне сілтемелер;

5) контейнер жүйесінің сипаттамасы (тығындау элементі);

6) сынақ жиілігі (уақыт бойынша бақылау нүктелері);

7) сақтау шарттарының сипаттамасы;

8) осы дәрілік затқа тән басқа да қажетті параметрлер.

223. Ағымдағы тұрақтылықты сынау жоспары және (немесе) хаттамасы жоспарда оны негіздеу және құжаттау шартымен тіркеу дерекнамасында ұсынылған бастапқы ұзақ мерзімді тұрақтылықты сынау жоспарынан өзгеше болады.

224. Сериялардың саны мен сынақ жиілігі трендтерді талдау үшін қажетті мәліметтер санын қамтамасыз етеді. Егер өзгеше негізделмеген болса, тұрақтылықты сынау бағдарламасына жыл сайын әрбір дозада және бастапқы қаптаманың әрбір түрінде өндірілген дәрілік заттың кемінде бір сериясын енгізіледі (егер жыл бойы бірде-бір серия өндірілмеген). Егер дәрілік заттардың тұрақтылығын ағымдағы сынау үшін жануарларды пайдалану қажет болса және баламалы валидацияланған әдістемелер болмаса, сынақ жиілігін қауіпті бағалауға байланысты тәсілді ескере отырып белгілеуге болады. Ғылыми негіздеме болған жағдайда брэкетинг пен матрицаларды құру жоспарлары пайдаланылады.

225. Кейбір жағдайларда ағымдағы тұрақтылықты сынау бағдарламасына қосымша серияларды қосу керек. Мысалы, ағымдағы тұрақтылықты сынау өндіріс немесе орау процесінде кез-келген елеулі өзгерістен немесе айтарлықтай ауытқудан кейін жүзеге асырылуы керек. Бағдарламаға қосу үшін қайта пайдалану, қайта өңдеу немесе регенерациялау жөніндегі кез келген операциялар назарға алынады.

226. Ағымдағы тұрақтылықты сынау нәтижелері негізгі персоналға, атап айтқанда, уәкілетті тұлғаға (тұлғаларға) қолжетімді болады. Егер тұрақтылықты ағымдағы зерттеу өлшеп-оралмаған өнім немесе дайын өнім өндірілетін өндірістік алаңнан өзгеше алаңда жүргізілсе, онда тиісті тараптар арасында жазбаша келісім жасалады. Тұрақтылықтың ағымдағы сынағының нәтижелері өндіріс алаңына оларды шолу үшін уәкілетті органмен (ұйыммен) ұсынылады.

227. Ерекшеліктен тыс нәтижелер немесе атиптік емес Елеулі үрдістер (трендтер) тексерілуі тиіс.

ерекшеліктің немесе елеулі теріс үрдістің (трендтің) шегінен шығатын кез келген расталған нәтижені тиісті уәкілетті органдарға немесе ұйымдарға хабарлау қажет. Осы стандарттың і бөлігінің 8-тарауына сәйкес нарыққа шығарылған сериялларға ықтимал әсерін қарастыру және тиісті уәкілетті органдармен кеңесу қажет.

228. Алынған барлық деректер бойынша қорытындылар, оның ішінде бағдарлама бойынша кез келген аралық қорытындылар жазбаша түрде жүргізілуі тиіс. Мұндай қорытындылар мерзімді шолуға жатады.

7-параграф. Сынақ әдістемелерін трансферттеу (беру)

229. Сынақ әдістемесінің трансферіне (берілуіне) дейін беруші тарап сынақ әдістемесінің тіркеу дерекнамасында сипатталғанға сәйкес келетініне көз жеткізуі тиіс.

Қолданыстағы ұсынымдарға сәйкестігіне кепілдік беру үшін сынақ әдістемесінің бастапқы валидациясына тексеру жүргізу қажет. Техникалық трансферт процесі басталғанға дейін қандай да бір қосымша валидациялық жұмыстарды жүргізу қажеттілігін анықтау үшін талап етілетін сәйкессіздіктерді талдауды жүргізу және құжаттық ресімдеу.

230. Сынақ әдістемелерінің трансферті (беруі) бір зертханадан (беретін зертханадан) басқа зертханаға (қабылдайтын зертханаға) егжей-тегжейлі хаттамада сипатталуы тиіс .

231. Сынақ әдістемелерінің трансферт (беру) хаттамасы мыналарды қамтуы тиіс:

1) Орындалатын сынақтарды және берілуге жататын сынақтардың тиісті әдістемелерін сәйкестендіру;

2) оқытуға қойылатын қосымша талаптарды сәйкестендіру;

3) сынақтар үшін стандарттар мен үлгілерді сәйкестендіру;

4) сынақтар үшін үлгілерді сақтауды тасымалдаудың кез келген арнайы шарттарын сәйкестендіру;

5) әдіснаманың ағымдағы валидациялық зерттеулеріне негізделетін жарамдылық өлшемдері.

232. Хаттамадан ауытқулар сынақ әдістемелерінің трансферт (беру) процесі аяқталғанға дейін тексерілуі тиіс. Сынақ әдістемелерінің трансфері (берілуі) туралы есеп процестің салыстырмалы нәтижесін қамтуы және егер қолданылса, сынақ әдістемелерін одан әрі қайта мамандандыруды талап ететін салаларды айқындауы тиіс.

233. Егер қолданылатын болса, басшылықтарда сипатталған және нақты Талдамалық әдістемелердің (мысалы, жақын инфрақызыл саладағы спектроскопия) трансферіне қатысты ерекше талаптарды қарастыру қажет.

8-тарау. Орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызмет (аутсорсинг)

1-параграф Қағидаты

234. Осы Стандарт қолданылатын және басқа тұлғаға берілген кез келген қызмет (аутсорсинг) өнімнің немесе орындалатын жұмыстардың қанағаттанғысыз сапасына алып келетін әртүрлі оқылымдарды болдырмау үшін тиісті түрде анықталуы, келісілуі және бақылануы тиіс. Тапсырыс беруші мен Орындаушы арасындағы келісім жазбаша түрде ресімделуі тиіс көрсетілген нақты айқындалған міндеттерді тараптардың әрқайсысы. Тапсырыс берушінің сапаны басқару жүйесі өнімнің әрбір сериясының шығарылуын растайтын уәкілетті тұлғаның өз міндеттерін толық көлемде қалай орындайтынын дәл белгілеуі тиіс.

Осы тарауда келтірілген талаптар өндірісті лицензиялаудың дәрілік препараттарын тіркеуге қатысты өндірушілердің уәкілетті органдар алдындағы жауапкершілігін белгілейді. Олар орындаушы мен тапсырыс берушінің басқа нормативтік құқықтық актілермен реттелетін тұтынушы алдындағы жауапкершілігін белгілемейді.

235. Орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызмет (аутсорсинг) көрсетілген қызмет байланысты өнім, жұмыстар немесе қызметтер және осындай қызметпен байланысты барлық техникалық іс-шаралар көрсетілген жазбаша келісіммен ресімделуі тиіс.

236. Техникалық немесе өзге де іс-шаралардың кез келген ұсынылған өзгерістерін қоса алғанда, басқа тұлғаға орындау үшін берілген қызмет шеңберінде жүргізілетін барлық іс-шаралар заңнама талаптарына және қолданылатын жерде дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына жауап беруі тиіс.

237. Егер дәрілік препараттың тіркеу куәлігін ұстаушы және өндіруші бір ұйым болып табылмаса, осы тараудың қағидаттарын ескеретін тиісті іс-шаралар жүргізілуі тиіс.

2-параграф. Тапсырыс беруші

238 Тапсырыс берушінің фармацевтикалық сапа жүйесі басқа тұлғаға орындау үшін берілген кез келген қызметті бақылауды және тексеруді (аутсорсинг) қамтуы тиіс. Тапсырыс беруші көрсетілген қызметті бақылауды қамтамасыз ететін рәсімдердің болуына кепілдік береді. Бұл рәсімдер сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарын қамтуы және төменде келтірілген ережелерді ескеруі тиіс.

239. Қызметті орындаушыға орындау үшін бергенге дейін тапсырыс беруші орындаушының тиісті жұмыстарды сәтті орындауға қатысты заңдылығына, жарамдылығына және құзыреттілігіне көз жеткізуі тиіс. Тапсырыс беруші сондай-ақ келісімге осы стандарт талаптарының орындалуын қамтамасыз ететін ережелердің енгізілуіне жауап береді.

240. Тапсырыс беруші орындаушыға барлық ақпаратты ұсынуы тиіс дәрілік препараттың заңнамаға және тіркеу деректеріне сәйкес келісімде көзделген жұмыстарды дұрыс орындау үшін қажетті мәліметтер. Тапсырыс беруші орындаушы

өнімге немесе жұмысқа байланысты, оның үй-жайлары, жабдықтары, персоналы, басқа да материалдары немесе өнімдері үшін қауіп төндіруі мүмкін барлық проблемалар туралы толық хабардар болуына кепілдік беруі тиіс.

241. Тапсырыс беруші орындаушының кез келген қажетті жақсартуды енгізуін қоса алғанда, орындаушының іс-әрекетін бақылауы және тексеруі тиіс.

242. Тапсырыс беруші орындау үшін басқа тұлғаға берілген қызметке байланысты жазбалар мен нәтижелерді тексеруге және бағалауға (аутсорсинг) жауапты болып табылады. Тапсырыс беруші өз бетінше немесе орындаушының уәкілетті тұлғасының растауы негізінде оған орындаушы ұсынған барлық өнім мен материалдар осы стандартқа және дәрілік препараттың тіркеу деректеріне сәйкес өндірілгеніне көз жеткізуі тиіс.

3-параграф. Орындаушы

243. Орындаушының өзіне тапсырыс беруші тапсырған жұмыстарды тиісінше орындау үшін қажетті үй-жайлары, жабдықтары, сондай-ақ білімі, тәжірибесі және құзыретті персоналы болуы тиіс.

244. Орындаушы өзіне ұсынылған барлық өнімдердің, бастапқы материалдар мен мәліметтердің мақсатына сай пайдалануға жарамды екеніне көз жеткізуі тиіс.

245. Орындаушы тапсырыс берушінің алдын ала қарауынсыз және келісімінсіз келісім бойынша өзіне тапсырылған жұмыстарды немесе қызметтерді үшінші тарапқа бермеуге тиіс. Орындаушы мен үшінші тарап арасында келісім жасасу кезінде үшінші тараптың сәйкестігін бағалау туралы мәліметтерді қоса алғанда, ақпарат Бастапқы тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы сияқты түрде ұсынылатынына кепілдік қамтамасыз етілуге тиіс.

246. Орындаушы келісім шеңберінен тыс рұқсатсыз өзгерістер жасамауы керек, өйткені бұл тапсырыс беруші үшін жүргізілетін жұмыстардың сапасына теріс әсер етуі мүмкін.

247. Орындаушы келісім-шарт бойынша талдау жүргізуді қоса алғанда, орындау үшін басқа тұлғаға берілетін жұмыстар (аутсорсинг) уәкілетті органдардың тексеруіне жататынын түсінуі тиіс.

4-параграф. Келісім

248. Тапсырыс беруші мен орындаушы арасында келісім жасалуға тиіс, онда олардың өзара міндеттемелері мен орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызметке (аутсорсингке) байланысты ақпаратты беру рәсімдері анықталуы тиіс. Келісімнің техникалық аспектілерін осы стандартқа сәйкес көрсетілген қызметке байланысты

тиісті білімі бар құзыретті тұлғалар жасауы тиіс. Аутсорсингке берілетін қызмет туралы барлық келісімдер заңнамаға, дәрілік препараттың тіркеу деректеріне сәйкес келуі және екі тараппен келісілуі тиіс.

249. Келісімде орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызметтің әрбір кезеңі үшін кім жауап беретіні (мысалы, білімді басқару, технологияны көшіру, жеткізу тізбегін қамтамасыз ету, үшінші тараппен келісім жасасу, бастапқы шикізатты, материалдарды сатып алу және олардың сапасы, сынақтар жүргізу және бастапқы және өлшеп-оралған материалдарын пайдалануға рұқсат беру, өндірісті жүргізу және сапаны бақылау (өндіріс процесінде бақылауды, үлгілерді іріктеуді және оларды талдауды қоса алғанда) біржақты көрсетілуі тиіс.

250. Орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызметпен байланысты барлық жазбалар , мысалы, өнімді өндіру, талдау және өткізу жазбалары, сондай-ақ тиісті бақылау үлгілері тапсырыс берушіде сақталуы немесе оған қол жетімді болуы тиіс. Өнім сапасын бағалауға қатысты кез келген жазбалар талаптар қойылған, талаптарға болжамды сәйкессіздіктер ұсынылған жағдайда немесе өнімді бұрмалау туралы болжам болған жағдайда тексеру кезінде тапсырыс берушіге қолжетімді және оның тиісті рәсімдерінде дәл айқындалуға тиіс.

251. Келісімде тапсырыс берушінің орындаушы орындайтын немесе өзара келісілген үшінші тарап орындайтын қызметтің аудитіне құқығы көзделеді.

9-тарау. Шағымдар, сапа ақаулары және өнімге пікірлер

1-параграф. Қағидаты

252. Адамдардың денсаулығын сақтау мақсатында шағымдарды, оның ішінде әлеуетті сапа ақауларын тіркеу, бағалау, тексеру және қарау жөніндегі және (қажет болған жағдайда) дәрілік заттарды тарату желісінен тиімді және жедел кері қайтарып алу жөніндегі жүйелер мен тиісті рәсімдер болуы тиіс. Сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттары сапа ақауларын тексеру және бағалау кезінде, сондай-ақ өнімді кері қайтарып алуға, түзету және алдын алу іс-қимылдарына және азайту жөніндегі басқа да шаралар. Осы қағидаттарға қатысты басшылық осы стандарттың 1-тарауында қамтылған.

Барлық мүдделі уәкілетті органдар (ұйымдар) дәрілік зат немесе зерттелетін дәрілік зат сапасының ақауы расталған (өндірістік ақау, өнімнің бүлінуі, бұрмалау анықталған, тіркеу дерекнамасына немесе өнім ерекшеліктерінің файлына сәйкес келмеген немесе сапамен байланысты кез келген басқа да күрделі проблемалар) жағдайда өнімді кері қайтарып алуға немесе жеткізілімдердің әдеттен тыс қысқаруына әкеп соғуы мүмкін уақтылы хабардар етілуі тиіс. Егер нарықта өнім дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына сәйкес емес деп танылса, сәйкессіздік дәрежесі жоспарланбаған ауытқулармен жұмыс істеуге қатысты осы Стандарттың № 16-қосымшасында

көрсетілген шектеулерді қанағаттандыратын жағдайда мүдделі уәкілетті органдарды (ұйымдарды) хабардар ету талап етілмейді.

Орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызмет (аутсорсинг) жағдайында келісімде өндірушінің, тіркеу дерекнамасы иесінің және (немесе) демеушінің және үшінші тараптардың бағалау, шешім қабылдау, ақпаратты тарату және ақаулы өнімге байланысты әлеуетті қауіпті төмендету жөніндегі іс-қимылдарды іске асыруға қатысты рөлі мен міндеттері сипатталуы тиіс.

Орындау үшін басқа тұлғаға берілетін қызметке (аутсорсингке) қатысты басшылық осы стандарттың 7-тарауында келтірілген. Мұндай келісімдер, сондай-ақ сапа ақауларын басқару мақсатында және кері қайтарып алуға байланысты мәселелермен байланысты жүзеге асыру үшін әрбір тараптың жауапты тұлғаларының байланыс деректерін қамтылады.

2-параграф. Персонал және ұйым

253. Шағымдар мен сапа ақауларын тексеруді басқару және пікірлерді қоса алғанда, кез келген ықтимал тәуекелді басқару үшін қабылдануы тиіс шараларға қатысты шешімдер қабылдау үшін тиісінше оқытылған және тәжірибелі персонал жауапты болуы тиіс. Егер басқаша негізделмесе, бұл адамдар ұйымның сату және маркетинг бөлімшелерінен тәуелсіз болуы керек. Егер осы тұлғалардың бірі тиісті серияны (сериялады) шығару үшін сертификаттауға қатысатын уәкілетті тұлға болып табылмаса, уәкілетті тұлға кез келген тергеулер, тәуекелді азайту жөніндегі іс-әрекеттер және кері қайтарып алу жөніндегі кез келген операциялар туралы уақытылы ресми хабардар етілуге тиіс.

254. Сапа талаптары мен ақауларын өңдеу, бағалау, тексеру және қарау үшін, тәуекелді азайту жөніндегі кез келген іс-қимылды іске асыру үшін, сондай-ақ уәкілетті органдармен өзара іс-қимылды басқару үшін оқытылған персонал мен ресурстардың жеткілікті саны болуы қажет.

255. Сапаны басқару бойынша тиісті түрде оқытылған персоналды қоса алғанда, әртүрл I бөлімшелердің мамандарын пайдалану көзделуге тиіс.

256. Егер ұйымдағы шағымдар мен сапа ақауларымен жұмыс орталықтандырылған түрде басқарылса, мүдделі тараптардың рөлдері мен міндеттерін бөлу құжатталуы керек. Бұл ретте орталықтандырылған басқару наразылықтар мен сапа ақауларын тексеруде және оларды басқаруда кідірістерге әкелмеуі тиіс.

257. Шағымды алу кезінде қабылдануы қажет әрекеттерді сипаттайтын жазбаша рәсімдер болуы керек. Барлық шағымдар ықтимал сапа ақауы немесе басқа мәселе болып табылатындығын анықтау үшін құжатталуы және бағалануы керек.

258. Шағым немесе күдікті сапа ақауы бұрмалануға жататындығын анықтауға ерекше назар аудару керек.

259. Компания алған барлық шағымдар нақты сапа ақауларын білдіре алмайтындықтан, ықтимал сапа ақауын көрсетпейтін шағымдар тиісті түрде құжатталуы керек және тиісті қызметке немесе күдікті жағымсыз құбылыстар сияқты шағымдарды тергеу мен басқаруға жауапты адамға жеткізілуі керек.

260. Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды тексеруге жәрдемдесу мақсатында дәрілік зат сериясының сапасын тексеру туралы сұрау салуларды жеңілдету үшін жазбаша рәсімдер болуы тиіс.

261. Егер сапа ақауын тексеру басталса, хабарланған сапа ақауының келесі сипаттамасын көздейтін рәсімдер бар ;

1) сапа ақауының маңыздылығын анықтау. Оның аясында арбитраждық және (немесе) мұрағаттық үлгілерді тексеру немесе сынау қарастырылған, ал кейбір жағдайларда сериялы өндіріс жазбаларына, серияларды сертификаттау жазбаларына және серияларды бөлу жазбаларына шолу жасалады (әсіресе температураға сезімтал өнімдер үшін);

2) үлгіні сұрау немесе өтініш берушіден барлық ақаулы өнімді қайтару қажеттілігі және егер үлгі алынған болса, тиісті бағалауды орындау қажеттілігі;

3) осы ақаудың маңыздылығы мен күрделілігіне байланысты сапа ақауын білдіретін тәуекелді бағалау;

4) тарату желісінде қабылданатын тәуекелді азайту жөніндегі шаралардың әлеуетті қажеттілігіне қатысты шешімдер қабылдау процесі (серияны немесе өнімді кері қайтарып алу немесе басқа да іс-қимылдар);

5) осы дәрілік зат айналатын кез келген нарықта пациенттер үшін дәрілік заттың қолжетімділігіне кері қайтарып алу бойынша кез келген әсер ететін әсерді бағалау, сондай-ақ осындай әсер туралы тиісті уәкілетті органдарды хабардар ету қажеттілігі;

6) сапа ақауына және оны тексеруге қатысты жүзеге асырылатын ішкі және сыртқы ақпарат алмасу болып табылады;

7) сапа ақауының ықтимал себебін сәйкестендіру;

8) тиісті түзету және алдын алу іс-қимылдарын айқындау және жүзеге асыру, сондай-ақ олардың нәтижелілігін бағалау қажеттілігі.

3-параграф. Тергеу және шешім қабылдау

262. Мүмкін болатын сапа ақаулары туралы куәландыратын ақпарат барлық бастапқы мәліметтермен тіркеледі. Барлық тіркелген сапа ақауларының негізділігі мен маңыздылығы құжатталуы тиіс жүргізілетін тексеру көлеміне және қабылданатын іс-қимылдарға қатысты қабылданған шешімдерді негіздеу мақсатында сапа үшін тәуекелдерді басқару принциптеріне сәйкес бағаланды.

263. Егер сапа ақауы бір серияда анықталса немесе күдіктенсе, басқа сериялары және кейбір жағдайларда басқа өнімдерді тексеруге назар аударады, олар да әсер

етпейтінін анықтайды. Атап айтқанда, ақаулы сериялардың немесе ақаулы компоненттердің бөліктері болуы мүмкін басқа серияларды зерттеледі.

264. Сапа ақауын тексеру сапа ақаулары туралы алдыңғы есептерге шолуды немесе назар аударуды және, мүмкін, одан әрі реттеушілік іс-қимылдарды талап ететін ерекше немесе қайталанатын проблемалардың кез келген белгілері туралы кез келген басқа да тиісті ақпаратты қамтиды.

265. Сапа ақауларын тексеру кезінде және одан кейін қабылданған шешімдер сапа ақауын білдіретін тәуекел деңгейін, сондай-ақ тіркеу дерекнамасының (зерттелетін өнім дерекнамасының) немесе тиісті өндірістік практика талаптарына кез келген сәйкессіздіктің ауырлығын көрсетіледі. Мұндай шешімдер пациенттердің қауіпсіздігін осы мәселе тудыруы мүмкін қауіп деңгейіне сәйкес қамтамасыз ету үшін уақтылы болады.

266. Тергеудің алғашқы кезеңдерінде сапа ақауының сипаты мен маңыздылығы туралы толық ақпарат әрдайым қол жетімді болмаса да, шешім қабылдау процестері осындай тергеу барысында тиісті уақыт нүктелерінде тәуекелді азайту жөніндегі тиісті іс-қимылдардың қабылдануын қамтамасыз етеді. Сапа ақауына қатысты барлық қабылданған шешімдер мен шаралар құжатталады.

267. Егер сапа ақауы өнімді кері қайтарып алуға немесе өнім жеткізілімінің әдеттен тыс қысқаруына әкеп соғуы мүмкін болса, өндіруші бұл туралы тіркеу куәлігін ұстаушыға (демеушіге) және барлық мүдделі уәкілетті органдарға (ұйымдарға) уақтылы хабарлайды.

4-параграф. Негізгі себептерді талдау, түзету және ескерту әрекеттері

268. Сапа ақауларын тексеру барысында негізгі себептерді талдау бойынша тиісті жұмыс деңгейі қолданылады. Егер сапа ақауының нақты себебін анықтау мүмкін болмаған жағдайда, ең ықтимал себептерді сәйкестендіруге және оны өңдеуге назар аударады.

269. Егер адамның қателігі сапа ақауының себебі ретінде күдіктенсе немесе анықталса, бұл мүмкін процесс, процедуралық немесе жүйелік қателіктер немесе мәселелер назардан тыс қалмас үшін ресми түрде негізделіп, мұқият қарастырады.

270. Сапа ақауына қатысты тиісті түзету және алдын алу әрекеттері анықталуы және қабылдануы тиіс. Нәтижелілігі осындай іс-әрекеттерді тексеру және бағалау.

271. Сапа ақаулары туралы жазбалар назар аударуды қажет ететін кез-келген нақты немесе қайталанатын мәселелерді анықтау үшін үрдістерді үнемі қарап отыру керек.

5-параграф. Өнімді кері қайтарып алу және төмендету бойынша басқа да әрекеттер

272. Кері қайтарып алу жөніндегі кез келген қызметті жүзеге асыру немесе тәуекелді азайту жөніндегі кез келген басқа да іс-қимылдарды жүзеге асыру

мақсатында қажеттілігіне қарай жүйелі түрде қайта қаралатын және жаңартылатын жазбаша рәсімдер белгіленеді.

273. Өнімді нарыққа орналастырғаннан кейін, сапа ақауына байланысты тарату желісінен кез-келген қайтару қарастырылуы және кері байланыс ретінде басқарылуы керек. Бұл ереже сапа ақаулары бойынша есептілікті тексеруге жәрдемдесу үшін тарату желісінен өнім үлгілерін алуға (қайтаруға) қолданылмайды.

274. Кері қайтарып алу операцияларын жедел және кез келген уақытта бастау мүмкіндігі болуы тиіс. Кейбір жағдайларда халықтың денсаулығын қорғау мақсатында сапа ақауының нақты себебі мен маңыздылығы анықталғанға дейін кері қайтарып алу жөніндегі операцияларды бастау қажет болуы мүмкін.

275. Сериялардың (өнімдердің) дистрибьюциясы туралы жазбалар кері қайтарып алуға жауапты тұлғалар үшін оңай қол жетімді болуы және өнімді тікелей алған көтерме сатып алушылар мен тапсырыс берушілер туралы (тәулік бойы жұмыс істейтін мекенжайын, телефон және (немесе) факс нөмірлерін, жеткізілген өнімнің сериясы мен санын көрсете отырып), оның ішінде экспортталатын өнім мен медициналық үлгілерге қатысты жеткілікті ақпаратты қамтиды.

276. Зерттелетін дәрілік заттарға қатысты барлық зерттеу алаңдары сәйкестендірілуі және межелі елдер көрсетілуі тиіс. Тіркеу куәлігі берілген зерттелетін дәрілік затқа қатысты зерттелетін дәрілік затты өндіруші демеушімен ынтымақтастықта тіркелген дәрілік затпен байланысты болуы мүмкін кез келген сапа ақауы туралы тіркеу куәлігінің ұстаушысын хабардар етуі тиіс. Демеуші соқыр өнімді жылдам декодтау процедурасын енгізуі керек, мұнда жедел кері байланыс қажет. Демеуші процедураның соқыр өнімнің жеке басын қажетті мөлшерде ғана ашуын қамтамасыз етуі керек.

277. Халықтың денсаулығы үшін ықтимал қатерді және кері қайтарып алу бойынша ұсынылатын іс-әрекеттер көрсетуі мүмкін кез келген әсерді ескере отырып, бөлу желісінде кері қайтарып алу жөніндегі іс-әрекеттер қаншалықты алыс болуы тиіс деген мәселе бойынша мүдделі уәкілетті органдармен кейінгі консультацияларға назар аудару қажет. Уәкілетті органдар (ұйымдар) жарамдылық мерзімінің аяқталуына байланысты (мысалы, жарамдылық мерзімі қысқа өнім үшін) ақаулы серия үшін ұсынылған кері қайтарып алу бойынша ешқандай іс-қимыл жүргізілмейтін жағдайларда да хабардар етілуі тиіс.

278. Өнімді кері қайтарып алу ниеті болған жағдайда бұл туралы барлық мүдделі уәкілетті органдар (ұйымдар) алдын ала хабардар етілуге тиіс. Өте күрделі проблемалар үшін (яғни пациенттердің денсаулығына ықтимал елеулі әсер ете отырып, бұл туралы уәкілетті органдарға (ұйымдарға) алдын ала хабарлай отырып, қауіпті төмендету бойынша шұғыл іс-қимылдар қабылдауға болады (мысалы, өнімді қайтарып алу).

Мүмкіндігінше, барлық жерде мұндай іс-әрекеттердің алдын ала, оларды орындағанға дейін мүдделі уәкілетті органдармен (ұйымдармен) келісілуіне ұмтылу қажет.

279. Сондай-ақ, кері қайтарып алу жөніндегі ұсынылатын іс-әрекеттер әртүрлі нарықтарға әр түрлі әсер етуі мүмкін бе, және егер солай болса, нақты нарық үшін тәуекелді азайту жөніндегі тиісті іс-қимылдар мүдделі уәкілетті органдармен (ұйымдармен) әзірленуі және талқылануы тиіс пе, жоқ па, соны ескеру қажет. Кері қайтарып алу сияқты қауіпті төмендету жөніндегі шаралар туралы шешім қабылданғанға дейін емдік тағайындалуын ескере отырып, тіркелген баламасы жоқ дәрілік заттың жетіспеу қаупі қаралуы тиіс. Тәуекелді азайту бойынша күтілетін шараларды қабылдамау туралы кез келген шешім уәкілетті органдармен (ұйымдармен) алдын ала келісілуі тиіс.

280. Қайтарылып алынған өнім сәйкестендірілген болуы және жеке сенімді жерде сақталуы тиіс. Өнімнің қайтарып алынған барлық сериясына қатысты ресми өкім құжатпен ресімделуі тиіс. Кері қайтарып алынған өнімді қайта өңдеу туралы кез келген шешімді қабылдау үшін негіздеме құжатталуы және тиісті уәкілетті органмен (ұйыммен) талқылануы тиіс. Сондай-ақ, нарықта орналастырылатын кез-келген қайта өңделген сериялардың қалдық сақтау мерзімі ескерілуі керек.

281. Кері қайтарып алу процесінің барысы жеткізілген және қайтарылған өнім (өнім сериясы) саны арасындағы балансты қамтитын түпкілікті есепті аяқтау және шығару сәтіне дейін тіркелуі тиіс.

282. Шолу шараларының тиімділігі олардың сенімді және пайдалануға жарамды екенін растау үшін үнемі бағалануы керек. Мұндай бағалау жұмыс уақытында да, жұмыстан тыс уақытта да туындайтын жағдайларға қолданылуы тиіс. Мұндай бағалауды орындау кезінде кері қайтарып алу жөніндегі іс-әрекеттерді имитациялауды орындау қажеттілігін қарастырған жөн. Бұл бағалау құжатталған және негізделген болуы керек.

283. Кері қайтарып алуға қосымша сапа ақауларынан туындайтын тәуекелдерді басқару мақсатында қабылдануы мүмкін тәуекелді азайту жөніндегі басқа да ықтимал іс-әрекеттер бар. Мұндай әрекеттер медициналық қызметкерлер үшін олардың өнімнің ықтимал ақаулы сериясын пайдалануына қатысты ескерту хабарламаларын шығаруды қамтуы мүмкін. Оларды жеке тәртіппен қарау және мүдделі уәкілетті органдармен (ұйымдармен) талқылау қажет.

10-тарау. Өзін-өзі инспекциялау

1-параграф. Қағидаты

284. Өзін-өзі инспекциялау кәсіпорынның осы стандарттың талаптарын орындауын тексеру және қажетті түзету әрекеттерін ұсыну мақсатында жүргізілуі керек.

285. Персоналға, үй-жайларға, жабдықтарға, құжаттамаға, технологиялық процеске, сапаны бақылауға, дәрілік препараттардың сатылуына, наразылықтармен жұмыс істеу жөніндегі іс-шараларға және сапаны қамтамасыз ету қағидаттарына сәйкестігін тексерудің белгілі бір кестесіне сәйкес алдын ала бекітілген бағдарламаға сәйкес өзін-өзі инспекциялауды жүргізу жөніндегі қызметке қатысты мәселелерді тұрақты талдау қажет.

286 Өзін-өзі инспекциялауды кәсіпорын штатындағы арнайы тағайындалған білікті адам (адамдар) дербес және мұқият жүргізуі тиіс. Қажет болған жағдайда үшінші тарап ұйымдарының сарапшылары тәуелсіз аудит жүргізуі мүмкін.

287. Өзін-өзі инспекциялау нәтижелері құжатпен ресімделуі тиіс. Есептер тексеру барысында жасалған барлық бақылауларды және қолданылатын жерде түзету әрекеттері бойынша ұсыныстарды қамтуы тиіс. Әрекет, қабылданатын қорытындысы бойынша өзін-өзі инспекциялау, сонымен қатар құжатпен ресімдеу.

Бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қойылатын негізгі талаптар

2-параграф. Кіріспе

288. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар мен дәрілік препараттарды өндірушілер бастапқы материалдар ретінде осы Стандартты сақтай отырып өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанцияларды (бұдан әрі – БФС) ғана пайдаланады. Өндірістің бұл принциптері стандарттың осы бөлігінде егжей-тегжейлі көрсетілген.

3-параграф. Мақсаты

289. Стандарттың осы бөлігі сапаны басқарудың тиісті жүйесі бар БФС тиісті өндірісіне қатысты басшылық нұсқауларды білдіреді. Ол сондай-ақ БФС сапасы мен тазалығын оларға қойылатын талаптарға сәйкес қамтамасыз етуге арналған.

Стандарттың осы бөлігінде "өндіріс" ұғымы БФС-пен операциялардың барлық түрлерін: материалдарды қабылдауды, өндіруді, буып-түюді, қайта буып-түюді, таңбалауды, қайта таңбалауды, сапаны бақылауды, шығаруға, сақтауға және өткізуге рұқсат беруді, сондай-ақ тиісті бақылау шараларын қамтиды. Осы Стандарт тұтастай алғанда өндірісте жұмыс істейтін персоналдың еңбегін қорғау мәселелеріне қолданылмайды, сондай-ақ қоршаған ортаны қорғау мәселелерін қозғамайды. Бұл жағдайда жүзеге асырылатын бақылау өндірушінің тікелей міндеті болып табылады және заңмен реттеледі.Осы Стандарт, тұтастай алғанда, өндірісте жұмыс істейтін персоналдың еңбегін қорғау мәселелеріне қолданылмайды, сондай-ақ қоршаған ортаны қорғау мәселелерін қозғамайды. Бұл жағдайда жүзеге асырылатын бақылау өндірушінің тікелей міндеті болып табылады және заңмен реттеледі.

Осы Стандарт БФС Мемлекеттік тізілімге енгізу кезінде қойылатын талаптарды белгілемейді және фармакопеялық талаптарды алмастырмайды. Олар уәкілетті органдардың БФС дәрілік заттарды мемлекеттік тізілімге енгізуге (өндіруге рұқсат (лицензия) алуға) ерекше талаптар белгілеу функцияларын қозғамайды.

4-параграф. Қолдану аясы

290. Стандарттың осы бөлігі медициналық препараттар үшін пайдаланылатын БФС өндірісіне қойылатын талаптарды белгілейді. Стерильді БФС өндірісіне ол стерильдеу сатысына дейін ғана қолданылады және стерильдеу және асептикалық жағдайларда стерильденген БФС өндіру процестеріне қолданылмайды. Бұл процестер осы Стандартта көзделген қағидаттарға және осы Стандарттың № 1 қосымшасында көзделген талаптарға сәйкес жүргізіледі.

Стандарттың осы бөлігі жаңа алынған донорлық қан мен плазмаға қолданылмайды, өйткені қанды алу және сынау жөніндегі талаптар тиісті нормативтік құқықтық актілермен реттеледі, алайда донорлық қанды немесе плазманы бастапқы шикізат ретінде пайдалану арқылы алынатын БФС-ға қолданылады. Стандарттың осы бөлігі өлшеп оралмаған дәрілік заттарға қолданылмайды және БФС – ға қойылатын қосымша талаптар көрсетілген осы Стандарттың қосымшаларында, атап айтқанда № 2-7 қосымшаларда көзделген кез келген ауытқуларды ескере отырып, барлық басқа белсенді бастапқы материалдарға қолданылады.

Стандарттың осы бөлігінің 19-бөлімі клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды алу үшін пайдаланылатын БФС өндірісіне ғана қолданылатын талаптарды қамтиды.

БФС өндіруге арналған бастапқы материалдар деп бфс белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіруде пайдаланылатын және БФС құрылымдарына маңызды құрылымдық фрагмент ретінде енгізілетін шикізат, аралық өнімдер немесе басқа да белсенді фармацевтикалық субстанциялар түсініледі. БФС өндіруге арналған бастапқы материалдар бір немесе бірнеше жеткізушілерден келісім бойынша сатып алынады не дербес жүргізіледі. БФС өндіруге арналған бастапқы материалдар, әдетте, белгіленген химиялық қасиеттері мен құрылымына ие.

Өндіруші БФС өндірісі басталатын кезеңді айқындайды және құжатпен негіздейді. Синтез процестері үшін бұл кезең БФС өндіруге арналған Бастапқы материалдарды технологиялық процеске енгізу кезеңі ретінде анықталады. Басқа процестер үшін (ашыту, экстракция, тазарту және т.б.) бұл кезең өндірістің нақты ерекшеліктерін ескере отырып анықталады. "БФС өндірісіне осы Стандарттың II бөлігінің ережелерін қолдану " кестесінде белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіру үшін бастапқы материалдарды әдетте процеске енгізу сәтіне қатысты басшылық нұсқаулар келтірілген . Осы кезеңнен бастап осы аралық өнімдерге және (немесе) БФС өндіру сатысына стандарттың осы бөлігінің талаптары қолданылады. Олар БФС сапасына әсер ететін

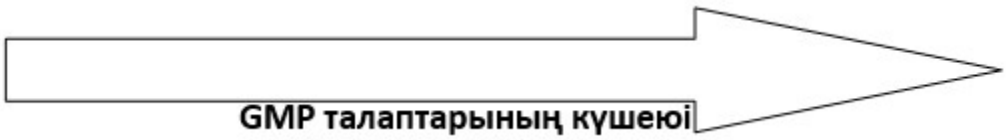
өндірістік процестің сыни сатыларының валидациясын қамтиды. Сонымен қатар, өндірушінің валидация жүргізу үшін технологиялық процестің сатысын таңдауы міндетті түрде бұл кезеңнің сыни екенін білдірмейді. Стандарттың осы бөлігінің талаптары, әдетте, көрсетілген кестеде сұр түспен белгіленген сатыда қолданылады. Бұл өндіріс процесінде осы кестеде көрсетілген барлық кезеңдер орындалады дегенді білдірмейді. Стандарттың осы бөлігінің талаптарын орындау қатаңдығы БФС өндірісінің алғашқы сатыларынан технологиялық процестің, тазалау мен буып-түюдің соңғы сатыларына дейін артады. БФС физикалық әдістерімен түйіршіктеу, қабықпен қаптау немесе бөлшектер мөлшерінің физикалық өзгеруі (мысалы, ірі және ұсақ ұнтақтау) сияқты мұндай өңдеуді осы стандарттың талаптарына сәйкес жүргізеді. Стандарттың осы бөлігі белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіру үшін бастапқы материалдар ретінде айқындалған заттарды процеске енгізудің алдындағы сатыларға қолданылмайды. Стандарттың II бөлімінде "белсенді фармацевтикалық субстанция" ұғымы пайдаланылады, ол "белсенді фармацевтикалық ингредиент" (АФИ) ұғымының синонимі ретінде қарастырылады. Стандарттың осы бөлігінде қолданылатын ұғымдар және олардың анықтамалары ("терминдер мен анықтамалар" деген 20-бөлімде келтірілген) осы Стандарттың II бөлігінде ғана қолданылады. Осы Ереженің I бөлігінде қолданылатын ұқсас ұғымдар үшін осы Стандарттың "терминдер мен анықтамалар" жалпы бөлімінде анықтамалар келтірілген, сондықтан олар осы Стандарттың I бөлігінің контекстінде ғана қолданылады.

1-кесте

Осы Стандарттың II бөлігінің ережелерін БФС өндірісіне қолдану

Өндірістің түрі	Осы Стандарттың II бөлімі ережелерінің күші қолданылатын БФС өндіру сатысының атауы (сұр түспен белгіленген)				
Химиялық өндіріс	БФС үшін шығыс шикізатты өндіру	БФС өндірісі үшін шығыс шикізатты процесске енгізу	Аралық өнімді таңдау және тазалау		Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
Жануарлардан алынатын шикізаттан алынатын БФС	Ағзаларды, сұйықтықты немесе тіндерді жинау	Ұсақтау, араластыру және (немесе) алғашқы өңдеу	БФС өндірісі үшін шығыс шикізатты процесске енгізу	таңдау және тазалау	Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
Өсімдік тектес шикізаттан алынатын БФС	өсімдікті жинау	ұсақтау және алғашқы экстракция	БФС өндірісі үшін шығыс шикізатты процеске енгізу	таңдау және тазалау	Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
БФС ретінде пайдаланылатын өсімдік сығындылары	өсімдікті жинау	ұсақтау және алғашқы экстракция	-	одан әрі экстракция	Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
Ұнтақталған немесе ұнтаққа	өсімдіктерді жинау және (		-	-	

үгітілген өсімдіктерден тұратын БФС	немесе) өсіру және жинау	ұсақтау (ұнтақтау, ұсақтау)				Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
Биотехнология: ферментация (тіндерді өсіру)	Жасуша негізгі және жұмыс істейтін банктерін құру	жасушалардың жұмыс банкін қолдау	жасушаларды өсіру және (немесе) ашыту	таңдау және тазалау		Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау
БФС өндіруге арналған " классикалық" ферментациясы	Жасуша банкін құру	Жасуша банкін қолдау	ашыту процесіне жасушаларды енгізу	таңдау және тазалау		Физикалық әдісімен өңдеу және қаптау



5-параграф. Сапаны басқару

291. Сапа үшін өндірісте жұмыс істейтін барлық қызметкерлер жауапты болуы тиіс.

292. Әрбір өндіруші тиімді басқару жүйесін, басқарушы және тиісті өндірістік қызметкерлердің белсенді қатысуымен әзірлеуі, құжатты ресімдеуі және енгізуі тиіс.

293. Сапаны басқару жүйесі ұйымдық құрылымды, рәсімдерді, процестер мен ресурстарды, сондай-ақ сапа мен тазалыққа қатысты тиісті ерекшеліктердің барлық талаптарына БФС сәйкес келетін кепілдігін қамтамасыз ету үшін қажет қызметті қамтуы тиіс. Сапаға қатысы бар барлық қызметтердің түрлерін анықтау және құжатты ресімдеу қажет.

294. Сапаны және сапа бақылауын қамтамасыз ету функцияларын орындайтын өндірістік бөлімнен тәуелсіз сапа бөлімі (бөлімдері) болуы қажет. Бұл сапаны және сапа бақылауын қамтамасыз ету жеке қызметтер немесе ұйымның мөлшерімен құрылымына байланысты бір тұлға немесе тұлғалар тобы болуы мүмкін.

295. Аралық өнімді және БФС шығаруға рұқсат беретін уәкілетті тұлғаларды нақты айқындау қажет.

296. Сапаға қатысы бар барлық іс-әрекеттер оларды орындау кезінде құжатты ресімделуі тиіс.

297. Белгіленген рәсімдерден кез-келген ауытқу құжатты ресімделуі және негізделуі керек. Сыни ауытқуларға тексеру жүргізу қажет, сондай-ақ осы тексерумен жасалған қорытындылар құжатпен ресімделуі тиіс.

298. Егер кәсіпорында осындай пайдалануды рұқсат ететін тиісті жүйелер болмаса (мысалы, Стандарттың осы бөлігінің 10.20-тармағында сипатталғандай карантин мәртебесінде шығару немесе сапа бағалауы әлі аяқталмаған шикізатты немесе аралық өнімді пайдалану), материалдарды шығаруға немесе пайдалануға сапа бөлімі (

бөлімдері) жүргізген бағалау нәтижелері бойынша қанағаттанарлық қорытынды алғанға дейін рұқсат етілмейді.

299. Жауапты басшы тұлғаларды уәкілетті органдар инспекцияларының нәтижелері, осы Стандарт талаптарының сақталуына қатысты елеулі кемшіліктер, өнімнің ақаулары және тиісті шараларды қабылдау туралы (мысалы, сапаға қатысты наразылықтар, пікірлер, уәкілетт іоргандардың іс-әрекеттері туралы және т.б.) уақтылы хабардар ету рәсімдерін әзірлеу қажет.

300. Сапаны басқару мақсатына қол жеткізу үшін құрамында тиісті өндірістік практикасы, сапаны бақылау және сапа үшін тәуекелдерді басқаруы бар жан-жақты әзірленген және сапа жүйесі дұрыс жұмыс істейтін енгізілуі тиіс.

6-параграф. Сапа үшін тәуекелдерді басқару

301. Сапа үшін тәуекелдерді басқару БФС сапасы үшін бағалаудың, бақылаудың, ақпаратты берудің және тәуекелдерді шолудың жүйелі процесі болып табылады. Бұл процесті перспективалы және ретроспективті жүзеге асыруға болады.

302. Сапа үшін тәуекелдерді басқару жүйесі мыналарға кепілдік берукерек:

тәуекелдерді бағалау ғылымибілімге, өндірістік тәжірибеге негізделеді және қорыындысында БФС тұтынушысымен ақпарат алмасу жолымен пациентті қорғаумен байланысты;

сапа үшін тәуекелдерді басқару процесін құжатты ресімдеуінің және формализациясының, күшінің деңгейі тәуекелдер деңгейімен сәйкестендіріледі.

Процестермен сапа үшін тәуекелдерді басқаруды қолдану мысалдар осы Стандарттың III бөлімінде келтірілген.

7-параграф. Сапа бөлімінің (бөлімдерінің) міндеттері

303. Сапа бөлімі сапаға қатысты барлық мәселелерді шешуге қатысуы тиіс.

304. Сапа бөлімі өнімнің сапасына қатысы бар барлық құжаттарды қарау және келісуі тиіс.

305. Тәуелсіз сапа бөлімінің негізгі міндеттері басқа қызметтерге беруге жатпайды. Бұ міндеттер жазбаша түрде ұсынылуы керек және мыналарды қамтуы тиіс (бірақ мұнымен шектелу міндетті емес):

барлық БФС шығаруға рұқсат беру немесе бас тарту. Өндіруші кәсіпорынның бақылау саласынан тыс пайдалануға арналған аралық өнімді шығаруға рұқсат беру немесе бас тарту;

бастапқы шикізатты, аралық өнімді, өлшеп-оралған және таңбалау үшін материалдарды шығаруға рұқсат беру немесе бастарту жүйесін құру;

іске асыру үшін БФС шығаруға рұқсат берер алдында серия өндірісі бойынша толтырылған жазбаларды және процестің сыни сатыларына қатысты зертханалық бақылау құжаттарын тексеру;

сыни ауытқулардың себептерін тексеруді қамтамасыз ету және оларды жою;

барлық ерекшеліктер мен негізгі өндірістік нұсқаулықтарды келісу немесе бекіту;

аралық өнімнің немесе БФС сапасына әсер етуі мүмкін барлық рәсімдерді келісу немесе бекіту;

ішкі аудиттерді (өзін-өзі инспекциялау) жүргізуді қамтамасыз ету; келісімшарт бойынша жұмыс істейтінаралық өнім мен БФС өндірушілерінмақұлдау;

аралық өнімнің немесе БФС сапасына ықтимал әсер етуі мүмкін өзгерістерді бекіту;

валидация бойынша хаттамалар мен есептерді қарау және бекіту;

сапаға байланысты наразылықтар бойынша тексеру жүргізуді және шешімдер қабылдауды қамтамасыз ету;

техникалық қызмет көрсету, калибрлеужәне сыни жабдықты тексеру үшін қолданылатын жүйелер тиімді екенін растау;

бастапқы шикізат пен материалдардың сынауын және нәтижелерді құжатты ресімделуін қамтамасыз ету;

қайта сынақтаржүргізудің немесе жарамдылық мерзімінің аяқталуын белгілеген күндерін растау үшін тұрақтылық, сондай-ақ қажет болған жағдайда БФС және (немесе) аралық өнімді сақтау шарттарытуралы мәліметтердіңболуынқамтамасыз ету;

өнім сапасына шолу жасау (стандарттың осы бөлігінің 2.6-тармағында келтірілген нұсқауларға сәйкес).

8-параграф. Өндірістік қызмет бойынша міндеттер

306. Өндірістік қызмет бойынша міндеттер жазбаша түрде ұсынылуы қажет және мыналарды қамтуы тиіс (бірақ мұнымен шектелу міндетті емес):

1) Бекітілген рәсімге сәйкес аралық өнімді немесе БФС өндіру жөніндегі нұсқаулықтарды әзірлеу, қайта қарау, бекіту және бөлу;

2) БФС және қажет болған жағдайда алдын ала бекітілген нұсқаулықтарға сәйкес аралық өнім өндірісі;

3) өнім сериясын өндіру жөніндегі барлық жазбаларды қарау және олардың толтырылғанын және қол қойылғанын растау;

4) өндіріс процесінен барлық ауытқуларды міндетті құжаттауды және оларға бағалау жүргізуді, сондай-ақ барлық сындарлы ауытқуларды тергеп-тексеруді және алынған қорытындыларды құжаттамалық ресімдеуді қамтамасыз ету болып табылады;

5) Өндірістік үй-жайлардың тазалығын қамтамасыз ету және қажет болған жағдайда оларды дезинфекциялау;

6) қажетті калибрлеуді орындауды, сондай-ақ жазбаларды жүргізуді және сақтауды қамтамасыз ету болып табылады;

7) үй-жайлар мен жабдықтарға қызмет көрсетуді, сондай-ақ жазбаларды жүргізуді және сақтауды қамтамасыз ету;

8) валидация хаттамалары мен есептерді тексеруді және келісуді қамтамасыз ету;

9) өнімге, процеске немесе жабдыққа қатысты ұсынылатын өзгерістерді бағалау;

10) жаңа және қажет болған жағдайда жаңғыртылған Үй-жайлар мен жабдықтардың біліктілігін қамтамасыз ету болып табылады.

9-параграф. Ішкі аудиттер (өзін-өзі инспекциялау)

307. БФСөндірісінің осы Стандарттың талаптарына сәйкестігін растау үшін бекітілген кестеге сәйкес ішкі аудиттерді бекітілген кестеге сәйкес тұрақты жүргізу қажет.

308. Ішкі аудит нәтижелері және кейінгі түзету әрекеттері құжатпен ресімделіп, кәсіпорынның жауапты басшыларына хабарлануы керек. Келісілген түзету іс-әрекеттерді уақтылы және тиімді орындау керек.

10-параграф. Өнім сапасына шолу жасау

309. Процестің тұрақтылығын растау үшін БФС сапасына тұрақты шолу жасау керек. Мұндай сапа шолулары, әдетте, жыл сайын, құжаттамалық ресімдеумен жүргізілуі керек. Олар кем дегенде мыналарды қамтуы тиіс:

1) сындарлы нүктелер бойынша өндіріс процесінде бақылау және сындарлы көрсеткіштер бойынша БФС сынау нәтижелерін шолу;

2) бекітілген ерекшеліктерге сәйкес келмейтін барлық сериялarға шолу; барлық сыни ауытқуларға немесе сәйкессіздіктерге және олармен байланысты тергеулерге шолу;

3) процестерге немесе талдау әдістемелеріне енгізілген кез келген өзгерістерге шолу жасау;

4) тұрақтылықты зерттеу бағдарламасының нәтижелеріне шолу;

5) сапамен байланысты барлық қайтарымдарды, шағымдар мен пікірлерді шолу;

6) түзету әрекеттерінің барабарлығына шолу.

310. Осы шолудың нәтижелерін талдау және түзету әрекетін қабылдау немесе қайта валидация жүргізу қажеттігін бағалау қажет. Мұндай түзету әрекеті қажеттілігінің негіздемесі құжатпен ресімделуі керек. Келісілген түзету әрекеттерді уақтылы және тиімді жүзеге асыру керек.

11-параграф. Персонал

311. Аралық өнім мен БФС өндіруді, сондай-ақ олардың өндірісін қадағалауды жүзеге асыру үшін тиісті білімі, дайындығы және (немесе) практикалық тәжірибесі бар персоналдың жеткілікті саны болуы тиіс.

312. Аралық өнім және БФС өндірісімен айналысатын барлық персоналдың міндеттері нақты анықталуы және жазбаша нысанда жазылуы тиіс.

313. Білікті мамандарды тарта, ең аз дегенде қызметкер орындайтын нақты жұмыстармен, сондай-ақ қызметкердің функционалдық міндеттеріне қатысы бар осы стандарттың талаптарына байланысты мәселелер бойынша персоналды тұрақты оқытуды жүргізу қажет.

12-параграф. Персоналдың гигиенасы

314. Персонал гигиена қағидаларын сақтауы тиіс.

315. Персонал таза, өзінің жұмысына сәйкес келетін киім кию керек, оны қажет болған жағдайда өзгерту керек. Аралық өнімдер мен БФС ластанудан қорғау үшін қажет болған жағдайда басын, бетін, қолын және білегін жауып тұратын қосымша қорғаныс киімін қолдануы тиіс.

316. Персонал аралық өнімдермен немесе БФС-мен тікелей байланыста болудан аулақ болуы тиіс.

317. Темекі шегу, шайнау, тамақтану, ішу және тағамды сақтау өндіріс орындарынан бөлек тек қана арнайы жерлерде рұқсат етіледі.

318. Егер персоналда инфекциялық ауралар немесе дене бетінің қорғалмаған жерлерінде ашық жарақаттар болса оларды жұмысқа қатысудан шығару керек, өйткені бұл БФС сапасына қауіп төндіреді. Аурудың айқын белгілері немесе терінің ашық зақымы бар (медициналық тексеру немесе бақылау нәтижелері бойынша) кез-келген қызметкерді, денсаулығының жағдайы БФС сапасына кері әсер етуі мүмкін жұмыстан, ол қалпына келтірілмейінше немесе қызметкерге жұмыс рұқсат етілгені туралы медициналық қорытынды алғанға дейінжұмыстан шеттету керек.

13-параграф. Консультанттар

319. Аралық өнімді немесе БФС өндіру және бақылау мәселелері жөніндегі консультанттарда, оларды шешу үшін шақырған мәселелер бойынша консультация беру үшін тиісті білімі, дайындығы, практикалық тәжірибесі немесе олардың кез келген үйлесімі болуы тиіс.

320. Олардың жеке деректерін, тұратын мекен-жайын, біліктілігін және осы консультанттар ұсынатын қызмет түрін көрсете отырып тіркеуінжүргізу қажет.

14-параграф. Ғимараттар мен үй-жайлар

321. Аралық өнімдер мен БФС өндіруде қолданылатын ғимараттар мен үй-жайлар, өндірістің түрі мен сатысына сәйкес оларды тазалау, күту және жұмыс істеу мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін орналастырылуы, жобалануы және салынуы керек. Үй-жайлар ластанудың ең аз мүмкіндігімен жобалануы тиіс. Аралық өнімдердің немесе

БФС микробиологиялық сипаттамаларына қатысты ерекшеліктер орнатылған жағдайда , үй-жайлар қажетсіз микробтық ластану қаупін шектеу мүміндігімен жобалануы тиіс.

322. Ғимараттар мен үй-жайлар жабдықты дұрыс орналастыру, материалдарды сақтау және жылжыту үшін, араласу мен ластанудың алдын-алу үшін жеткілікті кең болуы керек.

323. Егер жабдық (мысалы, жабық немесе оқшауланған жүйелер) материалдардың сенімді қорғауын қамтамасыз етсе, оны үй-жайлардан тыс орналастыруға болады.

324. Материалдарды ауыстыру және ғимарат пен үй-жайларда персоналдың қозғалысы шатасуды немесе ластануды болдырмайтындай етіп қарастырылуы тиіс.

325. Келесі операциялар үшін нақты аймақтар немесе басқа бақылау жүйелері анықталуы тиіс:

1) пайдалануға рұқсат берілгенге дейін немесе қабылданбағанға дейін келіп түскен материалдарды қабылдау, сәйкестендіру, сынамалар алу және карантин;

2) аралық өнімді және БФС шығаруға рұқсат берілгенге дейін немесе қабылданбағанға дейін карантинде сақтауды қамтамасыз етеді;

3) аралық өнім мен БФС сынамаларын іріктеу;

4) қабылданбаған материалдарды олардан құтылғанға дейін сақтау (мысалы, қайтару, қайта өңдеу немесе жою);

5) пайдалануға рұқсат етілген материалдарды сақтау;

6) технологиялық операциялар;

7) буып-түю және таңбалау бойынша операциялар;

8) зертханалық талдаулар жүргізу.

326. Персоналдың дайындығы үшін (қол жуу және т.б.) қажетті үй-жайлардың және дәретхана бөлмелерінің жеткілікті саны болуын қарастыру және оларды таза ұстау қажет.Оларға ыстық және суық су жеткізілуі тиіс, сабын немесе басқа жуғыш зат, ауа кептіргіштер немесе бір рет қолданылатын сүлгілер болуы тиіс.Қол жуғыштар мен дәретхана бөлмелері өндірістік аймақтардан бөлек, бірақ оңай қолжетімді болуы тиіс.Киім ауыстыруға және қажет болған жағдайда душ қабылдауға арналған үй-жайлардың болуын қамтамасыз ету қажет.

327. Зертханалық аймақтарды (жұмыстарды), әдетте, өндірістік аймақтардан бөлу қажет. Кейбір зертханалық аймақтарды, атап айтқанда, өндіріс процесінде бақылау үшін пайдаланылатын аймақтарды, егер технологиялық процесс операциялары зертханалық өлшеулердің дәлдігіне қолайсыз әсер етпесе, ал зертханалық жұмыстар технологиялық процеске, аралық өнімге немесе БФС қолайсыз әсер етпесе, өндірістік аймақтарда орналастыруға болады.

15-параграф. Инженерлік жүйелер

328. Өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін барлық инженерлік жүйелер (мысалы, бу, газ, сығылған ауа, сонымен қатар жылыту, желдету және ауаны баптау жүйелері)

біліктіліктен өтуі тиіс. Оларды тиісті түрде бақылау және рұқсат етілген шектерден асып кетсе шаралар қабылдау қажет.Осы инженерлік жүйелердің сызбалары болуы тиіс .

329. Қажет болған жағдайда тиісті желдету және ауаны сүзу жүйелерін, сондай-ақ сору құрылғыларын қарастыру қажет.Бұл жүйелер ластану және айқаспалы ластану қаупін барынша азайтатындай етіп жобалануы және құрастырылуы тиіс.Олар сондай-ақ , егер өндірістің осы кезеңі үшін қажет болса, ауа қысымын, микроорганизмдердің болуын (егер қажет болса), тозаңдануды, ылғалдылықты және температураны бақылауға арналған жабдықпен жабдықталуы тиіс.БФС өндірістік ортаның әсеріне ұшырайтын аймақтарға ерекше назар аудару қажет.

330. Ауаны рециркуляциялайтын өндірістік үй-жайларда ластану және айқаспалы ластану қаупін болдырмау бойынша шараларды қарастыру қажет.

331. Стационарлық құбырлар тиісті түрде сәйкестендірілуі тиіс. Мұны жеке құбырларды, тиісті құжаттаманы, компьютерлік бақылау жүйелерін таңбалау арқылы немесе басқа әдістермен жасауға болады.Құбырларды аралық өнімнің немесе БФС ластану қаупін болдырмайтындай етіп орналастыру қажет.

332. Ағындардың тиісті өлшемдері болуы тиіс және ағынның үзілуін қамтамасыз етуі керек немесе қажет болған жағдайда кері ағынның алдын алатын құрылғысы болуы тиіс.

16-параграф. Су

333. БФС өндірісінде пайдаланылатын су болжамды мақсатына сәйкес келетіндігі расталуы тиіс.

334. Егер басқа нұсқаулар болмаса, өндірістік процесте пайдаланылатын судың сапасы, кем дегенде, ауыз суға қойылатын нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келуі тиіс.

335. Егер БФС сапасын қамтамасыз ету үшін ауыз су сипаттамалары жеткіліксіз болса және судың химиялық және (немесе) микробиологиялық сипаттамаларына неғұрлым қатаң талаптар қажет болса, физикалық (химиялық) қасиеттері, микроорганизмдердің жалпы саны, жол берілмейтін микроорганизмдер және (немесе) судағы эндотоксиндердің құрамы бойынша суға тиісті ерекшеліктер әзірленуі тиіс.

336. Егер өндіруші өндірісте пайдаланылатын суды белгілі бір сапаға жеткізу үшін арнайы өңдеуге ұшыратса, онда өңдеу процесі валидациядан өтуі керек және оны белгіленген шектерді ескере отырып бақылау керек.

337. Егерстерильденбеген БФС өндіруші өз өнімін кейіннен стерильді дәрілік препаратты өндіру үшін пайдалануға ниеттенсе немесе оның өнімі стерильді дәрілік препаратты алу үшін жарамды деп мәлімдесе, онда бөлу мен тазартудың соңғы

сатыларында пайдаланылатын суды мониторингке жәнемикроорганизмдердің, жол берілмейтін микроорганизмдер мен эндотоксиндердің жалпы санына қатысты бақылауға алған жөн.

17-параграф. Аймақтарды бөлу

338. Пенициллиндер немесе цефалоспориндер сияқты жоғары сенсибилизациялаушы белсенділігі бар өнімдерді өндіруді үй-жайлар, ауаны өңдеуге арналған жабдықтар және технологиялық жабдықтар кіруі мүмкін арнайы бөлінген өндірістік аймақтарда жүзеге асыру қажет.

339. Арнайы бөлінген өндірістік аймақтар, инактивациялау және (немесе) тазартудың валидацияланған рәсімдері белгіленген және жүзеге асырылатын жағдайларды қоспағанда, инфекциялық қасиеттері, жоғары фармакологиялық белсенділігі немесе уыттылығы бар заттар (мысалы, кейбір стероидтар немесе цитоуытты ісікке қарсы дәрілер) үшін қарастырылуы тиіс.

340. Персонал, материалдар және бір бөлінген аймақтан екіншісіне ауысатын өзге де объектілер тарапынан айқаспалы ластанудың алдын алу үшін тиісті шараларды әзірлеп, қолданысқа енгізу қажет.

341. Гербицидтер мен пестицидтер сияқты уыттылығы жоғары фармацевтикалық емес заттары бар кез келген технологиялық операцияларды (өлшеуді, ұнтақтауды немесе орауды қоса алғанда) БФС өндіру үшін пайдаланылатын ғимараттарда және (немесе) сол жабдықта жүргізуге жол берілмейді. Осындай уыттылығы жоғары фармацевтикалық емес заттармен жұмысты және оларды сақтауды БФС бөлек жүзеге асыру керек.

18-параграф. Жарықтандыру

342. Барлық аймақтарда тазалау, техникалық қызмет көрсету және операцияларды тиісінше орындау үшін тиісті жарықтандыру қамтамасыз етілуі тиіс.

19-параграф. Ағындар мен қалдықтар

343. Ғимараттардың ішінде және сыртында, сондай-ақ тікелей іргелес аумақта ағынды суларды, қалдықтарды және басқа да пайдаланылған материалдарды (мысалы, өндірістің қатты, сұйық және газ тәрізді жанама өнімдері) қауіпсіздікті қамтамасыз ете отырып және санитариялық-гигиеналық нормаларды сақтай отырып, уақтылы жойылуы қажет. Қоқысқа арналған контейнерлер және (немесе) ағынды құбырлар нақты таңбалануы тиіс.

20-параграф. Санитариялық өңдеу және техникалық қызмет көрсету

344. Аралық өнімді және БФС өндіру кезінде пайдаланылатын ғимараттарға тиісті түрде қызмет көрсету, жөндеу және таза ұстау қажет.

345. Санитариялық өңдеу үшін жауапкершілік анықталған, тазарту кестелері келтірілген, ғимараттар мен үй-жайларды тазарту кезінде қолданылатын әдістер, жабдықтар мен материалдар санамаланған жазбаша рәсімдерді әзірлеу қажет.

346. Аралық өнімдер және БФС жабдығының, шығыс материалдардың, өлшеп-оралған және таңбалау үшін материалдардың ластануын болдырмау үшін кемігіштерге, инсектицидтерге, фунгицидтерге, фумиганттарға және тазарту және дезинфекциялау құралдарына қарсы тиісті құралдарды қолдану бойынша жазбаша рәсімдерді әзірлеу қажет.

21-параграф. Жобалау және монтаждау

347. Аралық өнімді және БФС өндіру кезінде пайдаланылатын жабдықтың тиісті конструкциясы, тиісті өлшемдері болуы және өзінің мақсатына сәйкес, қызметкерлер тазартуды, дезинфекциялауды (қажет болған жағдайда) және техникалық қызмет көрсетуді жүзеге асыра алатындай орналасуы тиіс.

348. Шикізатпен, аралық өнімдермен немесе БФС-мен жанасатын жабдықтың беттері аралық өнімдердің және БФС сапасына әсер етпеуі және бекітілген спецификацияларда белгіленген рұқсат етілген мәндерден тыс олардың сапа көрсеткіштерінің шығуына әкелмеуі тиіс.

349. Технологиялық жабдық біліктілік кезінде белгіленген жұмыс ауқымдары шегінде ғана пайдалануы тиіс.

350. Аралық өнім немесе БФС өндірісінде пайдаланылатын негізгі жабдық (мысалы , реакторлар, сақтауға арналған сыйымдылықтар) және стационарлық технологиялық желілер тиісті түрде сәйкестендірілуі тиіс.

351. Майлау, қыздыруға арналған сұйықтық немесе хладагенттер сияқты жабдықтың жұмыс істеуі үшін қажетті кез келген заттар аралық өнімнің немесе БФС сапасын ерекшеліктерде белгіленген рұқсат етілген мәндерден тыс өзгертпеу үшін аралық өніммен немесе БФС жанаспауы тиіс.

Осы материалдардың пайдалануға жарамдылығына әсер ететін жағымсыз әсерінің жоқтығына көз жеткізу үшін осы талаптан кез келген ауытқуларға бағалау жүргізу керек. Мүмкін болса, тамақ өнеркәсібіне арналған майлар мен майлауларды пайдалану керек.

352. Бұл қолданылатын барлық жағдайларда жабық немесе герметикалық жабылатын жабдықты пайдалану қажет. Ашық жабдықты пайдалану немесе оны ашу кезінде ластану қаупін барынша азайту үшін сақтық шараларын қабылдау қажет.

353. Пайдаланылатын жабдық сызбаларының, сондай-ақ бекітудің сыни жүйелерінің (мысалы, бақылау-өлшеу аспаптарының, қосалқы жүйелердің) өзекті жиынтығы болуы тиіс.

359. Қалдықтарға қатысты қабылдау өлшемшарттарын белгілеу, сондай-ақ осы

22-параграф. Жабдықтарға техникалық қызмет көрсету және тазалау

354. Жабдықтарға профилактикалық техникалық қызмет көрсетуді оларды жүргізу үшін жауапкершілік анықталған, бекітілген кестелер мен рәсімдерге сәйкес жүргізу қажет.

355. Жабдықты тазалау және кейіннен оны аралық өнім мен БФС өндіру кезінде пайдалануға рұқсат алу бойынша жазбаша нұсқаулықтарды әзірлеу қажет. Тазарту рәсімдерін операторлар кез-келген түрдегі жабдықты жаңғыртылатын және тиімді түрде тазарта алатындай етіп егжей-тегжейлі сипаттау қажет.

Бұл рәсімдер мыналарды қамтуы керек:

1) Жабдықты тазалау үшін жауапкершілікті белгілеу;

2) санитариялық өңдеу кестелерін қоса алғанда (қажет болған кезде) тазалау кестелері;

3) Жабдықты тазалау үшін пайдаланылатын жуу құралдарын дайындауды қоса алғанда, әдістер мен материалдардың толық сипаттамасы;

4) тиісті тазалауды қамтамасыз ету үшін жабдықтың әрбір бірлігін (қажет болған жағдайда) бөлшектеу және құрастыру жөніндегі нұсқаулықты қамтиды;

5) алдыңғы серияның таңбалануын алып тастау жөніндегі нұсқаулықтар; таза жабдықты пайдалану алдында контаминациядан қорғау жөніндегі нұсқаулықтар;

6) егер іс жүзінде жүзеге асыру мүмкін болса, жабдықты тікелей пайдалану алдында оның тазалығын тексеру тәртібі;

7) процестің аяқталуы мен жабдықты тазалау арасындағы ең көп уақыт аралығын белгілеу (қолданылатын кезде).

356. Жабдық пен керек-жарақтарды тазалау, сақтау және қажет болған жағдайда аралық өнім мен БФС сапа көрсеткіштерінің спецификацияларда белгіленген шектен шығуына әкелуі мүмкін ластануды немесе материалды көшіруді болдырмау үшін дезинфекциялау немесе стерильдеу қажет.

357. Үздіксіз технологиялық процеске немесе бір аралық өнімнің немесе сол БФС-ның дәйекті серияларын кампаниялармен өндіруге арналған жабдыққа қатысты ластанудың (мысалы, ыдырау өнімдерінің немесе микроорганизмдердің жол берілмейтін санының) жинақталуын және тасымалдануын болдырмау үшін белгілі бір уақыт аралығында тазалау жүргізу қажет.

358. Әртүрлі материалдарды өндіру үшін пайдаланылатын жабдықты айқаспалы ластануын болдырмау үшін оларды ауыстыру арасындағы аралықта тазалау қажет. Өлшемдерді негіздеу және тазарту мен жуғыш заттарды таңдау қажет.

360. Жабдық оның құрамына және тазалық жағдайына қатысты тиісті түрде таңбалануы тиіс.

23-параграф. Калибрлеу

361. Аралық өнімнің немесе БФС сапасын қамтамасыз ету үшін сыни мәні бар бақылау-өлшеу және талдау жабдығын (оның ішінде таразыларды, мониторингке арналған аспаптарды) калибрлеуді жазбаша нұсқаулықтарға және белгіленген кестеге сәйкес жүргізу қажет.

362. Калибрлеуді тиісті сертификатталған стандартты үлгілерге (егер бар болса) дейін бақыланатын стандартты үлгілерді пайдалана отырып жүргізу қажет.

363. Калибрлеу жазбалары сақталуы тиіс.

364. Сыни жабдықты калибрлеудің қазіргі жағдайы белгілі және оны тексеру үшін қол жетімді болуы тиіс.

365. Калибрлеу өлшемшарттарына сәйкес келмейтін құрылғыларды пайдаланбаңыз.

366. Сыни аспаптар үшін бекітілген калибрлеу стандарттарынан ауытқуларды оның соңғы сәтті калибрлеуден кейін осы жабдықты пайдалана отырып өндірілген аралық өнім мен БФС сапасына әсер еткенін анықтау үшін тексеру қажет.

24-параграф. Компьютерлендірілген жүйелер

367. Тиісті өндірістік практикаға жататын компьютерлендірілген жүйелер валидацияға жатады. Валидацияның тереңдігі мен масштабы компьютерлендірілген жүйелерді қолданудың әртүрлілігіне, күрделілігіне және күрделілігіне байланысты.

368. Монтаждаудың тиісті біліктілігі мен жұмыс істеу біліктілігі қойылған міндеттерді орындау үшін компьютерлік жабдық пен бағдарламалық қамтамасыз етудің жарамдылығын көрсетуі тиіс.

369. Нарыққа жеткізілетін, білікті бағдарламалық жасақтама сол деңгейдегі сынақтарды қажет етпейді. Егер қолданыстағы жүйе орнату кезінде валидациядан өтпесе, тиісті құжаттама болған кезде ретроспективті валидация жүргізуге болады.

370. Компьютерлендірілген жүйелер деректерге рұқсатсыз қол жеткізуді немесе деректерді өзгертуді болдырмау үшін бақылаудың жеткілікті деңгейіне ие болуы қажет. Деректердің жеткіліксіздігін болдырмау бойынша шараларды қарастыру қажет (мысалы, жүйені ажырату салдарынан деректерді тіркеудің болмауына байланысты). Деректердің кез келген өзгерістері туралы, деректердің соңғы енгізілуі туралы, олардың кім және қашан жасағаны туралы ақпарат тіркелуі тиіс.

371. Компьютерлендірілген жүйелерді пайдалану және техникалық қызмет көрсету бойынша жазбаша рәсімдер болуы қажет.

372. Егер сыни деректер қолмен енгізілсе, оларды енгізу дәлдігін қосымша тексерілуін қарастыру қажет. Мұндай тексеруді екінші оператор немесе жүйенің өзі орындай алады.

373. Аралық өнімнің немесе БФС сапасына, жазбалардың немесе сынақ нәтижелерінің сенімділігіне әсер етуі мүмкін компьютерлендірілген жүйелердің жұмысындағы іркілістер құжатпен ресімделуі және тексерілуі тиіс.

374. Компьютерлендірілген жүйелердегі өзгерістерді өзгерістер енгізу рәсімдеріне сәйкес жүзеге асыру, оларды ресми түрде санкциялау, құжатпен ресімдеу және тестілеу қажет. Компьютерлік жабдықты, бағдарламалық қамтамасыз етуді және жүйенің басқа да сыни компоненттерін модификациялауды және жетілдіруді қоса алғанда, барлық өзгерістердің жазбаларын сақтау қажет. Бұл жазбалар жүйенің валидацияланған күйінде сақталуының дәлелі болуы тиіс.

375. Егер жүйенің істен шығуы немесе бұзылуы жазбалардың үнемі жоғалуына әкелсе, ақпаратты резервтік көшіру жүйесін қарастырған жөн. Барлық компьютерлендірілген жүйелерде деректерді қорғауды қамтамасыз ететін құралдар көзделуі тиіс.

376. Қосымша ретінде компьютерлік жүйеге деректерді басқа тәсілмен жазуға рұқсат етіледі.

25-параграф. Құжаттама және жазбалар

377. Аралық өнімді немесе БФС өндіруге қатысы бар барлық құжаттарды жазбаша рәсімдерге сәйкес жасау, тексеру, бекіту және тарату қажет. Құжаттар жазбаша түрде де, электронды түрде де ресімделуі мүмкін.

378. Барлық құжаттаманы беруді, қайта қарауды, ауыстыруды немесе алып қоюды олардың алдыңғы нұсқалары туралы мәліметтерді сақтай отырып бақылау қажет.

379. Барлық құжаттарды (мысалы, технологияларды әзірлеу, масштабтау, беру, процесті валидациялау, оқыту және өндіріс жазбалары, бақылау жөніндегі құжаттар мен іске асыру жазбалары) сақтау жүйесін ұйымдастыру қажет. Бұл құжаттардың сақталу мерзімін көрсету қажет.

380. Өндірістің, бақылаудың және бөлудің барлық жазбаларын серияның жарамдылық мерзімі аяқталғаннен кейін кемінде 1 жыл сақтау қажет.БФС қайта сынау деректері бар жазбаларды серия толық іске асырылғаннан кейін кемінде 3 жыл сақтау керек.

381. Жазбаларды операциялар орындалғаннан кейін бірден осы үшін арнайы көзделген орындарда өшірілмейтін сиямен орындау керек. Жазба жасаған адам көрсетілуі керек. Жазбалардағы түзетулердің күні мен қол қойылуы тиіс және жазбаны оның бастапқы түрінде оқуға кедергі келтірмеуі тиіс.

382. Сақтау кезеңі ішінде жазбалардың түпнұсқалары немесе олардың көшірмелері осы жазбаларда сипатталған жұмыстар жүзеге асырылған кәсіпорында оңай қол жетімді болуы тиіс. Егер электрондық немесе басқа құралдардың көмегімен жазбаларды тез алу қамтамасыз етілсе, оларды сақтау үшін басқа орындарды пайдалануға жол беріледі.

383. Ерекшеліктер, нұсқаулар, процедуралар мен жазбаларды түпнұсқада немесе көшірмелер түрінде сақтауға болады (мысалы, фотокөшірмелер, микрофильмдер, микрофишалар немесе т.б.). Егер түпнұсқаны азайту әдістері қолданылса (мысалы, микрофильм, электронды жазу) тиісті оқу жабдығы, сондай-ақ баспа көшірмелерін дайындауға арналған құралдар болуы қажет.

384. Бастапқы шикізатқа, аралық өнімге (қажет болған жағдайда), БФС және таңбалау мен өлшеп-оралғанге арналған материалдарға арналған ерекшеліктерді әзірлеу және құжаттық ресімдеу қажет. Қосымша сапа үшін сыни болуы мүмкін аралық өнімді немесе БФС өндіру барысында пайдаланылатын қосалқы материалдар, төсемдер немесе басқа материалдар сияқты кейбір басқа материалдарға ерекшеліктер қажет болуы мүмкін. Өндіріс процесінде бақылау үшін қолайлы өлшемдерді белгілеу және құжаттық ресімдеу қажет.

385. Егер құжаттарда электрондық қолтаңбалар қолданылса, олар сәйкестендіріліп, қорғалуы тиіс.

26-параграф. Жабдықты тазалау және пайдалану туралы жазбалар

386. Негізгі жабдықты пайдалану, тазалау, санитарлық өңдеу (немесе) стерильдеу туралы, сондай-ақ техникалық қызмет көрсету туралы жазбаларда: күні, уақыты (қажет болған жағдайда), өнімнің атауы, осы жабдықта өндірілген өнімнің әрбір сериясының нөмірі, сондай-ақ тазалауды және техникалық қызмет көрсетуді жүргізген тұлғаның атауы көрсетілуі тиіс.

387. Жабдықты тазарту және пайдалану туралы жеке жазбаларды жасау, егер ол аралық өнімнің немесе БФС-ның бір атауын өндіруге арнайы арналған болса және осы аралық өнімнің немесе БФС сериялары бақыланатын реттілікте өндірілген жағдайда талап етілмейді. Арнайы арналған жабдықты пайдаланған жағдайда оны тазарту, техникалық қызмет көрсету және пайдалану туралы жазбалары серияға деректердің бөлігі немесе жеке құжат болуы мүмкін.

27-параграф. Бастапқы шикізатқа, аралық өнімдерге, БФС таңбалауға және өлшеп-орауға арналған материалдарға жазбалар

388. Бастапқы шикізатқа, аралық өнімдерге, БФС таңбалауға және өлшеп-орауға арналған материалдарға мынадай деректерді қамтитын жазбалар жүргізу қажет:

1) БФС таңбалауға немесе буып-түюге арналған бастапқы шикізаттың, аралық өнімнің немесе материалдардың әрбір сериясын өндірушінің атауы, сәйкестендіру және әрбір жеткізу саны;

2) Өнім берушінің атауы, өнім берушінің бақылау нөмірі (нөмірлері) (бар болса) немесе басқа сәйкестендіру нөмірі, қабылдау кезінде берілген нөмір және қабылдау күні;

3) Барлық жүргізілген сынақтардың немесе тексерулердің нәтижелері және олардың негізінде жасалған тұжырымдар;

4) бастапқы шикізат пен материалдарды пайдалану қадағаланатын жазбалар;

БФС таңбалауға және буып-түюге арналған материалдарды бағалау және тексеру жөніндегі, белгіленген ерекшеліктерге сәйкестігін растайтын құжаттама;

5) бфс таңбалауға және буып-түюге арналған қабылданбаған бастапқы шикізатқа, аралық өнімге немесе материалдарға қатысты түпкілікті шешім.

389. Шығарылатын заттаңбаларды салыстыру үшін заттаңбалардың бекітілген үлгілерін сақтау қажет.

28-параграф. Негізгі технологиялық нұсқаулықтар

390. Өнімнің сериядан сарияға біртектілігін қамтамасыз ету үшін аралық өнімнің және БФС әрбір түрі үшін бір тұлға қол қойған және күні көрсетілген, сондай-ақ сапа бөлімінің тұлғасы қол қойған және күні көрсетілген тәуелсіз тексерілген негізгі технологиялық нұсқаулықтарды әзірлеу қажет.

391. Негізгі технологиялық нұсқаулар мыналарды қамтуы тиіс:

1) шығарылатын аралық өнімнің немесе технологиялық процесс сатысының БФС атауы, сондай-ақ, егер қолданылатын болса, құжаттың тиісті коды;

2) сәйкестендіруді жүргізу және кез келген арнайы сапа көрсеткіштерін анықтау үшін жеткілікті ерекше атаулары немесе кодтары көрсетілген бастапқы шикізат пен аралық өнімнің толық тізбесі;

3) өлшем бірліктерін көрсете отырып, пайдаланылатын шикізаттың немесе аралық өнімнің әрбір атауының санын немесе арақатынасын дәл көрсету. Егер мұндай Сан тіркелген болып табылмаса, онда технологиялық процестің сериясының немесе режимінің әрбір мөлшері үшін есеп келтіріледі. Егер олар негізделген болса, көрсетілген мөлшерден ауытқуларды келтіру керек;

4) Технологиялық процесті жүзеге асыру орны және бұл ретте пайдаланылатын негізгі технологиялық жабдық;

5) егжей-тегжейлі технологиялық іс-әрекеттер, оның ішінде процесс параметрлерінің диапазоны сақталатын және пайдаланылатын жүйелілік;

6) жарамдылық критерийлерін (қажет болған жағдайда) көрсете отырып, өндіріс процесінде сынамаларды іріктеу және бақылау бойынша нұсқаулар);

7) технологиялық процестің және (немесе) тұтастай процестің жекелеген сатыларын аяқтаудың шекті мерзімдері (қажет болған кезде);

8) процестің тиісті сатыларында немесе белгілі бір уақытта өнімнің шығуының күтілетін диапазондары;

9) сақталуы тиіс айрықша нұсқаулар мен сақтық шаралары немесе оларға тиісті айқас сілтемелер (қажет болған кезде);

10) таңбалау мен буып-түюге арналған материалдарды қоса алғанда, олардың пайдалануға жарамдылығын қамтамасыз ету үшін аралық өнімді немесе БФС сақтау жөніндегі нұсқауларды, сондай-ақ мерзімдерін көрсете отырып (қажет болған кезде) сақтаудың ерекше жағдайларын қамтиды.

29-параграф. Өндіріс және серия сапасын бақылау бойынша жазбалар (серияға құжаттама)

392. Әрбір аралық өнім және БФСүшінөндіріс және сапаны бақылау бойынша жазбалар дайындалуы тиіс, серияға дерекнама жиналуы мүмкін, олар әрбір серияның өндірісі және сапасын бақылау туралы толық ақпаратты қамтиды. Серия өндірісі бойынша жазбаларды енгізу технологиялық нұсқаулыққа сәйкес келуі және өзекті нұсқасы болуы тиіс нысан бойынша жүзеге асырылады. Егер көрсетілген нысан технологиялық нұсқаулықтың жеке бөлігі негізінде жасалса, мұндай құжатта қолданыстағы технологиялық нұсқаулыққа сілтеме болуы тиіс.

393. Жазбаларға арналған нысандар серияның нақты нөмірі немесе сәйкестендіру нөмірі көрсетіле отырып нөмірленуі, берілген кезде күні қойылуы және қол қойылуы тиіс. Үздіксіз өндіріс кезінде өнім коды, сондай-ақ шығарылған күні мен уақыты серияның соңғы нөмірі берілгенге дейін бір мәнді сәйкестендіргіш бола алады.

394. Өнімнің өндірісі мен сапасын бақылау жөніндегі жазбаларда (серияға дерекнама) әрбір маңызды технологиялық кезең аяқталғаннан кейін мынадай мәліметтер көрсетілуі тиіс:

1) күні мен уақыты;

2) пайдаланылатын негізгі жабдықтар (мысалы, реакторлар, кептіргіштер, диірмендер және т. б.).); бастапқы шикізаттың, аралық өнімнің немесе өндіріс барысында қайта өңдеуден өткен кез келген материалдардың массасын, өлшем бірлігін, серия нөмірін қоса алғанда, әрбір серияны өзіндік сәйкестендіру;

3) процестің критикалық параметрлерінің тіркелген нақты нәтижелері;

4) кез келген Жүргізілген сынама алу туралы деректер;

5) жұмыс кезінде әрбір қиын кезеңді орындаған, сондай-ақ тікелей қадағалауды немесе тексеруді жүзеге асырған адамдардың қолтаңбалары;

6) өндіріс процесіндегі сынақтардың және зертханалық сынақтардың нәтижелері;

7) тиісті сатыларда немесе белгілі бір уақытта нақты шығу;

8) аралық өнімге немесе БФС арналған қаптама мен таңбалаудың сипаттамасы;

9) бфс немесе аралық өнімге арналған заттаңба үлгісі, егер олар сату үшін өндірілсе ;

10) егер тиісті құжаттар бөлек сақталса, кез келген байқалған ауытқу, оны бағалау, жүргізілген тергеп-тексеру туралы ақпарат (қажет болған кезде) немесе осындай тергеп-тексеруге сілтеме;

11) шығаруға рұқсат беру кезіндегі бақылау нәтижелері.

395. Сыни ауытқуларды тексеру кезінде немесе аралық өнімнің немесе БФСсериялары олардың спецификацияларына сәйкес келмеген кезде сақталуы қажет жазбаша рәсімдер әзірленуі тиіс. Мұндай тексеру, осы сәйкессіздіктер немесе ауытқулар оларға да қатысы бар болуы мүмкін басқа серияларға да қолданылуы тиіс.

30-параграф. Зертханалық бақылау жазбалары

396. Зертханалық бақылау жазбаларында зерттеулер мен сандық анықтамаларды қоса алғанда, белгіленген ерекшеліктер мен стандарттарға сәйкестігін растау үшін жүргізілген барлық сынақтар барысында алынған толық ақпаратты қамтуы тиіс, оның ішінде:

1) бастапқы шикізаттың немесе көздің атауын, серия нөмірін немесе басқа да сипатты кодты, сынаманы іріктеу күнін, сынақтар жүргізу үшін ұсынылған үлгінің санын (қажет болған кезде) және оны алу күнін қоса алғанда, сынақ жүргізу үшін алынған үлгілердің сипаттамасы;

2) әрбір қолданылатын сынақ әдісінің сипаттамасы немесе осындай әдіске сілтеме;

сипатталған әдіске сәйкес әрбір сынақ үшін пайдаланылатын үлгі массасын немесе басқа өлшем бірліктерін көрсету, стандартты үлгілерді, реактивтер мен стандартты ерітінділерді дайындау және сынау туралы деректер немесе тиісті айқас сілтемелер;

3) Зертханалық аспаптардың көмегімен алынған графиктерге, кестелер мен спектрлерге қосымша сынауға жататын нақты зат пен серия үшін тиісті түрде сәйкестендірілген әрбір сынақ барысында алынатын барлық бастапқы деректердің жазбалары;

4) сынақ жүргізуге байланысты орындалған барлық есептердің жазбалары, мысалы, өлшем бірліктерін, қайта есептеу коэффициенттерін және баламалылық факторларын қоса алғанда;

5) сынақ нәтижелері және олардың белгіленген жарамдылық критерийлеріне сәйкестігі;

6) әрбір сынақты жүргізген адамның қолы және оның өткізілген күні (күндері) көрсетіледі;

7) жазбалардың түпнұсқалары дәлдігіне, толықтығына және белгіленген стандарттарға сәйкестігіне қатысты тексерілгенін куәландыратын күні және екінші тұлғаның қолы.

397. Сондай-ақ: белгіленген талдамалық әдістемелердің кез келген өзгерістерін; зертханалық жабдықтардың, аппараттарды, өлшеу құралдарын және тіркеуші құрылғыларды мерзімді калибрлеуді;

тұрақтылыққа БФСбарлық зерттеулерін;

сынақ нәтижелерінің спецификациядан ауытқуын тексеруді көрсете отырып, толық жазбалар жүргізу қажет.

31-параграф. Сериялар өндіру және сапасын бақылау жөніндегі жазбаларға шолу жасау (серияға дерекнама).

398. Аралық өнімнің немесе БФС -ның белгіленген ерекшеліктерге сәйкестігін анықтау үшін серияны шығаруға рұқсат берер алдында немесе оны іске асыру алдында қаптаманы және таңбалауды қоса алғанда, сериялар өндіру және зертханалық бақылау жөніндегі жазбаларды шолу және бекіту кезінде ұстану қажет жазбаша рәсімдерді әзірлеу қажет.

399. Процестің сыни сатыларын өндіру және зертханалық бақылау жөніндегі жазбалар шығаруға рұқсат берер алдында немесе БФС әрбір сериясын іске асырар алдында сапа бөлімінің (бөлімдерінің) тексеруіне және растауына жатады. Процестің сыни емес сатылары үшін өндіріс және зертханалық бақылау жөніндегі жазбаларды сапа бөлімі (бөлімдері) бекіткен рәсімдерге сәйкес өндірістік бөлімнің немесе басқа бөлімшелердің білікті персоналы тексеруі мүмкін.

400. Барлық ауытқуларды, тексеру туралы есептерді және нәтижелердің спецификациялардан ауытқуларын осы серияны шығаруға рұқсат берер алдында серияны (серияға дерекнама) өндіру және бақылау жөніндегі жазбаларды шолу процесінде бағалау керек.

401. Сапа бөлімі (бөлімдері) өнім өндірушінің бақылау аясынан тыс жеткізуге арналған жағдайларды қоспағанда, аралық өнімді пайдалануға рұқсат беруге қатысты міндеттер мен өкілеттіктерді өндірістік бөлімге бере алады.

32-параграф. Материалдармен жұмыс.

402. Қабылдау, сәйкестендіру, карантинге қою, сақтау, қолдану, сынамаларды іріктеу, сынақтар жүргізуді сипаттайтын рәсімдер, сондай-ақ материалдарды мақұлдау немесе қабылдамау жазбаша құжат нысанында қабылдануы тиіс.

403. Аралық өнім және (немесе) БФСөндірушілерінде сапа үшін сыни материалдарды жеткізушілерді бағалау жүйесі болуы тиіс.

404. Материалдарды жеткізуді келісілген ерекшеліктерге сәйкес сапа бөлімі (бөлімдері) бекіткен жеткізушілер жүзеге асыруы тиіс.

405. Егер сапасы үшін сыни материалдарды жеткізуші оның өндірушісі болып табылмаса, онда аралық өнімді және (немесе) БФСөндірушісі осы материалдарды өндірушінің атауы мен мекен-жайын білуі тиіс.

406. Сапасы үшін сыни материалдарды жеткізушіні ауыстыруды осы бөліктің 13-бөліміне сәйкес жүргізу керек.

33-параграф. Қабылдау және карантин

407. Қабылдау кезінде және қабылдау алдында материалдары бар әрбір контейнерді немесе контейнерлер тобын таңбалаудың дұрыстығына (өнім беруші пайдаланатын

атаудың, егер олар өзгеше болса, тапсырыс беруші пайдаланатын атауға сәйкестігін қоса алғанда) және контейнердіңзақымдануының бар-жоғына, пломбалардың, бөгде араласу немесе ластану куәліктерін көзбен шолып тексереді.Материалдарды сынамаларды іріктеуге, тексеруге немесе сынақтар жүргізуге және оларды пайдалануға рұқсат алғанға дейін карантинде ұстау қажет.

408. Келіп түскен материалдарды қолда бар қорлармен (мысалы, жинақтаушы бункерлердегі еріткіштермен немесе қорлармен) араластырғанға дейін оларды осы материалдарға қойылатын талаптарға сәйкес келетін, қажетті сынақтардан өткен (егер қолданылса) және пайдалануға рұқсат етілген деп белгілеу қажет. Келіп түскен материалдарды қолда бар қорға қате түсірудің алдын алу жөніндегі рәсімдерді әзірлеу қажет.

409. Егер ангро жеткізу оған арнайы арналмаған сыйымдылықтарда жүзеге асырылса, оны айқаспалы ластану мүмкіндігін болдырмау керек. Мұны растау үшін келесі бір немесе бірнеше дәлелдер қолданылуы мүмкін:

тазалауды растайтын құжаттың бар болуы;

қоспалар іздерінің болуын сынау нәтижелері бар құжаттың болуы;

жеткізушінің аудиті.

410. Сақтауға арналған үлкен сыйымдылықтар және оларға қызмет көрсететін құбырлар, толтыру және түсіру желілері тиісті таңбалануы тиіс.

411. Материалдары (материалдар сериясы) бар әрбір контейнерді немесе контейнерлер тобын қабылдау кезінде берілгенсәйкес келетін код, серия нөмірі немесе нөмір көмегімен сәйкестендіру қажет. Бұл нөмір әрбір серияның орналасқан жерін тіркеу кезінде қолданылуы тиіс. Әрбір серияның мәртебесін сәйкестендіру жүйесі болуы керек.

34-параграф. Өндіріс үшін келіп түскен материалдардың сынамаларын іріктеу және сынақтарын жүргізу

412. Материалдардың әрбір сериясының түпнұсқалығын растау (сәйкестендіру) үшін (осы бөліктің 414-тармағында көрсетілген материалдарды қоспағанда) ең болмағанда бір сынақ жүргізген жөн. Егер өндірушіде өнім берушілерді бағалау жүйесі болса, басқа сынақтардың орнына өнім берушінің өнімді талдау сертификатын пайдалануға болады.

413. Өнім берушіні бекіту рәсімі өндірушінің спецификацияларға сәйкес келетін материалдарды (мысалы, алдыңғы жеткізілімдердің сапасы туралы деректер) үнемі жеткізу қабілетін бағалауды қамтуы тиіс. Кіріс бақылауы кезінде сынақ көлемін қысқартпас бұрын кемінде 3 серияға толық талдау жүргізу қажет. Дегенмен, белгілі бір уақыт аралығында толық талдау жүргізіп, оның нәтижелерін жеткізушінің талдау сертификатының деректерімен салыстыру қажет. Талдау сертификаттары деректерінің дұрыстығын үнемі тексеріп отыру керек.

414. Өнім өндіруші осы материалдардың белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын талдау сертификатын ұсынған кезде тапсырыс берушінің бақылауымен басқа бөлімшеге берілетін технологиялық қоспаларға, қауіпті немесе уыттылығы жоғары шикізатқа, басқа да арнайы материалдарға немесе материалдарға бақылау жүргізу талап етілмейді.Бұл материалдарды сәйкестендіру контейнерлерді, заттаңбаларды көзбен шолып тексеру және сериялардың нөмірлерін тіркеу жолымен жүргізіледі .Дәрілік затты өндіру орнында мұндай материалдарды бақылаудың болмауы негізделуі және құжатпен ресімделуі тиіс.

415. Сынамалар алынған материалдар сериясы үшін репрезентативті болуы тиіс. Сынамаларды іріктеу әдістемесінде сынамаларды іріктеп алу қажет контейнерлердің саны, сынама алынатын контейнердің бөлігі, сондай-ақ әрбір контейнерден іріктеп алынуы тиіс материалдардың саны белгіленуі тиіс.

Сынамаларды іріктеуге арналған контейнерлердің саны және сынаманың мөлшері сынамаларды іріктеу жоспарында көрсетілуі тиіс, онда материалдардың сыншылдығы, материалдар қасиеттерінің өзгергіштігі, сапаға қатысты жеткізушімен жұмыс тәжірибесінің алдындағы, сондай-ақ талдау үшін қажетті материалдар саны ескеріледі.

416. Сынамаларды іріктеуді белгілі бір орындарда және іріктелген сынаманың және басқа материалдардың ластануын болдырмауға арналған нұсқаулықтарға сәйкес жүргізу қажет.

417. Сынама алынатын контейнерлерді абайлап ашып, сынама алынғаннан кейін дереу қайтадан жабу керек. Оларды сынама алу фактісін көрсету үшін таңбалау керек.

35-параграф. Сақтау

418. Материалдармен жұмыс істеуді және оларды сақтауды олардың ыдырауын, ластануын және айқаспалы ластануын болдырмайтындай етіп жүзеге асыру қажет.

419. Фибрациялы барабандарда, қаптарда немесе жәшіктерде сақталатын материалдарды еденге орналастыруға болмайды және қажет болған жағдайда тазалау мен тексеру жүргізуге мүмкіндік беретіндей етіп орналастыру.

420. Материалдарды олардың сапасына қолайсыз әсер етпейтін кезең бойы және жағдайларда сақтау керек. Әдетте, біріншіболып сақтауға түскен материалдардың бірінші кезекте пайдаланылуын қамтамасыз ету қажет.

421. Тиісті контейнерлердегі кейбір материалдар сәйкестендіру заттаңбалары анық болып, ал контейнерлер ашу және пайдалану алдында тиісті түрде тазаланған жағдайда үй-жайлардан тыс жерде сақталуы мүмкін.

422. Қабылданбаған материалдар таңбалануы және оларды өндірісте рұқсатсыз пайдалануды болдырмау үшін карантинге жатқызылуы тиіс.

36-параграф. Қайта бағалау

423. Қажет болған жағдайда материалдарды пайдалануға жарамдылығын анықтау үшін қайта бағалау қажет (мысалы, ұзақ сақтаудан немесе жылу немесе ылғалдылық әсерінен кейін).

37-параграф. Өндіріс процесіндегі технологиялық процесс және бақылау

424. Аралық өнім мен БФС өндіруге арналған бастапқы шикізатты оның пайдалануға жарамдылығына әсер етпейтін тиісті жағдайларда өлшеу немесе өлшеу керек. Таразылар мен көлемді өлшеуге арналған құрылғылар болжамды пайдалану үшін қолайлы дәлдікке ие болуы тиіс.

425. Егер шикізат технологиялық операцияларда кейіннен пайдалану үшін бірнеше порцияға бөлінсе, контейнер, шикізат кіретін шикізат бұл үшін жарамды болуы керек және оның таңбалауында болуы керек: бастапқы шикізаттың атауы және (немесе) оның коды;

қабылдау кезінде берілген нөмір немесе бақылау нөмірі;

жаңа контейнердегі бастапқы шикізаттың массасы немесе көлемі;

қайта бағалауды немесе қайта сынауды жүргізу күні (қажет болған жағдайда).

426. Өлшеудің, өлшеудің немесе бөлудің сындарлы операцияларына бақылау орнату және осы операциялардың орындалуын куәландыру не олардың баламалы бақылауын жүзеге асыру керек. Бастапқы шикізатты пайдалану алдында өндірістік персонал оның осы аралық өнім немесе БФС үшін сериялар өндіру жөніндегі жазбаларда көрсетілген шикізат болып табылатынына көз жеткізуі тиіс.

427. Бақылау орнату немесе баламалы бақылауға және басқа да күрделі технологиялық операцияларға ұшырату керек.

428. Технологиялық процестің белгілі бір кезеңдерінде нақты шығулар күтілетін шығыстармен салыстырылуы керек. Күтілетін шығулар мен тиісті шектерді бұрын жүргізілген зертханалық, тәжірибелік немесе өнеркәсіптік сынақтар деректерінің негізінде айқындаған жөн. Процестің сыни кезеңдерімен байланысты күтілетін шығудан ауытқу себептері олардың тиісті сериялардың сапасына әсерін (немесе ықтимал әсерін) анықтау үшін тексерілуі керек.

429. Кез-келген ауытқу ауытқу себептері көрсетіле отырып, құжатпен ресімделуі тиіс. Кез-келген сыни ауытқу тексерілуі керек.

430. Жабдықтың негізгі бірліктерінің технологиялық мәртебесі жабдықтың нақты бірліктерінде немесе тиісті құжаттамада немесе компьютерлік бақылау жүйесінде немесе балама әдістердің көмегімен көрсетілуі керек.

431. Тиісті рұқсатсыз пайдалануды болдырмау мақсатында қайта өңдеуге немесе қайта өңдеуге арналған материалдарды тиісті түрде бақылау қажет.

38-параграф. Операцияларды орындау уақытын шектеу

432. Егер технологиялық нұсқаулықта (осы бөліктің 376-тармағы) уақыт шектеулері белгіленсе, оларды аралық өнім мен БФС сапасын қамтамасыз ету үшін сақтау керек. Осы шектеулерден ауытқулар құжатталуы керек және ауытқуларды бағалау керек. Жоғарыда көрсетілген шектеулер параметрлердің белгіленген мәндеріне жеткенге дейін (мысалы, pH қажетті мәніне қол жеткізу, гидрогендеу, параметрдің алдын ала белгіленген шамасына дейін кептіру), егер реакциялардың немесе процесс сатыларының аяқталуы өндіріс процесінде сынамалар алу және сынақтар арқылы анықталатын болса, технологиялық процесті жүргізу кезінде енгізілмеуі мүмкін.

433. Әрі қарай өңдеуге арналған аралық өнімді одан әрі пайдалануға жарамдылығын қамтамасыз ету үшін белгілі бір жағдайларда сақтау керек.

39-параграф. Өндіріс процесінде сынама алу және бақылау

434. Процесс мониторингі және аралық өнім мен БФС сапа көрсеткіштерінің тұрақсыздығының себебі болып табылатын процесс сатыларының орындалуын бақылау жөніндегі жазбаша нұсқаулықтарды әзірлеу қажет. Өндіріс процесінде бақылау жүргізу тәртібі және тиісті қабылдау өлшемшарттарын әзірлеу сатысында алынған ақпарат негізінде немесе өндіріс процесінде алынған тәжірибе негізінде анықталады.

435. Қолайлылық өлшемдері, сынақтардың түрі мен көлемі шығарылатын аралық өнімнің және БФС табиғатына, процестің реакциясына немесе сатысына және технологиялық процестің өнім сапасының тұрақсыздығына әсер ету дәрежесіне байланысты болуы мүмкін. Процестің бастапқы кезеңдерінде өндіріс процесінде аз қатаң бақылау жүргізуге рұқсат етіледі, ал процестің кейінгі кезеңдерінде (мысалы, бөлу және тазарту кезеңдері) қатаң бақылау жүргізу керек.

436. Бақылау нүктелері мен әдістерін қоса алғанда, өндіріс процесіндегі бақылаудың сыни кезеңдері (және сыни процестердің мониторингі) жазбаша түрде жазылуы және сапа бөлімімен бекітілуі тиіс.

437. Өндіріс процесінде бақылауды білікті өндірістік персонал жүзеге асыра алады. Бұл өндіріс процесін сапа бөлімінің алдын-ала санкциясынсыз түзетуге болады, егер мұндай түзету сапа бөлімі бекіткен алдын-ала белгіленген шектеулерден асып кетпесе. Барлық сынақтарды және олардың нәтижелерін серияға (серияға арналған құжаттама) жазбалардың бір бөлігі ретінде құжатпен ресімдеу керек.

438. Өндіріс, аралық өнім және БФС процесінде пайдаланылатын материалдар үшін сынама алу әдістері жазбаша нұсқаулықтарда жазылуы тиіс. Сынамаларды іріктеу жоспарлары мен әдістемелері сынамаларды іріктеудің ғылыми негізделген тәртібіне негізделуі тиіс.

439. Өндіріс процесінде сынамаларды іріктеуді іріктелген материалдың және басқа аралық өнімнің немесе БФС контаминациясының алдын алуды көздейтін рәсімдерді

пайдалана отырып жүзеге асыру керек. Іріктеуден кейін үлгілердің тұтастығын сақтауды қамтамасыз ету үшін рәсімдерді әзірлеу қажет.

440. Процесті мониторингілеу және (немесе) түзету мақсатында жүзеге асырылатын өндіріс процесінде сынақтар жүргізу кезінде, әдетте, ерекшеліктерге сәйкессіздік жағдайларын тексеру талап етілмейді.

40-параграф. Аралық өнімнің немесе БФС серияларын араластыру

441. Осы бөлікте "араластыру" ұғымы бір ерекшелік берілетін бір текті аралық өнімді немесе БФС алу үшін заттарды біріктіру процесін білдіреді. Бір серияның бөліктерін өндіру процесінде араластыру (мысалы, кристалдану кезінде алынған бір сериядан центрифуганың бірнеше жүктемелерін біріктіру) немесе кейіннен өңдеу үшін әртүрлі сериялардың бөліктерін біріктіру технологиялық процестің бөлігі болып саналады және араластыру ретінде қарастырылмайды.

442. Ерекшелік талаптарына сәйкес келмейтін заттардың немесе өнімдердің серияларын өндіріс процесінде өзіндік ерекшелікке сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында осындай заттардың немесе өнімдердің басқа сериясымен араластыруға жол берілмейді. Қоспаның құрамына кіретін әрбір серия белгіленген технология бойынша өндірілуі, басқа сериялардан бөлек сыналуы және араластыру алдында белгіленген ерекшеліктерге сәйкес келуі тиіс.

443. Араластыру операциялары әсіресе қолайлы: сериялардың көлемін ұлғайту үшін шағын серияларды араластыру;

бір серияны алу үшін сол аралық өнімнің немесе сол бір БФС серияларының қалдықтарын (яғни бөлінген заттың салыстырмалы түрде аз мөлшерін) араластыру.

444. Араластыру процестері тиісті түрде бақылануы және құжатталуы керек. Араластыру нәтижесінде алынған серияны қажет болған жағдайда белгіленген өзіндік ерекшелік сәйкестігіне сынау керек.

445. Серияға жататын (серияға дерекнама) және араластыруды көрсететін жазбалар қоспа жасалған жекелеген серияларды кері қадағалау мүмкіндігін қамтамасыз етуі тиіс.

446. БФС-ның физикалық сипаттамалары сыни болған жағдайларда (мысалы, ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік нысандарды немесе суспензияларды алуға арналған БФС) араластыру операцияларын біріктірілген серияның біртектілігін көрсету үшін валидациялау керек. Валидация өнімді араластыру процесі әсер етуі мүмкін сыни сипаттамалар бойынша сынауды жүргізуді қамтуы тиіс (мысалы, бөлшектердің мөлшері, үйілмелі тығыздығы және нығыздау кезіндегі тығыздығы бойынша бөлінуі).

447. Егер араластыру тұрақтылыққа теріс әсер етуі мүмкін болса, араластыру нәтижесінде алынған соңғы сериялардың тұрақтылығына сынақ жүргізген жөн.

448. Араластыру нәтижесінде алынған сериялардың жарамдылық мерзімінің аяқталу күнін немесе қайта сынау күнін қоспадағы ең ескі қалдықтарды немесе ең ескі серияларды өндіру күні негізінде анықтау керек.

41-параграф. Контаминацияны бақылау

449. Заттардың қалдықтарын тиісті бақылау шартымен сол аралық өнімнің немесе БФС кейінгі серияларына енгізуге болады. Бұл ұсақтағыштың қабырғасына жабысқан қалдықтар, түсірілгеннен кейін центрифуга ыдысының қабырғаларында қалған ылғалды кристалдар қабаты және затты процестің келесі сатысына ауыстыру кезінде сұйықтықтарды немесе кристалдарды жұмыс ыдысынан толық емес түсіру нәтижесінде пайда болған қалдықтар болуы мүмкін. Мұндай енгізу БФС қоспаларының белгіленген бейініне теріс әсер етуі мүмкін ыдырау өнімдерін немесе микробтық контаминацияны тасымалдауға әкеп соқпауы тиіс.

450. Технологиялық операцияларды аралық өнімнің немесе БФС-ның басқа заттармен контаминациялануын болдырмайтындай етіп жүргізген жөн.

451. Контаминацияны болдырмау мақсатында бфс-мен жұмыс істеу кезінде оны тазалағаннан кейін ерекше сақтық шараларын сақтау керек.

42-параграф. Аралық өнімнің БФС қаптамасы және сәйкестендіруші таңбалауы

452. Қабылдау, сәйкестендіру, карантинге қою, сынамаларды іріктеу, зерттеу және (немесе) сынау және өлшеп-орау мен таңбалау үшін материалдарды пайдалануға, сондай-ақ олармен жұмыс істеуге рұқсат беру сипатталған рәсімдер жазбаша құжат нысанында қабылдануға тиіс.

453. Өлшеп-орауға және таңбалауға арналған материалдар белгіленген ерекшеліктерге сәйкес келуі тиіс. Осындай ерекшеліктерге сәйкес келмейтін өлшеп-орауға және таңбалауға арналған материалдар олар үшін жарамсыз операцияларды орындау кезінде олардың пайдаланылуын болдырмау үшін қабылданбауға тиіс.

454. Заттаңбалар мен өлшеп-орау материалдарын әрбір жеткізу үшін оларды қабылдау, Тексеру немесе сынау туралы, сондай-ақ оларды қабылдау немесе қабылдамау туралы деректерді көрсете отырып жазба жүргізген жөн.

43-параграф. Қаптама материалдары

455. Контейнерлер (қаптамалар) аралық өнімді немесе БФС ұсынылған жағдайларда тасымалдау және сақтау кезінде аралық өнімнің немесе бфс бүлінуінен немесе контаминациясынан тиісінше қорғауды қамтамасыз етуі тиіс.

456. Контейнерлер (қаптамалар) таза болуы және егер аралық өнімнің немесе БФС сипаты талап етсе, олардың мақсаты бойынша пайдалану үшін жарамдылығын қамтамасыз ету үшін санитариялық өңдеуден өтуі тиіс. Мұндай контейнерлердің (

қаптамалардың) химиялық белсенділігі, сіңіргіш қасиеттері болмауы немесе спецификацияда белгіленген шектерден тыс аралық өнімнің немесе БФС сапасының өзгерістерін тудырмауы үшін бөгде қоспалардың көзі болмауы тиіс.

457. Егер контейнерлер (қаптамалар) қайта пайдалануға арналған болса, оларды жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес тазалау керек, ал барлық алдыңғы заттаңбалар алынып тасталуы немесе өшірілуі тиіс.

44-параграф. Заттаңбаларды беру және бақылау

458. Заттаңбаларды сақтау аймақтарына кіруге тиісті өкілеттігі бар адамдарға ғана рұқсат етілуге тиіс.

459. Таңбаланған қаптамалар саны мен берілген жапсырмалар саны арасындағы алшақтықты бағалау үшін берілген заттаңбалар санын, пайдаланылған және қайтарылған заттаңбалар санын салыстыру рәсімдерін қолданған жөн. Алшақтық фактілерін тексеру қажет, ал алынған нәтижелерді сапа бөлімі (бөлімдері) бекітуі тиіс.

460. Сериялардың нөмірлері немесе осы серияларға қатысты басқа да басылған ақпарат бар барлық пайдаланылмаған заттаңбаларды жою керек. Қайтарылған заттаңбаларды шатастыруға жол бермейтіндей және тиісті сәйкестендіруді қамтамасыз ететіндей етіп ұстау және сақтау керек.

461. Ескірген жапсырмалар мен мерзімі өткен жапсырмаларды жою керек.

462. Өлшеп-орау операциялары кезінде заттаңбаларды дайындау үшін пайдаланылатын жабдықты барлық бедерлердің серияларды өндіру жөніндегі жазбаларда көрсетілген баспа мәтініне сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында бақылау керек.

463. Белгілі бір серия үшін берілген басылған заттаңбалардың олардың түпнұсқалығы және өндірістің негізгі жазбаларында келтірілген спецификацияларға сәйкестігі тұрғысынан мұқият тексеру керек. Мұндай тексерудің нәтижелері құжатпен ресімделуі керек.

464. Пайдаланылған заттаңбаларға сәйкес келетін басылған заттаңба үлгісін серия өндірісі жөніндегі жазбаларға енгізеді.

45-параграф. Қаптама және таңбалау бойынша операциялар

465. Қаптама материалдары мен заттаңбалардың дұрыс пайдаланылуын қамтамасыз етуге арналған құжатпен ресімделген нұсқаулықтар болуы тиіс.

466. Таңбалау жөніндегі операцияларда шатастырудың алдын алу көзделуі тиіс. Әр түрлі аралық өнімдермен немесе БФС байланысты жұмыстарды физикалық немесе кеңістіктік бөлу қажет.

467. Аралық өнімі немесе БФС бар контейнерлердің сыртқы бетін таңбалау үшін пайдаланылатын заттаңбаларда атауы немесе бірдейлендіру коды, өнім сериясының

нөмірі және егер мұндай ақпарат аралық өнімнің немесе БФС сапасын қамтамасыз ету үшін сындарлы болып табылса, сақтау шарттары болуға тиіс.

468. Егер аралық өнім немесе БФС өндірушінің материалдарын басқару жүйесін бақылау аясынан тыс тасымалдауға арналған болса, онда заттаңбада сондай-ақ өндірушінің атауы мен өндірушінің мекенжайын, ішіндегісінің санын, тасымалдаудың ерекше шарттарын және заңнамада белгіленген арнайы талаптарды көрсету керек. Белгіленген жарамдылық мерзімі бар аралық өнімдер мен БФС үшін заттаңбада және талдау сертификатында жарамдылық мерзімінің өту күнін көрсету керек. Қайта сынау күні белгіленген аралық өнім және БФС үшін бұл күнді заттаңбада және (немесе) талдау сертификатында көрсету керек.

469. Қаптама және таңбалау үшін үй-жайлар мен жабдықтар келесі өлшеп-орау операциясына қажет емес барлық материалдардың жойылғанына көз жеткізу үшін оларды қолданар алдында дереу тексеріледі. Мұндай тексеру серияларды шығару жөніндегі жазбаларда, үй-жайларға және жабдықтарды пайдалануға арналған тіркеу журналдарында құжатпен ресімделуі немесе Құжаттамалық ресімдеудің басқа жүйесінде көрсетіледі.

470. Қапталған және таңбаланған аралық өнімді немесе БФС серияға арналған бастапқы және қайталама ораманың дұрыс таңбаланғанына көз жеткізу үшін тексеру керек. Бұл тексеру қаптама операциясының бөлігі болады. Мұндай тексерудің нәтижелері серияларды шығару жөніндегі жазбаларда немесе оны бақылау жөніндегі құжаттарда көрсетіледі.

471. Өндірушінің бақылау аясынан тыс тасымалдауға жататын аралық өнімі немесе БФС бар қаптамаларды пломба бұзылған немесе ол болмаған жағдайда алушы ішіндегісінің өзгеру мүмкіндігіне назар аударатындай етіп пломбаланады.

46-параграф. Сақтау және өткізу

472. Тиісті жағдайларда барлық материалдарды сақтау үшін (мысалы, бақыланатын температура және ылғалдылық, қажет болғанда) Үй-жайлар мен техникалық құралдар қарастырылады. Егер материалдардың қасиеттерін сақтау үшін критикалық болып табылса бұл шарттардың параметрлерінің жазбасын жүргізу керек.

473. Карантинде болып табылатын бас тартылған, қайтарылған немесе кері қайтарылған материалдарды абайсыз немесе заңсыз пайдаланудың алдын алу үшін басқа жүйелер болмаса, онда оларды пайдалану туралы шешім қабылданғанға дейін аталған материалдарды уақытша сақтау үшін жекелеген аймақтар бөлу керек.

47-параграф. Өткізу

474. БФС және аралық өнімді үшінші тараптардың өткізуіне сапа бөлімінің (бөлімдерінің) оларды шығаруға уәкілетті органның сериялар сәйкестігін растауымен

рұқсатын бергеннен кейін ғана жол беріледі. БФС және аралық өнім карантин статусында өндірушінің бақылау шеңберінде болып табылатын басқа бөлімшеге жіберілуі тиіс, егер бұл сапа бөлімімен (бөлімдерімен) рұқсат етілсе және тиісті бақылау мен құжаттама болса.

475. БФС және аралық өнімді тасымалдау шарттары олардың сапасына теріс ықпал көрсетпейді.

476. БФС және аралық өнімді тасымалдаудың немесе сақтаудың айрықша шарттары заттаңбасында көрсетіледі.

477. Өндіруші БФС немесе аралық өнімнің тасымалына жауапты мердігер тасымалдаудың немесе сақтаудың тиісті шарттары туралы хабардар болады және оларды сақтайтынына көз жеткізеді.

478. Кәсіпорында БФС және (немесе) аралық өнімнің әрбір сериясын өткізу жолдарын жылдам белгілеуге мүмкіндік беретін жүйе бар, бұл олардың кері қайтарылуына мүмкіндік береді.

48-параграф. Зертханалық бақылау

479. Тәуелсіз сапа бөлімінің (бөлімдерінің) иелігінде тиісті зертханалық орынжайар және жабдықтар бар.

480. Онда сынамалардың сұрыпталуын, сынақтар жүргізілуін, материалдардың мақұлдануын немесе бас тартылуын, сонымен қатар зертханалық деректердің құжатпен ресімделуін және сақталуын сипаттайтын жазбаша нұсқаулықтар бар. Зертханалық жазбаларды жүргізу осы бөліктің 381-тармағының талаптарына сәйкес келеді.

481. Барлық өзіндік ерекшеліктер, сұрыптау жоспарлары және сынақ әдістемелері ғылыми негізделген және бастапқы шикізат, аралық өнім, БФС, заттаңбалар және қаптау материалдар белгіленген сапа және (немесе) тазалық стандарттарына сай келетінінің кепілдігі үшін жарамды. Өзіндік ерекшеліктер мен сынақ әдістемелері тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес келеді. Өзіндік ерекшеліктер, сұрыптау жоспарлары және сынақ әдістемелері, оған қоса осы құжатқа енгізілетін өзгерістерді тиісті бөлімше құрастырады, тексереді және сапа бөлімі (бөлімдері) бекітеді.

482. Қабылданған стандарттарға сай келетін және өндіріс процесімен келісілген БФС үшін тиісті ерекшеліктер әзірленеді. Ерекшеліктерге қоспалардың (мысалы, органикалық және бейорганикалық қоспалар және қалдық еріткіштер) бақылануы кіреді. Егер микробиологиялық тазалыққа қатысты БФС үшін ерекшелік болса онда микроорганизмдердің жалпы мөлшері үшін және рұқсат етілмеген микроорганизмдерді көрсеткенде шаралар қабылдауды және осы талаптарды орындауды талап ететін шектер орнатылады. Егер БФС үшін эндотоксиндердің мөлшеріне қатысты ерекшелік болса онда шаралар қабылдауды және осы талаптарды орындауды талап ететін шектер орнатылады.

483. Зертханалық бақылаудағы барлық рәсімдер бекітілген нұсқаулықтарға сәйкес жүргізіледі және орындалу уақытында жазбаша түрде ресімделеді. Аталған рәсімдерден кез келген бас тартулар түсіндіріле отырып құжатпен ресімделеді.

484. Ерекшеліктің сәйкессіздігі туралы алынған кез келген деректерді тексеріп, белгіленген процедураға сәйкес құжатпен ресімдеу керек. Осы рәсімдерге сәйкес деректерді анализдеу, елеулі проблемалар бар-жоғына бағалау беру, қажетті түзету әрекеттерін анықтау және қорытындылар шығару керек. Сынамаларды кез келген қайта сұрыптау және (немесе) ерекшелік сәйкессіздігінің нәтижелері алынғаннан кейін қайта сынақ жүргізуді жазбаша процедураға сәйкес орындайды.

485. Реактивтер мен стандартты ерітінділерді жазбаша нұсқаулықтарға сәйкес дайындайды және таңбалайды. Талдамалық реактивтер немесе стандартты ерітінділер орынды болса) салынған ыдыста соңғы пайдалану датасы ("дейін пайдаланыңыз") көрсетіледі.

486. БФС өндіру кезінде (қажет болғанда) бастапқы стандартты үлгілер болады. Әрбір бастапқы стандартты үлгінің дереккөзі құжаттамада белгіленеді. Әрбір бастапқы стандартты үлгіні сақтау және оны жеткізушінің ұсынымдарына сәйкес пайдалану бойынша жазбалар жүргізу қажет. Ресми мойындалған дереккөздерден алынған және жеткізушінің ұсынымдарына сәйкес сақталған бастапқы стандартты үлгілер әдетте, оларға сынақ жүргізілмей пайдаланылады.

487. Ресми мойындалған дереккөздерде бастапқы стандартты үлгі болмаған жағдайда "ішкі" бастапқы стандартты үлгі әзірленуі тиіс. Мұндай бастапқы стандартты үлгінің түпнұсқалылығын және тазалығын сенімді анықтау үшін тиісті сынақтар жүргізіледі. Бұл сынақтарды жүргізу бойынша тиісті құжаттаманы сақтау қажет.

488. Қайталама стандартты үлгілерді тиісті түрде дайындайды, сәйкестендіреді, сынайды, бекітеді және сақтайды. Алғашқы пайдалану алдында екіншілік стандартты үлгінің әрбір сериясын бастапқы стандартты үлгімен салыстыру арқылы жарамдылығын айқындайды. Қайталама стандартты үлгінің әрбір сериясына жазбаша хаттамаға сәйкес кезең-кезеңімен қайта біліктілік жүргізеді.

49-параграф. Аралық өнімнің және БФС сынақтары

489. Аралық өнімнің және БФС әрбір сениясы үшін спецификацияларға сәйкестігін растау мақсатында қажетті зертханалық сынақтар жүргізіледі.

490. Әдетте, әрбір БФС үшін белгілі бір бақыланатын технологиялық процестің нәтижесінде алынған әдеттегі серияда болатын сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген қоспаларды сипаттайтын қоспаларды белгілейді. Қоспалар порфиліне сәйкестендіру немесе қандай да бір сапалық аналитикалық сипаттама (мысалы, ұстау уақыты), әрбір анықталған қоспа мөлшерінің шектері және әрбір сәйкестендірілген қоспаның классификациясы (мысалы, органикалық және бейорганикалық қоспалар, еріткіш) кіреді. Қоспалар порфилі, әдетте, технологиялық

процестің ерекшеліктеріне және БФС шығу тегіне байланысты. Әдетте, өсімдік текті немесе жануар текті БФС үшін қоспалар профилін анықтау қажеттілігі жоқ.

491. Қоспалар профилін белгілі бір уақыт аралығында тіркеу құжаттарында келтірілген қоспалар профилімен немесе шикізаттың, жабдық жұмысының параметрлерінің немесе технологиялық процестің өзгеру нәтижесі болып табылатын БФС өзгерісін анықтау үшін бұрынырақ алынған деректермен салыстырады.

492. Егер микробиологиялық тазалығы қалыпқа келсе аралық өнімнің және БФС әрбір сериясы үшін микробиологиялық сынақтар жүргізіледі.

Талдамалық әдістемелердің валидациясы (осы бөліктің 12-бөлімінде көрсетілген)

50-параграф. Талдау сертификаттары

493. Аралық өнімнің және БФС әрбір сериясы үшін сұратылған жағдайда талдау сертификатының түпнұсқасы беріледі.

494. Талдау сертификаты аралық өнімнің және БФС атауы туралы ақпаратты, оған қоса, қажет жағдайда сортты, серия нөмірін және шығарылу датасын қамтиды. Егер аралық өнім немесе БФС үшін жарамдылық мерзімінің өтетін күні белгіленген болса бұл күнді заттаңбада немесе талдау сертификатында көрсету керек. Егер аралық өнім немесе БФС үшін қайта пайдалану күні белгіленген болса онда бұл датаны заттаңбада және (немесе) талдау сертификатында көрсету керек.

495. Сертификатта рұқсат етілген шектерді қоса алғанда, фармакопеялық талаптарға немесе тұтынушының талаптарына сәйкес жүргізілген барлық сынақтардың тізбесі, сонымен қатар алынған сынақ нәтижелері (сынақ нәтижелері осындай болып табылса) келтіріледі.

496. Сертификатқа сапа бөлімінің (бөлімдерінің) құқықтық қызметкері күнін және қолын қояды және онда бастапқы өндірушінің атауы, мекенжайы және телефон нөмірі болады. Егер талдауды қайта қаптау немесе қайта өңдеу бойынша кәсіпорын жүргізген болса талдау сертификатында оның атауы, мекенжайы, телефон нөмірі көрсетілуі және бастапқы өндірушінің атауына сілтеме берілуі тиіс.

497. Егер қайта қаптау (қайта өңдеу) бойынша кәсіпорын, жеткізушілер немесе олардың атынан шығатын тұлғалар жаңа сертификаттар берген болса онда оларда талдау жүргізетін зертхананың атауы, мекенжайы және телефон нөмірі көрсетіледі. Мұндай сертификаттарда бастапқы өндірушінің атауы мен мекенжайына және көшірмесі қоса берілетін серияның бастапқы сертификатына сілтемелер қамтылады.

51-параграф. БФС тұрақтылығын бақылау

498. БФС сипаттамаларының тұрақтылығын бақылауға арналған жалғасып жатқан сынақтардың құжатпен ресімделген бағдарламасын әзірлеу керек; алынған нәтижелер

тиісті сақтау шарттарын және қайта сынақ жүргізу және жарамдылық мерзімінің өту даталарын растау үшін пайдаланылады.

499. Тұрақтылықты зерттеуде пайдаланылатын сынақ әдістемелері валидациядан өтеді және тұрақтылық туралы қажетті деректер алуға мүмкіндік береді.

500. Тұрақтылық бойынша сынақ үлгілері коммерциялық контейнерді модельдейтін контейнерлерде, қаптамаларда сақталады.

501. Қайта сынақ жүргізу немесе жарамдылық мерзімінің өту даталарын растау үшін тұрақтылықты мониторингілеу бағдарламасына алғашқы үш өткізілетін өндіріс сериялары кіреді. Егер алдын ала зерттеу деректері БФС тұрақтылықты кемінде, екі жыл бойы сақтай алынын растаса үш сериядан кемін пайдалануға жол беріледі.

502. Бұдан кейін жалғасып жатқан тұрақтылық сынақтарының бағдарламасына кемінде, жылына БФС бір өндірістік сериясын (өндірістік сериялар аталған жылы шығарылмаған жағдайларды қоспағанда) қосу және кемінде, жыл сайын оның тұрақтылықты растауға арналған сынақтарын жүргізу керек.

503. Сақтау мерзімі қысқа БФС үшін сынақтарды жиі өткізіледі. БФС тұрақтылығы сақталатынын растайтын деректер болса онда сынақтар арасындағы кезеңді ұзарту туралы мәселені қарастыруға болады.

504. Сақтау шарттарының тұрақтылыққа қатысты тұрақтылыққа сынақ жүргізген кезде нормативтік құқықтық актілерге сәйкес келуі қажет.

52-параграф. Жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу күндері

505. Егер аралық өнім өндіруші материалдарын басқару жүйесін бақылау шеңберінен тыс жіберуге арналған болса және ол үшін жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу даталары белгіленген болса онда оның тұрақтылығын растайтын ақпарат болады (мысалы, жарияланған деректер, сынақ нәтижелері).

506. БФС жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу даталарытұрақтылықты зерттеу кезінде алынған деректерді бағалау нәтижелеріне негізделеді. Жалпы қабылданған практика болып жарамдылық мерзімінің өту датасы емес, қайта сынақ жүргізу датасы табылады.

507. БФС жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақ жүргізу бойынша алдын ала даталары тәжірибелік сериялар үшін алынған нәтижелерге негізделеді, егер:

тәжірибелік сериялар үшін өндіру тәсілі және өнеркәсіп өндірісінің соңғы процесін модельдейтін процедуралар пайдаланылса;

БФС сапасы өнеркәсіптік масштабта шығарылатын заттың сапасына сай келсе.

508. Қайта сынақтар жүргізу үшін репрезентативтік үлгілер алынады.

53-параграф. Архивтік үлгілер

509. Архивтік үлгілер қапталады және болашақта БФС сериялардың сапасын ықтимал бағалау мақсатында сақтайды, бірақ тұрақтылығына сынақ жүргізу үшін емес.

510. БФС әрбір сериясының архивтік үлгілері тиісті түрде таңбаланады, өндіруші белгілеген серияның жарамдылық мерзімі өткен күннен кейін бір жылы бойы немесе қай мерзім ұзағырақ болып табылатынына қарай серия өткізілгеннен кейін үш жыл бойы сақтайды. Қайта сынау датасы белгіленген БФС мұрағаттық үлгілері серияны өндіруші толықтай өткізгеннен кейін үш жыл бойы сақталады.

511. Архивті үлгіні сақтағанда БФС сақталатын қаптау жүйесі сияқты жүйені, немесе сатуға арналған немесе жақсы қорғанысты қамтамасыз ететін қаптау жүйесіне барабар жүйені пайдаланады. Фармакопеялық талаптарға сәйкес кемінде, екі толық анализ жүргізуге немесе фармакопеялық бап болмаған жағдайда – ерекшелікке сәйкес 2толық анализге жеткілікті мөлшерді сақтау керек.

54-параграф. Валидация

512. Өндірушінің жалпы саясаты, оған қоса технологиялық процестің, тазарту процедураларының, аналитикалық әдістемелердің, өндіріс процесіндегі бақылау процедураларының, компьютерленген жүйелердің валидациясы валидациялау мүддесіне және тәсіліне қатысты және валидацияның әрбір сатысын әзірлеуге, тексеруге, бекітуге және құжатпен ресімделуіне жауапты тұлғаларға қатысты құжатпен ресімделеді.

513. Сапаның критикалық параметрлерін/көрсеткіштерін, әдетте, әзірлеу сатысында немесе алдын ала жұмыс тәжірибесіндегі деректер негізінде анықтау керек; сондай-ақ процестің жаңғырғыштығын қамтамасыз ету үшін қажетті сапаның осы критикалық параметрлерін/көрсеткіштерінің мәндер диапазондарын анықтау керек. Бұл ретте мыналар қажет:

БФС сапасының критикалық көрсеткіштерін өнім ретінде анықтау;

БФС сапасының критикалық көрсеткіштеріне ықпал етуі мүмкін процесс параметрлерін көрсету; сериялық өндіріс және процесті бақылау кезінде пайдалану болжанып отырған процестің әрбір критикалық параметрінің мәндер диапазонын орнату.

514. БФС сапасы және тазалығы үшін критикалық болып есептелетін операциялар валидацияланады.

55-параграф. Валидация бойынша құжаттама

515. Валидацияланатын әрбір процесс үшін валидация хаттамасын әзірлейді. Бұл хаттама сапа бөлімімен (бөлімдерімен) және басқа да тиісті қызметтермен тексеріледі және бекітіледі.

516. Валидация хаттамасында процестің критикалық сатылары және тиімділік өлшемшарттары, сонымен қатар жүргізілетін валидация түрі (мысалы, ретроспективтік, перспективтік, қатарлас) және өндірістік циклдердің саны анықталады.

517. Валидация туралы есеп валидация хаттамасына айқаспалы сілтемелерді қамтиды және алынған нәтижелерді жинақтайды, кемшіліктерді түзетуге арналған ұсынылған өзгерістерді қоса кез келген анықталған бас тартуларды тиісті қорытындыларымен түсіндіреді.

518. Валидация хаттамасынан кез келген бас тартуларды тиісті негіздемесімен құжатпен ресімделеді.

56-параграф. Біліктілік

519. Процесті валидациялау жұмыстары басталғанға дейін сыни жабдықтың және қосымша жүйелердің тиісті біліктілігін аяқтайды. Біліктілігі келесі сатылар бойынша жеке-жеке немесе жиынтықпен жүргізеді:

1) жобаның біліктілігі (design qualification, DQ) - өндірістік үй-жайлардың, Жабдықтардың немесе жүйелердің ұсынылған жобасының мақсаты бойынша қолдану үшін жарамды болып табылатындығы туралы құжатпен ресімделген растау;

2) монтаждаудың біліктілігі (installation qualification, IQ) - үй-жайларды, жүйелер мен жабдықтарды (орнатылған немесе түрлендірілген) монтаждау бекітілген жобаға, өндірушінің ұсынымдарына және (немесе) пайдаланушының талаптарына сәйкес орындалғанын құжатпен ресімделген растау;

3) жұмыс істеу біліктілігі (operational qualification, OQ) - үй-жайлардың, жүйелер мен жабдықтардың (орнатылған немесе түрлендірілген) барлық көзделген жұмыс режимдерінде қойылатын талаптарға сәйкес жұмыс істейтіндігін құжатпен ресімделген растау;

4) пайдалану біліктілігі (performance qualification, PQ) – бірлесіп пайдалану кезінде үй-жайлардың, жүйелер мен жабдықтардың тиімді жұмыс істейтіндігін және процестің бекітілген талаптары мен сипаттамаларына сәйкес келетін көрсеткіштердің жаңғыртылатындығын құжатпен ресімделген растау.

57-параграф. Процесті валидациялау тәсілдері

520. Процесс валидациясы белгіленген параметрлер шеңберінде қызмет ететін процесс алдын ала тапсырылған спецификацияларға және сапа көрсеткіштеріне сай келетін тиімді және жаңғыртылған нәтижелері бар аралық өнімнің немесе БФС өндірісін қамтамасыз ететінінің құжатпен расталған дәлелі болып табылады.

521. Валидацияның 3 тәсілі бар: перспективтік, деңгейлес және ретроспективтік. Перспективтік валидация дұрысырақ тәсіл, бірақ басқа тәсілдерді пайдалануға мүмкіндік беретін жағдайлар бар.

522. Перспективалық валидацияны әдетте БФС өндірісімен байланысты барлық процестер үшін осы бөліктің 514-тармағында көрсетілгендей орындау керек. БФС өндірісімен байланысты процесс үшін жүргізілетін перспективалық валидация осы БФС-дан өндірілген дайын дәрілік препаратты өткізу басталғанға дейін аяқталады.

523. Деңгейлес валидация БФС сериялarының шектеулі мөлшері шығарылған болса , БФС сериялары сирек шығарылған немесе валидацияланған процесс арқылы өндірілген болса, қайталанатын технологиялық циклдер үшін модификацияланған деректер болмағанда жүргізіледі. Келесі деңгейлес валидация үшін БФС сериялары БФС сериялarын толық бақылау және мониторингілеу шартымен өткізуге арналған дәрілік препарат өндірісі үшін шығарылады және пайдаланылады.

524. Ерекшелік ретінде жақсы ұйымдастырылған процестер үшін ретроспективтік валидация жүргізіледі, оған бастапқы шикізатты, жабдықты, жүйелерді, техникалық құралдарды немесе технологиялық процесті өзгерту салдарынан қажетті сападағы БФС алу үшін айтарлықтай өзгерістер енгізілмеген. Валидацияға мұндай тәсілдер пайдаланылады, егер:

критикалық сапа көрсеткіштері және критикалық процесс параметрлері анықталған;

өндіріс процесіндегі тиісті тиімділік және бақылау өлшемшарттары белгіленген;

процесс барысында елеулі ақаулар немесе оператордың қателігімен немесе жабдықтың істен шығуымен байланысты емес себептер бойынша өнім ақаулары болмады;

аталған БФС үшін қоспалар бейіні белгіленген болатын.

525. Ретроспективтік валидация үшін сұрыпталған сериялар тексерілетін кезеңде өндірілген барлық сериялардан, оның ішінде спецификацияларға сай келмейтін кез келген сериялардан болатын репрезентативтік таңдама болып табылады. Бұл ретте процесс тұрақтылығының дәлелі үшін мұндай сериялардың жеткілікті мөлшері бар. Процестің ретроспективтік валидация үшін деректер алу мақсатында архивтік үлгілердің сынағы жүргізіледі.

58-параграф. Процесті валидациялау бағдарламасы

526. Валидация үшін қажетті өндірістік циклдердің мөлшері процестің күрделілігіне немесе қарауға жататын процесс өзгерістерінің мәніне байланысты. Перспективтік және қатарлас валидация үшін тиісті сападағы өнімнің үш алдағы үш өндірістік сериясы үшін алынған деректері пайдаланылады. Процесс тұрақтылығын дәлелдеу үшін қосымша өндірістік циклдер (мысалы, күрделі БФС өндірісінің процестері немесе БФС өндірісінің ұзақ процестері) қажет болатын жағдайлар бар. Ретроспективтік валидация кезінде процестің тұрақтылығын бағалау үшін, әдетте, алдағы 10-30 серия үшін деректерді зерттеу қажет, бірақ тиісті түрде негіздеген жағдайда бұл сан төмендеуі мүмкін.

527. Процесті валидациялау бойынша зерттеулер жүргізу кезінде оның критикалық параметрлері бақыланады. Сапамен байланысты емес процесс параметрлері, мысалы, энергия тұтынуды немес жабдықты пайдалануды азайту мақсатында ауыспалы, бақыланатын параметрлерді процесс валидациясына қоспауға болады.

528. Процесс валидациясы әрбір БФС үшін қоспалар профилі тапсырылған шектерде болып табылатынын растайды. Қоспалар бейін бұрын алынған бейінмен, сондай-ақ (тиісті жағдайларда) процесті әзірлеу кезінде белгіленген қоспалар профилімен немесе негізгі клиникалық және токсикологиялық зерттеулер үшін пайдаланылған серияларға ұқсас (не жақсырақ болуы).

59-параграф. Валидацияланған жүйелерді мерзімдік тексеру

529. Жүйелер мен процестерді олар бұрынғыдай дұрыс қызмет етуін растау үшін мерзімдік бағалау керек. Егер процеске немесе жүйеге елеулі өзгерістер енгізілген болса және сапаны шолу жүйе немесе процесс ерекшеліктеріне сәйкес келетін материалдың өндірілуін тұрақты қамтамасыз ететін болса, әдетте, қайта валидация жүргізу қажеттілігі жоқ.

60-параграф. Тазарту валидациясы

530. Тазарту рәсімдері, әдетте, валидациядан өтеді. Тазарту валидациясын контаминация немесе заттарды тасымалдау БФС сапасы үшін аса үлкен қауіп төндірген жағдайда жүргізіледі. Мысалы, егер қалдық заттар алдағы тазарту сатыларында жойылса технологиялық процестің алғашқы сатыларында жабдықты тазарту процедураларына валидация жүргізу талап етілмеуі мүмкін.

531. Тазарту рәсімінің валидациясы жабдықты пайдаланудың фактілік сипатын көрсетеді. Егер әртүрлі БФС немесе әртүрлі аралық өнімді бір ғана жабдықта өндірсе және бұл жабдықты бір ғана тәсілмен тазартса онда тазарту валидациясы үшін репрезентативтік аралық өнімді немесе БФС таңдауға болады. Мұндай таңдау ерігіштік және тазарту қиынтықтары туралы деректерге, сонымен қатар олардың белсенділігін, уыттылығын және тұрақтылығын назарда ұстап қалдықтардың шекті құрамының есебіне негізделуі тиіс.

532. Тазарту валидациясының хаттамасында тазартуға жататын жабдықтар, процедуралар, материалдар, қолайлы тазарту деңгейлері, бақыланатын және реттелетін параметрлер және аналитикалық әдістемелер сипатталады. Хаттамада іріктелетін сынама түрлерін, оларды сұрыптау және таңбалау тәсілдерін көрсету керек.

533. Ерімейтін, сондай-ақ еритін қалдықтарды анықтау үшін сынамаларды сұрыптау тәсілдеріне жағдайларға қарай жұғынды, шайынды алу немесе басқа тәсілдер (мысалы, тікелей экстракция) кіруі тиіс. Пайдаланылатын сынамаларды сұрыптау тәсілдері тазартқаннан кейін жабдық беткейлерінде қалдықтар деңгейін сандық

анықтауға мүмкіндік беруі тиіс. Егер өніммен жанасатын беткейлері жабдықтың конструктивтік ерекшеліктері салдарынан күрделі қолжетімді болса (мысалы, шлангілердің ішкі, көліктік құбырлардың, люктары тар реактор ыдыстарының беткейлері, сонымен қатар көлемі бойынша шағын жабдық, мысалы, микронизаторлар және микробүріккіштер) және/немесе егер процесте шекту болса (мысалы, уытты заттарды өңдеу) жұғынды алу арқылы сынамаларды сұрыптау тәсілдері іс жүзінде жүзеге асырылмайтын болуы мүмкін.

534. Қалдықтарды немесе контаминанттарды анықтау үшін жеткілікті сезімталдыққа ие валидацияланған талдамалық әдістемелерді пайдалану керек. Әрбір талдамалық әдістемелерді анықтау шегі қалдықтың немесе контаминанттың белгілі бір жарамды деңгейін анықтау үшін жеткілікті болуы тиіс. Әдістеме үшін затты шығарудың қол жететін деңгейін оранту керек. Қалдықтар мөлшерінің шегі қолайлы, қолжетімді, тексерілетін болуы және ең зиянды қалдықтың мөлшеріне негізделуі тиіс. Шектерді белгілі фармакологиялық, токсикологиялық немесе физиологиялық белсенділікке ие БФС ең аз мөлшеріне немесе оның ең зиянды компонентіне сүйене отырып белгілеуге болады.

535. Микроорганизмдердің немесе эндотоксиндердің БФС-тегі жалпы мөлшерін төмендету қажеттілігі бар процестер үшін немесе осындай контаминацияның мәні болуы мүмкін басқа процестер үшін (мысалы, стерильді дәрілік препараттар өндірісі үшін пайдаланылатын стерильді емес БФС өндірісі), жабдықты тазартуға/санитарлық өңдеуге зерттеуді микроорганизмдер мен эндотоксиндер контаминациясына қатысты жүргізу керек.

536. Тазарту процедураларын валидациядан кейін белгілі бір кезеңділікпен бақылау керек, бұл процедуралар оларды ағымдағы технологиялық процесс кезінде пайдаланғанда тиімді болатынына көз жеткізу үшін. Жүзеге асырылатын болса жабдықтың тазалығын талдамалық сынақтар және визуалдық тексеру жүргізу арқылы бақылауға болады. Визуалдық тексеру сынамаларды сұрыптау және (немесе) талдау кезінде өзге тәсілмен анықталмай қалуы мүмкін шағын жерлердегі контаминанттардың едәуір жинақталуын анықтау мүмкіндік береді.

61-параграф. Талдамалық әдістер валидациясы

537. Егер пайдаланылатын талдамалық әдістемелер тиісті Фармакопеяға немесе басқа да мойындалған стандарттарға енгізілмеген болса, онда олар валидациядан өтуі тиіс. Сынақтардың барлық пайдаланылатын әдістемелерінің жарамдылығын жоқ дегенде нақты қолдану шарттарында тексеру және құжатпен ресімдеу керек.

538. Әдістемелер валидациясын Талдамалық әдістемелер валидациясы жөніндегі кеңестің тиісті нгормативтік құқықтық актілерінде келтірілген сипаттамалардың негізделуін ескере отырып жүргізеді. Жүргізілетін талдамалық валидация көлемі талдау мақсатына және БФС өндірісінің технологиялық процесі сатысына байланысты.

539. Талдамалық әдістемелер валидациясы басталғанға дейін аналитикалық жабдықтың тиісті квалификациясын жүргізеді.

540. Валидацияланған талдамалық әдістемелердегі кез келген өзгерістердің толық жазбасын жүргізуі тиіс. Мұндай жазбаларда өзгеріс себептері және өзгерістер қабылданған әдістеме көмегімен алынған нәтижелер сияқты соншалықты дәл және сенімді нәтижелерге әкелетінін растауға арналған тиісті деректер сипатталады.

62-параграф. Өзгерістерді бақылау

541. Аралық өнімді және БФС өндіруге және бақылауға ықпал етуі мүмкін барлық өзгерістерді бағалау үшін өзгерістерді бақылаудың нысаны бар жүйесін әзірлеу керек.

542. Бастапқы шикізатқа, ерекшеліктерге, талдамалық әдістемелерге, үй-жайларға, қосымша жүйелерге, жабдыққа (компьютерлік жабдықтарды қоса), процесс сатыларына, таңбалау және қаптау материалдарына, сонымен қатар компьютерлік бағдарламалық жасақтамаларға қатысты сәйкестендіру, құжатпен ресімдеу, тиісті тексеру және өзгерістерді бекіту үшін жазбаша процедуралар қарастырылады.

543. Осы Стандарттың талаптарын сақтауға қатысты өзгерістер бойынша кез келген өзгерістерді тиісті бөлімшелер құрастырады, тексереді және бекітеді, сосын сапа бөлімі (бөлімдері) тексереді және бекітеді.

544. Ұсынылған өзгерістің аралық өнімнің немесе БФС сапасына ықтимал ықпалы бағаланады. Өзгерістерді жіктеу рәсімі сынақтарының көлемін, валидацияланған процеске енгізілген өзгерістерді негіздеу үшін талап етілетін валидацияны және құжаттаманы анықтауға көмектесуі мүмкін. Өзгерістер сипатына және көлеміне байланысты, сонымен қатар процеске көрсетуі мүмкін ықпалы классификацияланады (мысалы, елеулі немесе елеусіз болып). Негізделген қорытындыны ескере отырып мұндай өзгерістерді негіздеу үшін қандай қосымша сынақтар және валидация бойынша зерттеулер қажет екендігін анықтайды.

545. Бекітілген өзгерістерді енгізу кезінде мазмұнына осы өзгерістер ықпал етуі мүмкін барлық құжаттарды қайта қарау бойынша шаралар қабылданады.

546. Өзгерістер енгізілгеннен кейін осы өзгерістер енгізілгеннен кейін өндірілген немесе сыналған алғашқы сериялarға бағалау жүргізіледі.

547. Сыни өзгерістердің тұрақтылыққа, қайта сынақтардың немесе жарамдылық мерзімі өтуінің белгіленген күніне ықпал ету мүмкіндігі бағаланады. Қажет жағдайда өзгертілген процесс арқылы өндірілген аралық өнімнің немесе БФС үлгілері тұрақтылықты жылдам зерттеу бағдарламасына енгізіледі және (немесе) тұрақтылықты мониторингілеу бағдарламасына кіргізілген.

548. Белгіленген технологиялық процестердегі және БФС сапасына ықпал етуі мүмкін процесті бақылау процедураларындағы өзгерістер туралы тиісті дәрілік препарат өндірушілері (оның ішінде өлшеп-оралмаған өнімдер түріндегі) хабарланады.

63-параграф. Материалдардан бас тарту және қайта пайдалану

549. Белгіленген ерекшеліктерге сәйкес келмейтін аралық өнім және БФС тиісті түрде таңбаланады және карантин жағдайында ұсталады. Мұндай аралық өнімді немесе БФС қайта өңдеу немесе қайта жасауға болады. Бас тартылған материалдарға қатысты соңғы шешім құжатпен ресімделеді.

64-параграф. Қайта өңдеу

550. Процеске аралық өнімді немесе БФС, оған қоса стандарттарға немесе ерекшеліктерге сәйкес келмейтін өнімді қайта енгізу және кристаллизациясын немесе белгіленген өндірістік процестің бөлігі болып табылатын химиялық немесе физикалық тәсілдермен өңдеу бойынша басқа да тиісті сатыларын (мысалы, дистилляция, сүзгі, хроматографтау, ұнтақтау) қайталау жолымен оларды қайта өңдеу әдетте дұрыс есептеледі. Алайда қайта өңдеу сериялардың көпшілігі үшін пайдаланылса онда оны стандартты технологиялық процестің бөлігі ретінде кіргізеді.

551. Технологиялық процестің сатысын жүзеге асыруды жалғастыру өндіріс процесіндегі бақылау саты аяқталмағанын көрсетсеннен кейін қайта өңдеудің емес, кәдімгі процестің бөлігі болып есептеледі.

552. Реакция бермеген затты процеске тағы енгізу және химиялық реакцияны қайта жүргізу қайта өңдеу деп есептеледі, егер бұл белгіленген процестің бөлігі болмаса. Мұндай қайта өңдеудің алдында мұқият бағалау жүреді, бұл жағымсыз өнімдердің және белгіленген нормадан артық реакция берген заттардың ықтимал түзілу салдарынан аралық өнімнің немесе БФС сапасына теріс ықпал етпейтініне кепілдік береді.

65-параграф. Қайта өңдеу

553. Белгіленген нормаларға немесе ерекшелікке сәйкес келмейтін сериялады қайта өңдеу туралы шешім қабылдау алдында мұндай сәйкессіздіктің себебіне тексеру жүргізіледі.

554. Қайта өңдеуге жіберілген сериялар, егер бұл үшін қайта өңделген өнім сапасы бойынша бастапқыда белгіленген өндірістік процесс арқылы өндірілген өнімге барабар екендігіне негіздемелер және құжаттық ресімдеулер болса тиісті бағалаудың, тұрақтылықты сынаудың, зерттеудің нысаны болып табылады. Қайта жасау процедураларының валидациясына ең жөн тәсіл қатарлас валидация. Бұл қайта жасау процедурасының жазбасын құрастыруға, оны жүргізу тәртібін орнату және күтілетін нәтижелерді анықтауға мүмкіндік береді. Егер қайта өңдеуге бір ғана серия жатқызылса онда жазбаша есеп әзірленуі мүмкін, ал серия оның тиімділігі расталғаннан кейін бірден шығарылуына рұқсат етілген.

555. Онда әрбір қайта жасалған серияның қоспалар бейінін белгіленген процесс арқылы өндірілген сериялар қоспасының бейінімен салыстыру рәсімі бар. Егер қолданылатын талдамалық әдістемелер қайта жасалған серияны дұрыс сипаттауға мүмкіндік бермесе онда қосымша әдістемелерді пайдалану керек.

66-параграф. Материалдар мен еріткіштерді регенерациялау

556. Реактивтерді, аралық өнімді немесе БФС регенерациялау (мысалы, жатырлық сұйықтығынан немесе сүзгілерден) бекітілген регенерация процедурасы және регенерацияланған материалдардың оларды болжамды пайдалануы үшін келетін спецификацияларға сәйкестігі болған жағдайда жол беріледі деп есептеледі.

557. Регенерация рәсімін қайта пайдалану немесе мақұлданған басқа материалдармен араластыру алдында еріткіштердің тиісті стандарттарға сәйкестігін қамтамасыз ету үшін бақылаған және тексерген жағдайда сол немесе басқа процестерде еріткіштерді регенерациялауға және қайта пайдалануға жол беріледі.

558. Тиісті сынақтар барысында олар пайдаланылуы мүмкін бүкіл технологиялық процестер үшін жарамдылығы көрсетілген болса жаңа және регенерацияланған еріткіштер араластырылады.

559. Регенерацияланған еріткіштерді, жатыр сұйықтықтарын және басқа да регенерацияланған заттарды пайдалану құжатпен ресімделеді.

67-параграф. Кері қайтару

560. Кері қайтарлыған аралық өінмді немесе қайтарылған БФС тиісті түрде таңбалайды және карантина жағдайында ұстайды.

561. Егер кері қайтарылған аралық өнімді немесе кері қайтарылған БФС сақталған немесе тасымалданған жағдайлар оларды кері қайтару процесіне дейін және одан кейін немесе олардың контейнерлердің (қаптаманың) жағдайы олардың сапасына қатысты күдік тудырса онда кері қайтарылған аралық өнім немесе қайтарылған БФС нақты жағдайға байланысты қайта өңдеу, қайта өндіру және жою керек.

562. Аралық өнімді кері қайтару немесе БФС кері қайтару жазбалары жүргізіледі. Әрбір кері қайтару үшін құжаттамада мыналар көрсетіледі:

1) жүк алушының атауы және мекенжайы;

2) аралық өнімді немесе БФС атауы, серия нөмірі және кері қайтарылған мөлшері; кері қайтару себебі;

3) кері қайтарылған аралық өнімді немесе БФС пайдалануға немесе жоюға нұсқау.

68-параграф. Шағымдар және пікірлер

563. Ауызша немес жазбаша түрде алынған сапаға қатысты барлық шағымдар құжатпен ресімделеді және жазбаша нұсқаулыққа сәйкес тексеріледі.

564. Шағымдарды қарау жазбалары мыналарды қамтиды:

1) шағым берген тұлғаның атауы, Мекенжайы және телефон нөмірі;

2) наразылық білдірген адамның тегі, аты, әкесінің аты (бар болса), оның лауазымы (бар болса));

3) талаптың мәні (бфс сериясының атауы мен нөмірін қоса алғанда));

4) кінә қоюдың келіп түскен күні;

5) бастапқы қабылданған шараларды жүзеге асыру күнін және шара қабылдаған адамды көрсете отырып, оларды қабылдайды;

6) қойылған кінә қоюға байланысты кез келген кейінгі әрекеттер;

7) кінә қойған тұлғаға жіберілген жауап (жауап жіберілген күнді қоса алғанда);

8) қойылған талапқа байланысты аралық өнімнің немесе БФС сериясына немесе партиясына қатысты қабылданған түпкілікті шешім.

565. Шағымдарды қарау жазбалары тенденцияларды бағалау, шағымдардың түсі жиілігін және қосымша және қажет болса түзету іс-әрекеттерін қабылдау үшін олардың күрделілігі үшін сақталады.

566. Аралық өнімді немесе БФС кері қайтару туралы мәселенің қарастырылуы керек болатын жағдайларды анықтау үшін жазбаша процедура болуы тиіс.

567. Кері қайтару процедурасы ақпаратты бағлауға кім қатысады, кері қайтару процедурасын қалай бастайды, кері қайтару туралы кімге хабарлау керек және бас тартылған материалды не істеу керек соны анықтайды.

568. Күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін потенциалды жағдайда бұл туралы жергілікті, ұлттық және (немесе) халықаралық уәкілетті органдар хабарлап, оларға кеңес алу үшін жүгінеді.

69-параграф. Келісімшарт бойынша өндіріс (сапаны зертханалық бақылауды қоса алғанда)

569. Келісімшарттар бойынша жұмыс істейтін, сондай-ақ зертхананың сапасын бақылауды жүзеге асыратын Өндірушілер осы стандарттың талаптарын сақтауы тиіс. Айқаспалы контаминацияның алдын алуға және қадағалауды қамтамасыз етуге ерекше назар аудару керек.

570. Өндіруші өзінің тапсырысы бойынша басқа өндірушілердің келісім-шарты бойынша жұмыстарды орындайтын, сондай-ақ зертханалардың сапасын бақылауды жүзеге асыратын учаскелерде орындалатын нақты операцияларды осы Стандарттың талаптарына сәйкестігіне бағалау жүргізуі тиіс.

571. Өндірушіде тараптардың әрқайсысының сапаға қатысты іс-шараларды қоса алғанда, осы Стандарттың талаптарын сақтау жөніндегі міндеттері егжей-тегжейлі айқындалған тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы жасалған шарттың (келісімшарттың немесе ресми келісімнің) жазбаша нысанындағы түпнұсқасы сақталуы тиіс

572. Келісімшартта тапсырыс берушінің орындаушының өндірісіне осы Стандарттың талаптарына сәйкестігіне аудит жүргізу құқығы көзделуі тиіс.

573. Егер қосалқы мердігерлер бойынша жұмыстарды орындауға рұқсат етілсе, онда орындаушы тапсырыс бойынша жұмыстар орындалатын өндірушімен алдын ала бағалаусыз және қосымша келісімдер жасаспай, келісімшарт бойынша өзіне сеніп тапсырылған жұмыстардың қандай да бір бөлігін үшінші тарапқа бермеуге тиіс.

574. Өндірістік және зертханалық жазбалар жұмыс жүргізілген жерде сақталуы керек. Өндіруші көрсетілген жазбаларға қол жеткізу мүмкіндігін ұйымдастыруы керек.

575. Технологиялық процеске, сынау әдістемесіне, келісімшарттың спецификациясына немесе басқа да талаптарына өзгерістер енгізуге, сондай-ақ тапсырыс берушіні хабардар етпей және ол өзгерістерді бекітпей, келісімшарт нысанасына жататын жабдықты ауыстыруға немесе жаңғыртуға жол берілмейді.

Өнім берушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар (агенттер, брокерлер және трейдерлер), дистрибьюторлар, қайта қаптамалау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар.

70-параграф. Қолдану саласы

576. Осы бөлім БФС немесе аралық өнімді сатып алатын, қайта орайтын, қайта таңбалайтын, жеткізетін (сататын) және сақтай алатын бастапқы өндіруші болып табылмайтын тұлғалар мен ұйымдарға қатысты.

577. Барлық жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар осы стандарттың талаптарын сақтауы тиіс.

71-параграф. Өткізілген БФС және аралық өнімнің қадағалануы

578. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар , қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар өздері жеткізетін БФС және аралық өнімнің толық қадағалануын қамтамасыз етуі тиіс. Ол үшін келесі құжаттар ресімделіп, сақталуы керек (құжатталған деректер):

1) Бастапқы өндірушінің атауы;
2) бастапқы өндірушінің мекен-жайы;
3) жеткізуге тапсырыстар;
4) жүккұжаттар (көлік құжаттары);
5) қабылдау туралы құжаттама;
6) БФС немесе аралық Өнімнің атауы немесе белгіленуі;
7) өндіруші берген серия нөмірі;
8) тасымалдау және өткізу жазбалары;

9) қайта қаптамалаудан немесе қайта таңбалаудан кейін алынған сертификаттарды, сондай-ақ бастапқы өндірушіден алынған сертификаттарды қоса алғанда, талдау сертификаттарының түпнұсқалары;

10) қайта сынақтар жүргізу күні немесе жарамдылық мерзімінің аяқталу күні.

72-параграф. Сапаны басқару

579. Өнім берушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта өлешп-орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар осы бөліктің 2-бөлімінде көрсетілгендей сапаны басқарудың тиімді жүйесін құруы, құжаттауы және енгізуі, сондай-ақ қажетті құжаттаманы жүргізеді.

73-параграф. БФС және аралық өнімді қайта өлшеп-орау, қайта таңбалау және сақтау

580. БФС және аралық өнімді қайта өлшеп-орау, қайта таңбалау және сақтау БФС немесе аралық өнімнің ұқсастығын не тазалығын шатастырмау немесе жоғалтпау үшін осы Стандарттың талаптарына сәйкес жүзеге асырылуы тиіс.

581. Қайта өлшеп-орауды контаминацияны немесе айқаспалы контаминацияны болдырмау үшін өндірістік ортаның тиісті жағдайларында жүзеге асыру керек.

74-параграф. Тұрақтылық

582. Егер БФС немесе аралық өнім түрі өндіруші пайдаланатын БФС немесе аралық өнімнен ерекшеленетін контейнерлерге (бастапқы қаптамаға) қайта өлшеп-оралатын болса, онда жарамдылық мерзімінің өтуінің белгіленген күнін негіздеу немесе қайта сынақтар жүргізу үшін тұрақтылықты зерттеу қажет.

75-параграф. Ақпаратты беру

583. Өнім берушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар барлық ақпаратты БФС немесе аралық өнімді өндірушіден тұтынушыға және тұтынушы – БФС немесе аралық өнімді өндірушіге, егер ол БФС немесе аралық өнімнің сапасына немесе осы БФС немесе аралық өнімге қатысты уәкілетті органдар қабылдаған шешімдерге қатысты болса, беруі тиіс.

584. БФС немесе аралық өнімді тұтынушыға жеткізетін жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау және қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар БФС немесе аралық өнімді бастапқы өндірушінің атауын және жеткізілетін сериянның нөмірін (нөмірін) көрсетуі тиіс.

585. Өнім беруші, сондай-ақ уәкілетті органдардың сұрау салуы бойынша БФС немесе аралық өнімнің бастапқы өндірушісі туралы ақпарат беруге міндетті. Бастапқы

өндіруші уәкілетті органға тікелей немесе олар уәкілеттік берген делдалдар арқылы оларда тиісті өкілеттіктер болған кезде жауап бере алады).

586. Осы бөліктің 478-тармағында көрсетілген талдау сертификаттарына қатысты арнайы талаптарды сақтайды.

76-параграф. Шағымдар мен пікірлермен жұмыс

587. Өнім берушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар өздерінің қызмет саласына жататын барлық талаптар мен пікірлерге қатысты осы бөліктің 15-бөлімінде көрсетілгендей наразылықтар мен пікірлерді қарау жазбаларын жүргізуі тиіс.

588. Қажет болған жағдайда жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта өлшеп-оралған немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар БФС немесе аралық өнімді бастапқы өндірушімен бірлесіп, осындай бфс немесе аралық өнімді ала алатын басқа тұтынушылармен не уәкілетті органмен не барлық мүдделі тараптармен бірлесіп одан әрі іс-қимыл жасау қажеттігін анықтау үшін наразылықты қарауы тиіс. Шағым-талап немесе кері қайтарып алу себептерін тексеруді қызмет саласына шағым немесе кері қайтарып алу жататын тиісті тарап жүргізуге және құжатпен ресімделуге тиіс.

589. Егер талап арыз БФС бастапқы өндірушісіне немесе аралық өнімге қатысты болса, онда өнім берушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар жүргізетін талап арызды қарау жазбаларында БФС бастапқы өндірушісінен немесе аралық өнімнен (күні мен ұсынылған ақпаратты қоса алғанда) алынған барлық деректер болады.

77-параграф. Қайтарымдармен жұмыс

590. Өнімді қайтарумен жұмыс осы бөліктің 562-тармағының талаптарына сәйкес жүргізіледі. Жеткізушілер немесе олардың атынан әрекет ететін тұлғалар, дистрибьюторлар, қайта орау немесе қайта таңбалау жөніндегі кәсіпорындар қайтарылған БФС және аралық өнім бойынша құжаттаманы жүргізуі тиіс.

78-параграф. Жасушаларды өсіру немесе ашыту арқылы өндірілетін БФС бойынша арнайы нұсқаулық

591. Осы бөлімде осы Стандарттың басқа бөлімдерінде жеткіліксіз көрсетілген табиғи немесе рекомбинантты организмдерді пайдалана отырып, жасушаларды культивациялау немесе ферментациялау арқылы өндіретін БФС немесе аралық өнімді бақылауға қойылатын арнайы талаптар қарастырылады. Осы Стандарттың бұл бөлімін осы Стандарттың басқа бөлімдерінен бөлек қарастыруға болмайды, өйткені, әдетте,

осы Стандарттың басқа бөлімдерінде келтірілген талаптар осындай өнімдерге де қолданылады. Төмен молекулалы заттарды алудың "классикалық" процестері үшін және рекомбинантты және рекомбинантты емес организмдер ақуыздарды және (немесе) полипептидтерді өндіру үшін қолданылатын процестер үшін бірдей ферментация қағидаттары қолданылады, алайда бақылау дәрежесі әртүрлі болатынын айта кету керек. Бұл бөлімде, егер олар іс жүзінде болса, осы айырмашылықтар көрсетілген. Әдетте, полипептид ақуыздарын өндіру үшін қолданылатын биотехнологиялық процестерді бақылау дәрежесі классикалық ферментация процестеріне қарағанда жоғары.

592. "Биотехнологиялық процесс" термині БФС өндіру мақсатында рекомбинантты ДНҚ технологиясы, гибридомалық немесе басқа технология арқылы алынған немесе модификацияланған жасушаларды немесе организмдерді пайдалануды білдіреді. Биотехнологиялық процестер арқылы алынған БФС әдетте белоктар мен полипептидтер сияқты жоғары молекулалық қосылыстардан тұрады, оларға қатысты арнайы нұсқаулық осы бөлімде келтірілген. Рекомбинантты ДНҚ технологиясы бойынша антибиотиктер, аминқышқылдары, дәрумендер мен көмірсулар сияқты төмен молекулалық массасы бар белгілі бір БФС алуға болады. БФС түрлерінің бақылау деңгейі классикалық ашыту үшін қолданылатын бақылауға ұқсас.

593. "Классикалық ашыту" термині табиғи микроорганизмдер қолданылатын БФС алу процестерін білдіреді (немесе) жалпы қабылданған әдістермен өзгертілген микроорганизмдер (мысалы, сәулелену немесе химиялық мутагенез арқылы). Классикалық ашыту арқылы алынған БФС, әдетте, антибиотиктер, аминқышқылдары, дәрумендер мен көмірсулар сияқты төмен молекулалық салмағы бар өнімдер болып табылады.

594. БФС немесе жасушалық дақылдардан немесе ферменттеу әдісімен аралық өнімді өндіру жасушаларды культивациялау немесе тірі организмдерден алынған материалды экстрагирлеу және тазарту сияқты процестерді қамтиды. Бұл процестер физика-химиялық модификация сияқты өндірістік процестің бөлігі болып табылатын қосымша кезеңді қамтуы мүмкін екенін атап өту керек. Пайдаланылатын шикізат (орта, буферлік компоненттер) контаминациялайтын микроорганизмдердің өсу мүмкіндігін қамтамасыз етуі мүмкін. БФС немесе аралық өнімнің көзіне, алу тәсіліне және болжамды қолданылуына байланысты өндіру және процестің тиісті сатылардағы мониторингі кезінде бионагрузияны, вирустармен және (немесе) эндотоксиндермен контаминацияны бақылау қажет болуы мүмкін.

595. Аралық өнімнің және (немесе) БФС сапасын қамтамасыз ету үшін өндірістің барлық сатыларында тиісті бақылау орнату керек. Бұл бөлік жасуша өсіру немесе ашыту сатысынан бастап қолданылса да, алдыңғы сатылар (мысалы, жасуша банкін

құру) тиісті өндірістік бақылаумен жүзеге асырылуы керек. Бұл бөлім жасуша культурасын немесе ферменттеуді қамтиды, өйткені өндірісте пайдалану үшін жасуша культурасы бар бөтелке жасуша банкінен алынады.

596. Контаминация қаупін барынша азайту үшін тиісті жабдықты пайдалану және өндірістік ортаға бақылау жүргізу керек. Өндірістік ортаның сапасы үшін қолайлылық өлшемдері және бақылау жиілігі технологиялық процестің сатысы мен жағдайларына (ашық, жабық немесе оқшауланған жүйелер) байланысты болады.

597. Ішкі өндірістік бақылау, әдетте, мыналарға таралуы керек:

1) жасушалардың жұмыс банкін ұстау (бар болса);

2) дұрыс себу және дақылдың өсуі;

3) жасушаларды культивациялау немесе ферменттеу кезінде сыни жұмыс параметрлерін бақылау;

4) жасушалардың өсу процесін, олардың өміршеңдігін (жасушаларды культивациялау процестерінің көпшілігі үшін) және өнімділігін (қажет болған кезде) бақылау);

5) аралық өнімді немесе БФС контаминациядан (әсіресе микробиологиялық сипаттағы контаминациядан) және сапаның нашарлауынан бір мезгілде қорғай отырып, жасушаларды, жасушалық қалдықтарды және орта компоненттерін жою жүргізілетін жинау және тазарту рәсімдері;

6) Технологиялық процестің тиісті сатыларында (қажет болған кезде) биожүктемені және эндотоксиндердің деңгейін бақылау);

7) заңнамаға сәйкес вирустық қауіпсіздік мәселелері..

598. Қажет болса, қоршаған орта компоненттері, хост жасушаларының ақуыздары, процеске байланысты басқа да қоспалар мен контаминанттар алынып тасталғанын дәлелдеу керек.

79-параграф. Жасушалар банкін қолдау және жазбалар жүргізу

599. Жасуша банктеріне кіруге тек қана өкілеттігі бар адамдарға рұқсат етілуі керек.

600. Жасуша банкілері жасушалардың өміршеңдігін қамтамасыз ету және контаминацияны болдырмау үшін арнайы жасалған жағдайларда сақталуы тиіс.

601. Ұяшықтар банкінен құтыларды пайдалану жазбалары мен сақтау шарттарын жүргізу және сақтау керек.

602. Қажет болған жағдайда жасуша банкілерін олардың пайдалануға жарамдылығын анықтау үшін мерзімдік тексеріп отыру керек.

603. Жасуша банктерін қолдауға қатысты неғұрлым егжей-тегжейлі ақпарат заңнаманың тиісті ережелерінде белгіленген.

80-параграф. Жасушаларды өсіру немесе ферментациялау

604. Егер жасушалық субстраттар, орта, буферлер мен газдарды асептикалық жағдайларда қосылады, онда мүмкіндігінше жабық немесе оқшауланған жүйелерді пайдалану керек. Егер бастапқы сыйымдылықта себу немесе одан кейінгі тасымалдар не орталарды, буферлерді қосу ашық сыйымдылықтарда орындалса, онда контаминация қаупін барынша азайту үшін бақылау мен тиісті рәсімдерді жүзеге асыру керек.

605. Егер микробтық контаминация БФС сапасына әсер етуі мүмкін болса, онда ашық сыйымдылықтарды пайдалана отырып, операцияларды биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ететін бокста немесе осындай жолмен бақыланатын өндірістік ортада жүргізу керек.

606. Жасуша өсірінділерімен жұмыс істеу кезінде персонал арнайы киім киіп, арнайы сақтық шараларын сақтауы тиіс.

607. Белгіленген процестің тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін сыни жұмыс параметрлерін (мысалы, температура, pH, араластыру жылдамдығы, газ қосу, қысым) бақылау керек. Сондай-ақ, өсуді, өміршеңдікті (көптеген жасуша өсіру процестері үшін) және қажет болған жағдайда жасушалардың өнімділігін бақылау керек. Сыни параметрлер процестерге байланысты әртүрлі болады және классикалық ашыту үшін белгілі бір параметрлерді (мысалы, жасушалардың өміршеңдігін) бақылау қажет болмауы мүмкін.

608. Жасушаларды өсіру үшін қолданылатын жабдық қолданғаннан кейін тазартылып, зарарсыздандырылуы керек. Қажет болған жағдайда ферменттеуге арналған жабдық та тазалануы, дезинфекциялануы немесе зарарсыздандырылуы тиіс.

609. Егер БФС сапасына жағымсыз әсер етуді болдырмау үшін орынды болса, оларды қолданар алдында қоректік ортаны стерильдеу керек.

610. Контаминацияны анықтау және жүзеге асырылуы қажет іс - әрекеттерді айқындау үшін өнімге контаминацияның әсерін айқындау рәсімдері мен жабдықты деконтаминациялау рәсімдері және оны осы жабдықты кейінгі серияларды өндіру үшін пайдалануға мүмкіндік беретін жағдайға кері қайтару рәсімдері жататын тиісті рәсімдер болуы тиіс. Культивациялау процестері кезінде табылған бөгде организмдер қажет болған жағдайда олардың өнім сапасына әсерін бағалауды анықтауы керек. Мұндай бағалаудың нәтижелерін алынған материалды пайдалану мүмкіндігі туралы мәселені шешу кезінде ескеру қажет.

611. Контаминацияны анықтау жағдайларының жазбаларын сақтау керек.

612. Әмбебап (өнімнің көптеген түрлерін өндіруге арналған) жабдықты әртүрлі өнімдерді өндіру жөніндегі циклдар арасында тазартқаннан кейін айқаспалы контаминация қаупін барынша азайту мақсатында қосымша сынақтар жүргізу талап етілуі мүмкін.

81-параграф. Жинау, бөлу және тазалау

613. Жасушаларды немесе жасуша компоненттерін алып тастау үшін де, бұзылғаннан кейін жасуша компоненттерін жинау сатыларын жабдықтың көмегімен және контаминация қаупін барынша азайтуға арналған аймақтарда жүзеге асыру керек.

614. Микроорганизм-продуцентті, жасуша қалдықтары мен орта компоненттерін (бұзылуды, контаминацияны және сапаның төмендеуін барынша азайтқан кезде) жоюға немесе белсенділігін жоюға мүмкіндік беретін жинау және тазалау рәсімдері аралық өнімді немесе тұрақты сападағы БФС алуды қамтамасыз етуі тиіс.

615. Барлық жабдықтар пайдаланылғаннан кейін тазалануы және белгіленген тәртіппен санитарлық өңдеуден өтуі тиіс. Аралық өнімнің және БФС бірнеше сериялардың жабдықты тазартпай өндіруге, егер бұл олардың сапасына әсер етпесе ғана жол беріледі.

616. Ашық жүйелерді пайдалану кезінде тазалау өнімнің сапасын сақтауды қамтамасыз ететін өндірістік ортаның бақыланатын жағдайларында жүргізілуі тиіс.

617. Егер жабдық әртүрлі өнім түрлерін өндіру үшін пайдаланылса, арнайы хроматографиялық шайырларды пайдалану немесе қосымша сынақтар жүргізу сияқты бақылаудың қосымша түрлері қолданылуы мүмкін.

82-параграф. Вирустарды жою немесе инактивациялау кезеңдері

618. Нақты ақпарат алу үшін Сіз тиісті нормативтік құқықтық актілерді пайдалануыңыз керек.

619. Вирустарды жою және инактивациялау сатылары кейбір процестер үшін өңдеудің сыни сатылары болып табылады және оларды валидациядан өткен параметрлер шегінде жүзеге асыру керек.

620. Вирустарды жою немесе инактивациялау сатысынан өткен өнімнің осы сатыдан өтпеген өнімнен вирустардың әлеуетті контаминациясын болдырмау үшін тиісті сақтық шараларын қолдану керек. Сондықтан ашық жүйелерде өңдеу технологиялық процестің басқа кезеңдерінен бөлінген және ауаны өңдеудің жеке жүйелері бар аймақтарда жүргізілуі керек.

621. Бірдей жабдық, әдетте, тазалаудың әртүрлі кезеңдерінде қолданылмайды. Алайда, егер бір жабдықты пайдалану қажет болса, оны қайта қолданар алдында тиісті түрде тазалап, санитарлық өңдеуден өткізу керек. Алдыңғы сатылардан (мысалы, жабдық немесе өндірістік орта арқылы) вирустардың ықтимал тасымалдануын болдырмау үшін тиісті сақтық шараларын қолданған жөн.

83-параграф. Клиникалық зерттеулерге (сынақтарға) арналған БФС

622. Осы бөлімде сипатталған бақылаудың барлық түрлері оларды әзірлеу кезінде зерттеулер жүргізуге арналған бірегей БФС өндіру кезінде қолданыла бермейді. Осы бөлімде осы БФС-ға қойылатын арнайы талаптар келтірілген.

623. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру кезінде жүзеге асырылатын бақылау құрамына БФС кіретін дәрілік препаратты әзірлеу фазасына сәйкес келуі тиіс. Зерттеу процесі мен әдістемесі дәрілік препараттың зерттеулерін клиникаға дейінгі зерттеулерден клиникалық зерттеулерге жылжыту процесі туралы білімнің жинақталуына қарай өзгерістер енгізу мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін икемді болуы тиіс. Дәрілік препаратты әзірлеу БФС клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратта қолдану үшін алынатын сатыға жеткен кезде өндірушілер БФС сапасын қамтамасыз ету үшін қажетті өндіріс пен бақылаудың тиісті рәсімдерін пайдалана отырып, тиісті техникалық құралдардың көмегімен жүргізілгеніне кепілдік беруі тиіс.

84-параграф. Сапа

624. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру кезінде осы Стандарттың тиісті талаптарын және әрбір серияны мақұлдаудың тиісті рәсімін қолдану қажет.

625. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС әрбір сериясын мақұлдау немесе қабылдамау үшін өндірістен тәуелсіз сапа бөлімін (бөлімдерін) ұйымдастыру қажет.

626. Әдетте сапа бөлімі (бөлімдері) орындайтын кейбір сынақ функцияларын басқа бөлімшелерде жүзеге асыруға болады.

627. Сапаға қатысты іс-шаралар бастапқы шикізатты, өлшеп-оралған материалдарын, аралық өнімді және БФС сынау жүйесін қамтуы тиіс.

628. Өндіріс пен сапаға байланысты проблемаларды талдау қажет.

629. Клиникалық зерттеулерге арналған бфс таңбалау мәтінін тиісті түрде бақылау керек: онда заттың зерттеу мақсаттарына арналғаны көрсетілуі тиіс.

85-параграф. Үй-жайлар мен жабдықтар

630. Клиникалық зерттеуге арналған БФС серияларын өндіру үшін тәжірибелік учаскелерді немесе зертханаларды пайдалануды қоса алғанда, клиникалық зерттеудің барлық фазалары кезінде жабдықтың калибрленгеніне, тазаланғанына және өзінің мақсатына сәйкес келетініне кепілдік беретін рәсімдер көзделуі тиіс.

631. Жабдықты пайдалану тәртібі контаминация және айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтатындай етіп бастапқы шикізатпен жұмыс жүргізуге кепілдік беруі тиіс.

86-параграф. Бастапқы шикізатты бақылау

632. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру кезінде пайдаланылатын бастапқы шикізатты сынақтар жүргізу арқылы бағалау немесе өнім беруші жүргізген талдау нәтижелерімен бірге алу және түпнұсқалығына сынақ жүргізу керек. Егер зат қауіпті деп саналса, жеткізуші жүргізген талдау жеткілікті.

633. Кейбір жағдайларда бастапқы шикізаттың жарамдылығын пайдалану алдында шағын масштабтағы реакцияны (яғни функционалдық жарамдылығын сынау) жүргізу кезінде оның жарамдылығы негізінде анықтауға болады, бұл тек бір ғана аналитикалық сынақтарға қарағанда артық.

87-параграф. Өндіріс

634. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру процесін зертханалық журналдарда, серияға жазбаларда немесе басқа да қолайлы құралдардың көмегімен жазу керек. Бұл құжаттар өндірістік шикізатты, жабдықты, технологиялық процесті пайдалану туралы ақпаратты, сондай-ақ ғылыми бақылауларды қамтуы керек.

635. Күтілетін өнімнің шығуы айтарлықтай өзгеруі мүмкін және өнеркәсіптік масштабта орындалатын процестерде күтілетін өнімдерден аз анықталуы мүмкін. Күтілетін шығу көлемінен ауытқу себептерін тексеру талап етілмейді.

88-параграф. Валидация

636. Егер БФС бір сериясы шығарылса немесе БФС әзірлеу кезінде үдерістің өзгеруі сериялардың көбеюін қиындататын немесе дәл емес ететін болса, клиникалық зерттеулерге арналған БФС өндіру процесінің валидациясы әдетте орынсыз болады. Әзірлеудің осы кезеңінде БФС сапасы бақылаудың, калибрлеудің және қажет болған жағдайда жабдықтың біліктілігінің үйлесімімен қамтамасыз етіледі.

637. Егер сериялар коммерциялық пайдалану үшін өндірілсе, тіпті мұндай сериялар тәжірибелік немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік масштабта өндірілсе де, процесті валидациялауды осы бөліктің 12-бөліміне сәйкес жүргізген жөн.

89-параграф. Өзгерістер

638. Технологиялық процестегі, ерекшеліктердегі немесе сынақ әдістемелеріндегі өзгерістерді әзірлеу кезінде жаңа білім алу және өндіріс ауқымының өсуіне қарай енгізу керек. Әрбір өзгеріс тиісті түрде тіркелуі керек.

90-параграф. Зертханалық бақылау

639. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС сериясын бағалау үшін пайдаланылатын Талдамалық әдістемелер валидациядан өтпеуі мүмкін екеніне қарамастан, олар ғылыми негізделуі тиіс.

640. Барлық сериялардың архивтік үлгілерін сақтау жүйесі ұйымдастырылуы тиіс. Бұл жүйе тіркеуге өтінімді мақұлдағаннан, аяқтағаннан немесе қайтарып алғаннан кейін белгілі бір кезең ішінде әрбір архивтік үлгінің жеткілікті санының сақталуын қамтамасыз етуі тиіс.

641. Осы бөлімнің 505 тармақта көрсетілгендей жарамдылық мерзімінің өту және қайта сынақтар жүргізу күнін анықтау клиникалық зерттеулерге арналған қолданыстағы БФС-ға қатысты қолданылады. Клиникалық зерттеулердің ерте сатыларындағы жаңа БФС үшін көрсетілген бөлімшеде айқындалған талаптар әдетте қолданылмайды.

91-параграф. Құжаттама

642. Құжаттама жүйесі клиникалық зерттеулерге арналған БФС әзірлеу және өндіру барысында алынған ақпараттың тиісті түрде ресімделуіне және пайдалану үшін қолжетімді болуына кепілдік беруі тиіс.

643. Клиникалық зерттеулерге арналған БФС серияларын шығаруды растау үшін пайдаланылатын талдамалық әдістемелердің әзірлемесі және оны қолдану құжаттамамен ресімделуі тиіс.

644. Өндіру және бақылау жөніндегі жазбаларды және тиісті құжаттаманы сақтау жүйесі әзірленуі және енгізілуі тиіс. Бұл жүйе тіркеуге өтінімді мақұлдағаннан, аяқтағаннан немесе қайтарып алғаннан кейін белгіленген уақыт кезеңі ішінде жазбалар мен құжаттардың сақталуын қамтамасыз етеді.

92-параграф. Терминдер мен анықтамалар

645. Осы бөлімнің мақсаттары үшін мыналарды білдіретін негізгі ұғымдар пайдаланылады:

"белсенді фармацевтикалық субстанция" (БФС, active pharmaceutical ingredient, API) – дәрілік препарат өндірісінде қолданылатын, өндіріс процесінде оның белсенді ингредиентіне (белсенді затқа) айналатын зат немесе заттар қоспасы. Мұндай заттар фармакологиялық немесе басқа тікелей әсерге ие, ауруларды емдеуге, диагностикалауға немесе алдын алуға, белгілерді күтуге, өңдеуге және жеңілдетуге арналған, дененің құрылымына немесе физиологиялық функцияларына әсер етеді;

1) "биологиялық жүктеме" (bio burden) – белсенді фармацевтикалық субстанцияны, аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру үшін бастапқы шикізатта, бастапқы шикізатта болуы мүмкін микроорганизмдердің деңгейі мен түрі (мысалы, қолайсыз немесе рұқсат етілген микроорганизмдер). Егер оның деңгейлері белгіленген шекті мәндерден аспаса немесе жол берілмейтін ретінде айқындалатын микроорганизмдер табылмаса, биожүктемені контаминация деп санауға болмайды;

2) "валидация" (validation) – нақты процесс, әдістеме немесе жүйе алдын ала белгіленген жарамдылық өлшемдеріне сәйкес келетін нәтижелерге тұрақты түрде әкелетініне сенімділіктің жоғары дәрежесін беретін құжатпен ресімделген іс-әрекеттер;

3)"көмекші материалдар" (process aids) – аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру кезінде қосымша болып табылатын және

химиялық немесе биологиялық реакцияға қатыспайтын (мысалы, Сүзгіш материалдар, белсендірілген көмір және т. б.) еріткіштерді қоспағанда, материалдар.);

4) "күтілетін шығу" (yield, expected) – бұл материалды зертханалық, тәжірибелік немесе өнеркәсіптік жағдайларда өндіру кезінде алдын ала алынған деректерге негізделген технологиялық процестің кез келген тиісті сатысында күтілетін материалдың мөлшері немесе теориялық шығынның пайызы;

5) "теориялық шығу" (yield, theoretical) - нақты технологиялық процесс жағдайында қандай да бір шығындар немесе ауытқулар болмаған жағдайда, технологиялық процестің кез келген тиісті сатысында қолданылатын материалдың мөлшері негізінде анықталатын материал мөлшері;

6) "жарамдылық мерзімінің аяқталу күні" (expiry date or expiration date) – белсенді фармацевтикалық субстанцияның қаптамасында (заттаңбаларында) көрсетілген және белгіленген жағдайларда сақтау кезінде белсенді фармацевтикалық субстанцияның сипаттамалары спецификациялар шегінде қалуы тиіс және ол аяқталғаннан кейін белсенді фармацевтикалық субстанцияны пайдалануға болмайтын уақыт кезеңін білдіретін күн;

7) "қайта сынау күні" (retest date) – одан әрі пайдалану үшін оның жарамдылығын растау үшін материалды қайта бақылауды жүргізу күні;

8) "бастапқы шикізат" (raw material) – аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіруге арналған Бастапқы материалдарды, реактивтер мен еріткіштерді белгілеу үшін пайдаланылатын жалпы ұғым;

9) "белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіруге арналған бастапқы шикізат" (API starting material) - белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру үшін пайдаланылатын және маңызды құрылымдық фрагмент ретінде белсенді фармацевтикалық субстанция құрылымына кіретін шикізат, аралық өнім немесе басқа да белсенді фармацевтикалық субстанция. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіруге арналған бастапқы шикізат бір немесе бірнеше жеткізушілерден сатып алынуы мүмкін не дербес өндірілуі мүмкін. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіруге арналған бастапқы шикізат, әдетте, белгіленген химиялық қасиеттері мен құрылымына ие;

10) "калибрлеу" (calibration) – белгілі бір аспап немесе құрылғы стандартты үлгіні пайдалану кезінде алынған нәтижелермен салыстырғанда белгіленген шектерде немесе барлық тиісті өлшеу диапазонында стандарт үлгісімен салыстырылатын нәтижелермен нәтиже беретінін көрсету;

11) "карантин" (quarantine) - физикалық немесе басқа да тиімді тәсілдермен оқшауланған заттар мен материалдардың мәртебесі, оларды кейіннен мақұлдау немесе қабылдамау туралы шешім қабылданғанға дейін; "біліктілік" (qualification) – жабдықтың немесе қосалқы жүйелердің тиісті түрде орнатылғанын, дұрыс жұмыс істейтінін және шын мәнінде күтілетін нәтижелерге әкелетінін куәландыратын және

құжатпен растайтын іс-әрекеттер. Біліктілік валидацияның бір бөлігі болып табылады, бірақ Біліктіліктің жекелеген кезеңдері өздігінен процесті валидациялау элементтері болып табылмайды;

12) "компьютерлендірілген жүйе" (computerized system) – компьютерлік жүйемен бір тұтас біріктірілген процесс немесе операция;

13) "компьютерлік жүйе" (computer system) – белгілі бір функцияны немесе функциялар жиынтығын орындау үшін жобаланған және құрастырылған аппараттық қамтамасыз ету мен тиісті бағдарламалық қамтамасыз ету компоненттерінің тобы;

14) "контаминация" (contamination) – технологиялық процесс, сынамаларды іріктеу, орау немесе қайта орау, сақтау немесе тасымалдау кезінде бастапқы шикізатқа, аралық өнімге немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияға химиялық немесе микробиологиялық сипаттағы қоспаларды немесе бөгде заттарды жағымсыз енгізу;

15) "өндіріс процесіндегі бақылау" (өндірісішілік бақылау, операцияаралық бақылау) (in-process control or process contro – технологиялық процесс барысында жүзеге асырылатын тексерулержәне (немесе) аралық өнім немесе белсенді фармацевтикалық субстанция ерекшеліктерге сәйкес келетінін растау үшін;

16) "сапаны бақылау" (quality control, QC) - спецификацияларға сәйкестігін тексеру немесе сынау;

17) "қабылдау өлшемшарттары" (рұқсат етілген нормалар) (acceptance criteria) - сандық шектеулер, интервалдар немесе сынақ нәтижелерінің басқа қолайлы өлшемдері;

18) "сыни" (critical) – белсенді фармацевтикалық субстанцияның өз спецификациясына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін алдын ала белгіленген өлшемшарттар шеңберінде қолдау керек Өндірістік сатыға, технологиялық процестің жағдайына, сынақтардың талаптарына немесе кез келген басқа да маңызды параметрге немесе затқа қатысты термин;

19) "дәрілік препарат" (drug (medicinal) product) - дәрілік түр түріндегі дәрілік зат;

20) "материал" (material) – шикізатты (бастапқы шикізат, реактивтер, еріткіштер), қосалқы материалдарды, аралық өнімді, белсенді фармацевтикалық субстанцияны және өлшеп-оралғанге және таңбалауға арналған материалдарды білдіретін жалпы ұғым;

21) "аналық сұйықтық" (mother liquor) – кристалдану немесе бөліну процестерінен кейінгі қалдық сұйықтық. Аналық сұйықтық құрамында реакцияланбаған заттар, аралық өнім, белсенді фармацевтикалық субстанцияның және (немесе) қоспалардың кейбір мөлшері болуы мүмкін. Оны әрі қарай өңдеу үшін пайдалануға болады;

22) "серия нөмірі, партия нөмірі" (batch number or lot number) – серияны (партияны) анықтайтын және оның өндірісі мен сатылу тарихын анықтауға болатын сандардың, әріптердің және (немесе) таңбалардың ерекше үйлесімі; "сапаны қамтамасыз ету" (quality assurance, QA) - барлық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың оларды

болжамды қолдану үшін қажетті сапаға ие болуын, ал барлық сапа жүйелері жұмыс жағдайында сақталуын қамтамасыз етуге бағытталған барлық ұйымдастыру іс-шараларының жиынтығы;

23) "сапа бөлімі (бөлімдері)" (quality unit(s) – өндірістен тәуелсіз және сапаны қамтамасыз ету бойынша да, сапаны бақылау бойынша да міндеттерді орындайтын бөлімше. Бұл жеке сапаны қамтамасыз ету және сапаны бақылау қызметтері немесе ұйымның ауқымы мен құрылымына байланысты тұлға немесе адамдар тобы болуы мүмкін;

24) "ауытқу" (deviation) – бекітілген нұсқаулықтан немесе бекітілген құжаттан ауытқу;

"айқаспалы контаминация" (cross-contamination) - материалдың немесе өнімнің басқа материалмен немесе өніммен ластануы;

25) "қайта өңдеу" (reworking) – белгіленген өндірістік процестен өзгеше бір немесе бірнеше сатыларды өткізу, аралық өнімді немесе қолайлы сападағы белсенді фармацевтикалық субстанцияны алу үшін стандарттарға немесе ерекшеліктерге сәйкес келмейтін осындай аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өңдеу мақсаты (мысалы, басқа еріткіштің көмегімен қайта кристаллизация);

26) "қайта өңдеу" (reprocessing) – стандарттарға немесе ерекшеліктерге сәйкес келмейтін өнімді қоса алғанда, аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны процеске қайтару және кристалдану сатысын немесе бекітілген өндірістік процестің бөлігі болып табылатын басқа да тиісті химиялық немесе физикалық өңдеу сатыларын (мысалы, Дистилляция, сүзу, хроматография, ұсақтау) қайта жүргізу. Өндіріс процесін бақылау кезеңнің аяқталмағанын көрсеткеннен кейін технологиялық процестің сатысын жалғастыру қайта өңдеу емес, әдеттегі процестің бөлігі болып саналады;

27) "қол қойылды (қолы)" (signed (signature) – белгілі бір әрекетті орындаған немесе тексеруді жүзеге асырған адамның қолы. Қолтаңба аты-жөні, аты-жөні, қолжазба қолы, жеке мөрі немесе түпнұсқа және қорғалған электрондық қолтаңба түрінде болуы мүмкін;

"қоспа" (impurity) – аралық өнімде немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияда бар, болуы қажет емес кез келген компонент;

28) "келісімшарт бойынша жұмыс істейтін өндіруші" (contract manufacturer) – бастапқы өндірушінің тапсырмасы бойынша өндірістік қызметтің белгілі бір түрін орындайтын өндіруші;

29) "өндіріс" (manufacture) – материалдарды қабылдауға, технологиялық процеске, өлшеп-оралғанге, қайта орауға, таңбалауға, қайта таңбалауға, белсенді фармацевтикалық субстанцияны шығаруға, сақтауға және жөнелтуге байланысты операциялар мен бақылау түрлері;

30) "аралық өнім" (intermediate) – белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндірудің технологиялық процесінің сатылары барысында алынатын және одан әрі молекулалық түрлендіруге ұшырайтын немесе тазартуға жататын материал,

белсенді фармацевтикалық субстанция болмас бұрын. Технологиялық процесс барысында аралық өнім бөлуге ұшырауы немесе ұшырамауы мүмкін;

31) "валидация хаттамасы" (validation protocol) – валидацияны қалай жүргізу керектігін көрсететін және қолайлылық өлшемшарттарын айқындайтын құжатпен ресімделген жоспар. Мысалы, өндірістік процесті валидациялау хаттамасында технологиялық жабдық, процестің сыни параметрлері және оның жұмыс режимдері, өнімнің сипаттамалары, сынамаларды іріктеу, жинау қажет сынақтардың деректері, валидациялық циклдердің саны және сынаудың қолайлы нәтижелері көрсетілуі тиіс;

32) "қоспалар профилі" (impurity profile) – белсенді фармацевтикалық субстанцияда бар сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген қоспалардың сипаттамасы;

33) "рәсім" (procedure) – аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіруге тікелей немесе жанама қатысты сақтану шаралары мен іс-шараларды орындауға жататын операциялардың құжатпен ресімделген сипаттамасы;

34) "еріткіш" (solvent) – аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру кезінде ерітінділер немесе суспензиялар дайындау үшін орта ретінде пайдаланылатын Бейорганикалық немесе органикалық сұйықтық;

35) "серия (партия)" (batch (lot)) – технологиялық процестің немесе процестер сериясының нәтижесінде алынған, оның белгіленген шектердегі біртектілігіне сенуге болатын материалдың нақты саны. Үздіксіз өндіріс жағдайында серия өнімнің белгілі бір бөлігіне сәйкес келуі мүмкін. Бұл жағдайда серияның мөлшері белгіленген мөлшерде немесе белгілі бір уақыт аралығында өндірілген мөлшерде анықталуы мүмкін;

36) "өзіндік ерекшелігі" (Specification) – тиісті сынақтар үшін сандық шекараларды, аралықтарды немесе басқа да өлшемдерді білдіретін сынақтардың, талдамалық әдістемелерге сілтемелердің және қолайлылық өлшемдерінің тізбесі. Өзіндік ерекшелік оны қолдану үшін қолайлы деп санау үшін материал сәйкес келуі керек өлшемшарттар жиынтығын белгілейді. Ерекшеліктің сәйкестігі аталған талдамалық әдістемелерге сәйкес сынақтан өткен материал келтірілген қолайлылық өлшемдеріне сәйкес келетіндігін білдіреді;

37) "стандартты үлгі, қайталама" (reference standard, secondary) – белгіленген сапа мен тазалықтың субстанциясы, ол ағымдағы зертханалық талдаулар үшін стандартты үлгі ретінде пайдаланылатын бастапқы стандартты үлгімен салыстыру арқылы дәлелденген;

38) "стандартты үлгі, бастапқы" (reference standard, primary) – шынайы зат болып табылатын субстанция, ол кеңейтілген аналитикалық сынақтар арқылы дәлелденген және тазалықтың жоғары дәрежесіне ие. Бұл стандартты ресми түрде танылған көзден

немесе тәуелсіз синтез арқылы алуға болады немесе өндірісте қолданылатын жоғары тазалық затынан алынады немесе өндірісте қолданылатын затты кейіннен тазарту арқылы дайындалады;

39) "технологиялық процесс" (production) - материалдарды қабылдауды, белсенді фармацевтикалық субстанцияны өңдеуді және орауды қоса алғанда, белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру бойынша барлық операциялар;

40) "қаптама материалы" (packaging material) – сақтау және тасымалдау кезінде аралық өнімді немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияны қорғауға арналған кез келген материал.

III-бөлім. Тиісті өндірістік практика стандартымен байланысты құжаттар

11-тарау. Өндірістік алаң дерекнамасын жасау жөніндегі түсіндірмелер

1-параграф. Кіріспе

646. Өндірістік алаңның дерекнамасы-дәрілік заттарды өндіруші жасайтын құжат. Онда сапа және өндірістік алаңның қызметі саласындағы саясат, осы алаңда дәрілік заттарды өндіру жөніндегі операцияларды жүргізу кезіндегі технологиялық процесс (немесе) сапаны бақылау туралы, сондай-ақ жапсарлас және көрші ғимараттардағы қандай да бір тығыз өзара байланысты жұмыстар туралы арнайы ақпарат болуға тиіс. Егер осы алаңда өндіріс бойынша операциялардың бір бөлігі ғана жүзеге асырылса, онда өндірістік алаңның досьесінде тек осы операциялар, мысалы, талдау, өлшеп-оралған және т. б. сипатталуы тиіс.

647. Өндірістік алаңның дерекнамасын уәкілетті органға берген кезде онда осы стандарттың талаптарына сәйкес өндірушінің қызметі туралы нақты ақпарат берілуі тиіс, ол жалпы қадағалау кезінде, сондай-ақ осы стандарттың талаптарына сәйкестігіне инспекциялауды тиімді жоспарлау және жүргізу үшін пайдалы болуы мүмкін.

648. Өндірістік алаңның дерекнамасында жеткілікті ақпарат болуы тиіс, алайда, мүмкіндігінше, оның көлемі қосымшаны қоспағанда, 25-30 беттен аспауы тиіс. Қарапайым жоспарлар, сызбалар мен схемалар сипаттамалық презентациядан гөрі қолайлы болып саналады. Өндірістік алаңның дерекнамасы (оның ішінде қосымшалар) А4 форматты қағазға басып шығару кезінде оқылуы ыңғайлы болуы тиіс.

649. Өндірістік алаңның дерекнамасы сапаны басқару жүйесіне жататын құжаттаманың бір бөлігін құрауы тиіс, оны ағымдағы қызметті көрсету мақсатында өзекті жағдайда ұстау керек. Өндірістік алаңның досьесінде нұсқаның нөмірі мен қолданысқа енгізілген күні, сондай-ақ келесі қайта қарау күні көрсетілуі қажет. Әрбір қосымшаның қолданысқа енгізудің жеке күні болуы мүмкін, бұл оны тәуелсіз қайта қарауды жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

2-параграф. Мақсаты

650. Осы құжаттың мақсаты-дәрілік препараттарды өндірушілерге өндірістік алаңның дерекнамасын жасау жөнінде ұсыныстар беру, ол өндірістік алаңды осы стандарттың талаптарына сәйкестігіне инспекциялауды жоспарлау және жүргізу кезінде уәкілетті орган үшін пайдалы болуы мүмкін.

3-параграф. Қолдану саласы

651. Осы тараудың ережелері өндірістік алаң дерекнамасының мазмұнын дайындау және қалыптастыру кезінде қолданылады. Өндірушілер өндірістік алаңның дерекнамасын дайындау Дәрілік заттарды өндірушілер үшін міндетті талап болып табылатындығын анықтау үшін өңірлік (ұлттық) нормативтік құқықтық талаптарды назарға алуы тиіс.

Осы тараудың ережелері дәрілік препараттардың барлық түрлерін өндіру, өлшеп-оралған және таңбалау, сынақтар жүргізу, қайта өлшеп-оралған немесе қайта таңбалау сияқты өндірістік қызметтің барлық түрлеріне қолданылады. Осы стандарттың негізгі қағидаттары өндірістік алаңның досьесін немесе донорлық қаннан немесе тіндерден дәрілік препараттарды өндірушілердің, сондай-ақ БФС өндірушілердің тиісті құжатын дайындау кезінде пайдаланылады.

4-параграф. Өндірістік алаң дерекнамасының мазмұны

652. Өндірістік алаңның дерекнамасында мынадай ақпарат қамтылуы тиіс:

1) Өндіруші туралы жалпы ақпарат.

Байланыс ақпараты:

2) заңды тұлғаның атауы және мекенжайы;

3)атауы(лері)және нақты мекенжайы(лері))

осы алаңда(лерде) орналасқан өндірістік алаң(дар), ғимараттар мен өндірістік учаскелер);

4) өнімнің ақаулығы және (немесе) кері қайтарып алу жағдайында байланысатын, тәулік бойы жұмыс істейтін персоналдың телефон нөмірі;

5) өндірістік алаңның сәйкестендіру нөмірі, мысалы, GPS координаттары немесе географиялық орналасқан жерін анықтаудың басқа жүйесі (бар болса).

653. Арнайы рұқсатты (лицензияны) талап ететін өндірістік қызмет туралы ақпарат:

1) уәкілетті орган берген дәрілік заттарды өндіруге арналған қолданыстағы арнайы рұқсаттың (лицензияның) көшірмесі (1-қосымша ретінде);

2) егер бұл өндіріске рұқсатпен (лицензиямен) қамтылмаса, лицензияланған дәрілік нысандарды (қызмет түрлерін) көрсете отырып, шетелдік уәкілетті органдарды қоса алғанда, тиісті уәкілетті органдар лицензиялаған өндіру, импорттау, экспорттау, көтерме сауда және т. б. жөніндегі қызметтің қысқаша сипаттамасы; ;

3) егер бұл 1-қосымшада көрсетілмесе, қазіргі уақытта алаңда өндірілетін өнім түрлері (тізбе 2-қосымша ретінде келтіріледі);

4) инспекциялауды жүргізген уәкілетті органдардың (мемлекеттердің) күні мен атауын көрсете отырып, соңғы 5 жылда тиісті өндірістік практика талаптарына сәйкестікке алаң инспекцияларының тізбесі, сондай-ақ тиісті өндірістік практика талаптарына сәйкестіктің қолданыстағы сертификатының көшірмесі (бар болса) (3-қосымша ретінде).

654. Кәсіпорында жүзеге асырылатын қандай да бір басқа өндірістік қызмет:

егер мұндай жүргізілетін болса, фармацевтикалық қызметпен байланысты емес кәсіпорындағы (өндірістік алаңдағы) өндірістік қызметтің сипаттамасы.

5-параграф. Өндірушінің сапасын басқару жүйесі.

655. Кәсіпорынның сапа менеджменті жүйесінің қысқаша сипаттамасы және қолданылатын стандарттарға сілтемелер;

1) жоғары басшылықты қоса алғанда, сапа жүйесін қолдау бойынша жауапкершілік;

2) аккредиттеу (сертификаттау) жөніндегі құжаттардың күні мен мазмұнын, аккредиттеу (сертификаттау) жөніндегі органдардың атауларын қоса алғанда, кәсіпорын аккредиттелген және сертификатталған қызмет туралы ақпарат.

656. Дайын өнімді шығаруға рұқсат беру рәсімдері:

1) шығаруға рұқсат беру үшін серияның белгіленген талаптарға сәйкестігін куәландыратын уәкілетті тұлғаға (тұлғаларға) қойылатын біліктілік талаптарының(жұмыс тәжірибесінің) егжей-тегжейлі сипаттамасы;

2) серияның белгіленген талаптарға сәйкестігін растау және шығаруға рұқсат беру рәсімдерінің жалпы сипаттамасы;

3) Дайын өнімді шығаруға рұқсат берудегі (оның ішінде карантиннен алу), сондай-ақ тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкестігін растаудағы уәкілетті тұлғаның рөлі;

4) Егер бірнеше уәкілетті адам өзара іс-қимыл жасаса, уәкілетті адамдар арасындағы келісімдер;

5) бақылау стратегиясында процестік-Талдамалық технология (РАТ) және (немесе) нақты уақытта шығару немесе параметрлер бойынша шығару (егер олар пайдаланылса) пайдаланылатындығын көрсету.

657. Өнім берушілер мен мердігерлерді басқару:

1) жеткізу тізбектері, сондай-ақ сыртқы аудит бағдарламалары туралы ақпаратты қамтитын қысқаша түйіндеме;

2) мердігерлердің, белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндірушілердің және сапасы үшін сындарлы басқа да материалдарды жеткізушілердің біліктілік жүйесінің қысқаша сипаттамасы;

3) кеуекті энцефалопатияға қатысты өнімнің басшылық талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету жөніндегі іс-шаралар туралы ақпарат;

4) контрафактілік, жалған, оның ішінде өлшеп оралмаған өнім (мысалы, буып-түйілмеген таблеткалар), белсенді фармацевтикалық субстанциялар немесе қосалқы заттар күдікті немесе анықталған кезде қолданылатын шаралар туралы ақпарат ;

5) өндіріске және талдауға қатысты сыртқы ғылыми, талдамалық немесе басқа да техникалық көмекті пайдалану туралы ақпарат;

6) мекенжайы мен байланыс ақпаратын қоса алғанда, келісімшарттық өндірушілер мен зертханалардың тізбесі, сондай-ақ өндіру және сапаны бақылау жөніндегі келісімшарттық қызметке арналған жеткізу тізбектерінің схемалары, мысалы, асептикалық жағдайлардағы процестер үшін бастапқы буып-түю материалын стерилизациялау, бастапқы шикізатты сынау және т. б. (4-қосымша ретінде);

7) Тапсырыс беруші арасында жауапкершілікті бөлудің қысқаша шолуы

Орындаушы тіркеу дерекнамасының талаптарына қатысты (егер осы тармақтың 636 -тармақшасында көрсетілмесе).

658. Сапа үшін тәуекелдерді басқару:

1) өндіруші пайдаланатын сапа үшін тәуекелдерді басқару әдіснамасының қысқаша сипаттамасы;

2) корпоративтік деңгейде жүзеге асырылатын кез келген қызметтің, сондай-ақ жергілікті қызметтің қысқаша сипаттамасын қоса алғанда, сапа үшін тәуекелдерді басқарудың қолданылу аясы мен бағыты. Жеткізудің үздіксіздігін бағалау үшін сапа үшін тәуекелдерді басқару жүйесін кез келген қолдану туралы айту керек.

659. Өнім сапасына шолу жасау:

қолданылған әдіснаманың қысқаша сипаттамасы.

6-параграф. Персонал.

660. Жоғары басшылықты және уәкілетті тұлғаны (адамдарды) қоса алғанда, сапаны басқарудағы, өндірістегі және сапаны бақылаудағы лауазымдарды(позицияларды) көрсете отырып, ұйымдастыру құрылымының схемасы (5-қосымша ретінде);

сапаны басқарумен айналысатын персоналдың саны, өндіру, сапасын бақылау, сақтау және іске асыру.

7-параграф. Үй-жайлар мен жабдықтар.

661. Кәсіпорынның қысқаша сипаттамасы, өндірістік алаңның көлемі және ғимараттардың (құрылысытң) тізбесі. Егер өндіріс өндірістік алаңның әртүрлі ғимараттарында (құрылыстарында) әртүрлі базарлар үшін жүзеге асырылса, өндірілетін

өнім арналған базарлар көрсетілген осы ғимараттардың (имараттардың) тізбесін көрсету қажет (егер бұл 646 тармақта көрсетілмесе);

1) масштабты көрсететін өндірістік алаңдардың (учаскелердің) қарапайым жоспары немесе сипаттамасы (сәулет және инженерлік сызбалар қажет емес);

2) өндірістік аймақтардың жоспарлары мен схемалары (6-қосымша ретінде);

3) үй-жайлардың тазалық сыныбын және іргелес аймақтар арасындағы қысымның өзгеруін, сондай-ақ үй-жайларда жүргізілетін технологиялық операцияларды (мысалы, араластыру, толтыру, сақтау, буып-түю және т. б.) көрсету;

4) ерекше уытты, қауіпті және сенсибилизациялайтын заттарды сақтауға және өңдеуге арналған арнайы аймақтарды белгілей отырып, қойма үй-жайлары мен сақтау аймақтарының жоспарлары (бар болса);

5) жоспарларда белгіленбеген арнайы сақтау шарттарының қысқаша сипаттамасы (қажет болған жағдайда).

662. Жылыту, желдету және ауаны баптау жүйелерінің қысқаша сипаттамасы (Heating, Ventilation, & Air Conditioning-HVAC):

ауаның берілуін, температурасын, ылғалдылығын, қысымның төмендеуін және ауа алмасу жиілігін, ауаның рециркуляция деңгейін (пайызбен) анықтау принциптері.

663. Су дайындау жүйелерінің қысқаша сипаттамасы: өндірілетін судың сапасын көрсету; жүйелердің схемалық сызбалары (7-қосымша ретінде).

664. Басқа қамтамасыз ету жүйелерінің қысқаша сипаттамасы (бу, сығылған ауа, азот беру жүйелері және т.б.).

8-параграф. Жабдықтар.

665. Сыни бірліктерді белгілей отырып, негізгі технологиялық және бақылау зертханалық жабдығының тізбесі (8-қосымша ретінде).

666. Тазалау және дезинфекциялау:

өніммен жанасатын беттерді тазалау және дезинфекциялау әдістерінің қысқаша сипаттамасы (мысалы, қолмен тазалау, "орнында тазалау" автоматты жүйесі және т.б.).

667. Осы стандарттың талаптары тұрғысынан сыни компьютерлендірілген жүйелердің сипаттамасы:

арнайы бағдарламаланатын логикалық контроллері бар жабдықты қоспағанда, осы стандарттың талаптары тұрғысынан сыни компьютерлендірілген жүйелердің сипаттамасын беру керек.

9-параграф. Құжаттама.

668. Құжаттама жүйесінің сипаттамасы (мысалы, электрондық, қолмен).

Егер құжаттар мен жазбалар өндірістік алаңнан тыс жерде сақталса немесе архивтеу (дәрілік препараттардың қауіпсіздігі мониторингі бойынша деректерді қоса алғанда):

1) құжаттар (жазбалар) түрлерінің тізбесі;

2) құжаттаманы сақтайтын басқа алаңның атауы мен мекенжайы;

3) алаңнан тыс орналасқан мұрағаттан құжаттарды алу үшін қажетті шамамен уақыт

.

10-параграф. Технологиялық процесс.

669. Өнім түрлері.

(1 немесе 2-қосымшаларға сілтеме болуы мүмкін)

1) өндірілетін өнімнің түрлері, оның ішінде:

алаңда өндірілетін медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттар ретіндегі дәрілік нысандардың тізбесі;

кез келген клиникалық зерттеулерге арналған алаңда өндірілетін дәрілік препараттардың дәрілік нысандарының тізбесі (егер олар сериялық өндіріс кезінде пайдаланылатыннан өзгеше болса, өндірістік аймақтар мен персонал туралы ақпаратты ұсыну қажет);

2) уытты немесе қауіпті заттар (мысалы, фармакологиялық белсенділігі жоғары және (немесе) сенсибилизациялайтын қасиеттері бар заттар);

3) арнайы арналған үй-жайларда немесе науқандар (өндіріс циклдері) қағидаты негізінде өндірілетін өнім түрлері (бар болса);

4) процестік-Талдамалық технологияны (process Analytical Technology – PAT) пайдалану туралы ақпарат (бар болса):

тиісті технологияның және онымен байланысты компьютерлендірілген жүйелердің жалпы сипаттамасы.

670. Процесті тексеру.

жалпы тексеру саясатының қысқаша мазмұны процестер;

қайта өңдеу және қайта өңдеу саясатының сипаттамасы.

671. Материалдарды басқару және қойма:

шикізатпен, өлшеп-оралған материалдарымен, сусымалы және дайын өніммен, оның ішінде сынамалар алуды, карантинді, шығаруға және сақтауға рұқсат беруді өңдеу жөніндегі шаралар туралы ақпарат;

қабылданбаған материалдар мен өнімдермен жұмыс істеу шаралары туралы ақпарат

.

11-параграф. Сапаны бақылау.

672. Физикалық, химиялық, микробиологиялық және биологиялық сынақтарға қатысты өндіріс орнында жүргізілетін сапаны бақылау іс-шараларына сипаттама беріледі.

Дистрибьюция, шағымдар, жарамсыз өнімдер және кері қайтару.

Тарату (өндірушінің жауапкершілігі тұрғысынан): өндіріс орнының өнімі жеткізілетін ұйым түрлері (тарату лицензиясының иелері, өндірістік лицензия иелері және т.б.) және олардың орналасқан жері;

әрбір тұтынушының (алушының) дәрі-дәрмектерді өндірушіден алуға заңды құқығы бар екендігін растау үшін қолданылатын жүйенің сипаттамасы;

тасымалдау кезінде тиісті жағдайларды қамтамасыз етуге арналған жүйенің қысқаша сипаттамасы (мысалы, температураны бақылау (бақылау);

дистрибьюторлық ұйымның сипаттамасы және өнімнің қадағалануын қамтамасыз ететін әдістер;

өндірушінің өнімдерінің заңсыз жеткізілім тізбегіне енуіне жол бермейтін шаралар сипаттамасы.

673. Шағымдар, өнім ақаулары және кері байланыс:

шағымдарды, өнімнің ақауларын қарау және кері байланыс жүйесінің қысқаша сипаттамасы.

674. Өзін-өзі инспекциялау:

жоспарланған тексеру аймақтарын, практикалық шаралар мен келесі іс-әрекеттерді таңдау өлшемдеріне ерекше назар аудара отырып, өзін-өзі тексеру жүйесінің қысқаша сипаттамасы.

Өндіріс алаңының дерекнамасына қажетті қомысшалар тізбесі

1-қосымша. Жарамды лицензия көшірмесі.

2-қосымша. Өндірілген дәрілік формалардың тізімі, оның ішінде халықаралық патенттелмеген атаулар немесе БФС қолданылатын жалпы атаулар (бар болса).

3-қосымша. Осы Стандарттың талаптарына қолданыстағы сәйкестік сертификатының көшірмесі.

4-қосымша. Келісімшарт бойынша өндірушілер мен зертханалардың тізбесі, оның ішінде мекенжайлары мен байланыс ақпараттары, сондай-ақ осы келісімшарттық қызметті жүзеге асырудың кестелері.

5-қосымша. Ұйымдастыру кестелері.

6-қосымша. Шикізат пен персоналдың ағынын көрсететін өндіріс аймақтарының жоспарлары, өнімнің әр түріне арналған өндірістік процестердің жалпы схемасы (дәрілік формалар).

7-қосымша. Су тазарту жүйелерінің схемалық сызбалары. Қосымша.

8-қосымша. Негізгі технологиялық және зертханалық жабдықтардың тізімі.

12-тарау. Сапа үшін тәуекелдерді басқару.

1-параграф. Алғы сөз

675. Сапа тәуекелін басқару тек қана өндірісте емес, сондай-ақ фармацевтикалық дамуға қатысты, сонымен қатар тіркеу дерекнамасының сапалық бөлігін дайындауда

қолданылуы мүмкін. Бұл құжатты хабарлама алған органдар тіркеу дерекнамасының сапаға қатысты бөлігін фармацевтикалық бағалау кезінде, сондай-ақ осы Стандарттың талаптарына сәйкестігіне тексерулер жүргізу кезінде және күдікті ақауға байланысты тергеу кезінде қолдана алады.

Осы тарау осы құжаттың басқа бөлімдерімен байланысы үшін Стандарттың осы бөлігіне енгізілген. Бұл сапа тәуекелдерін басқару қағидаттарын қамтитын осы Стандарттың I тарауының ережелеріне сәйкес келеді.

Бұл тарау сипаттамалық сипатқа ие және сапа тәуекелдерін басқару процестері мен қолдану мысалдары келтірілген.

2-параграф. Кіріспе

676. Тәуекелдерді басқару қағидалары экономикалық қызмет пен басқарудың көптеген салаларында, соның ішінде қаржы, сақтандыру, өндірістік қауіпсіздік, денсаулық сақтау, есірткі қауіпсіздігінің мониторингінде тиімді қолданылады, сонымен қатар осы салаларда қадағалау қызметін жүзеге асыратын уәкілетті органдар қолданады
.

Қазіргі уақытта фармацевтикалық өнеркәсіпте сапа тәуекелдерін басқарудың белгілі мысалдары болғанымен, олар шектеулі және тәуекелдерді басқару мүмкіндіктерін толық пайдаланбайды. Сонымен қатар, сапа жүйесінің маңыздылығы фармацевтика саласында мойындалады және сапа тәуекелін басқару тиімді сапа жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі екендігі айқын болып отыр.

677. Әдетте, тәуекел зиян келтіру ықтималдығы мен осындай зияндылықтың жиынтығы ретінде анықталады деп қабылданған. Алайда, барлық мүдделі тараптар үшін тәуекелдерді басқару үдерісін бір мағыналы түсінуге қол жеткізу қиын, өйткені тараптардың әрқайсысы мүмкін болатын зиянды әртүрлі тәсілдермен түсінуі мүмкін, зиян келтіру ықтималдығы және әрбір қатысушы үшін оның ауырлық сипаттамалары әртүрлі болады.

Фармацевтикалық өнімдерге қатысты, әртүрлі мүдделі тараптар болғанымен (пациенттерді, денсаулық сақтау саласының мамандарын, мемлекеттік органдарды және өндірісті қоса алғанда), сапа тәуекелдерін басқаруда пациенттерді қорғау бірінші кезекте тұрады.

678. Дәрілік затты, оның құрамдас бөліктерін қоса алғанда, өндіруде және қолдануда белгілі бір дәрежеде тәуекелдер болуы керек. Сапалық тәуекелдер жалпы тәуекелдің тек бір құрамдас бөлігі болып табылады. Өнімнің сапасын өнімнің бүкіл циклінде сақтау керек екенін, дәрі-дәрмектің сапасы үшін маңызды сипаттамалары клиникалық зерттеулерде қолданылатын препараттармен бірдей болатындай етіп сақтау керек екенін түсіну маңызды.

Сапа тәуекелдерін басқарудың тиімді тәсілі пациенттің дамуы мен өндірісі кезінде сапаның мүмкін проблемаларын анықтау және бақылау үшін белсенді әдістер құру

арқылы жоғары сапалы дәрілік затқа кепілдік бере алады. Сонымен қатар, сапа тәуекелдерін басқаруды қолдану сапа проблемалары туындаған кезде шешім қабылдауды жақсарта алады.

Сонымен қатар, сапа тәуекелдерін басқаруды қолдану сапа проблемалары туындаған кезде шешім қабылдауды жақсарта алады. Сапа тәуекелдерін тиімді басқару кәсіпорында уәкілетті органдардың ықтимал тәуекелдерге қатысты мәселелерді тиімді шешуін қамтамасыз етуге, сондай-ақ тікелей бақылаудың масштабы мен деңгейіне жағымды әсер етуге мүмкіндік беретін сапалы әрі негізделген шешімдер қабылдауға ықпал етуі мүмкін.

679. Осы тараудың мақсаты - сапа тәуекелдерін басқарудың жүйелік тәсілін ұсыну. Бұл өндірушінің басқа сапа ережелеріне тәуелді емес (бірақ олармен байланысты болуы мүмкін) және фармацевтика өнеркәсібі мен бақылау қызметінің талаптарын, стандарттарын және сапа нұсқауларын толықтыратын негіздемелік құжат.

Құжат өнімнің өмірлік циклі кезінде белсенді фармацевтикалық ингредиенттер мен дәрілік заттардың сапасына қатысты уәкілетті органдардың да, кәсіпорындардың да қызметкерлерінің тәуекелдеріне қатысты тиімді және дәйекті шешімдер қабылдауға ықпал ететін сапа тәуекелдерін басқарудың қағидалары мен кейбір құралдары бойынша нақты басшылықты қамтиды. Құжатта қолданыстағы белгіленген талаптарға қосымша жаңа талаптар белгіленбейді.

680. Тәуекелдерді басқарудың ресми процесі (танылған әдістерді және / немесе стандартты операциялық рәсімдер сияқты ішкі рәсімдерді қолдана отырып) үнемі орынды және қажет бола бермейді. Тәуекелдерді басқарудың бейресми процестерін (эмпирикалық әдістерді және / немесе ішкі рәсімдерді қолдана отырып) қолдану қолайлы деп саналады. Сапа тәуекелдерін басқарудың тиісті қолданылуы өндірушілердің сәйкестік міндеттемелерін жеңілдетуі мүмкін (бірақ оларды жоққа шығармайды), сондай-ақ өндірушілердің өкілдері мен хабарланған органдар арасындағы тиісті байланысты алмастырмайды.

3-параграф. Жалпы ережелер

681. Бұл тарауда фармацевтикалық сапаның әртүрлі аспектілерінде қолдануға болатын сапа тәуекелдерін басқару құралдарының қағидаттары мен үлгілері келтірілген . Бұл аспектілерге белсенді фармацевтикалық ингредиенттердің, фармацевтикалық препараттардың, биологиялық және биотехнологиялық препараттардың (оның ішінде шикізатты, еріткіштерді, қосалқы заттарды, қаптамаларды және таңбалауды қолдануды қоса алғанда) әзірлеу, өндіру, көтерме сауда, сондай-ақ өтінімдерді (шолуларды) тексеру және ұсыну кіреді. дәрілік заттар, биологиялық және биотехнологиялық дәрі-дәрмектер).

682. Сапа тәуекелдерін басқару қағидаттары

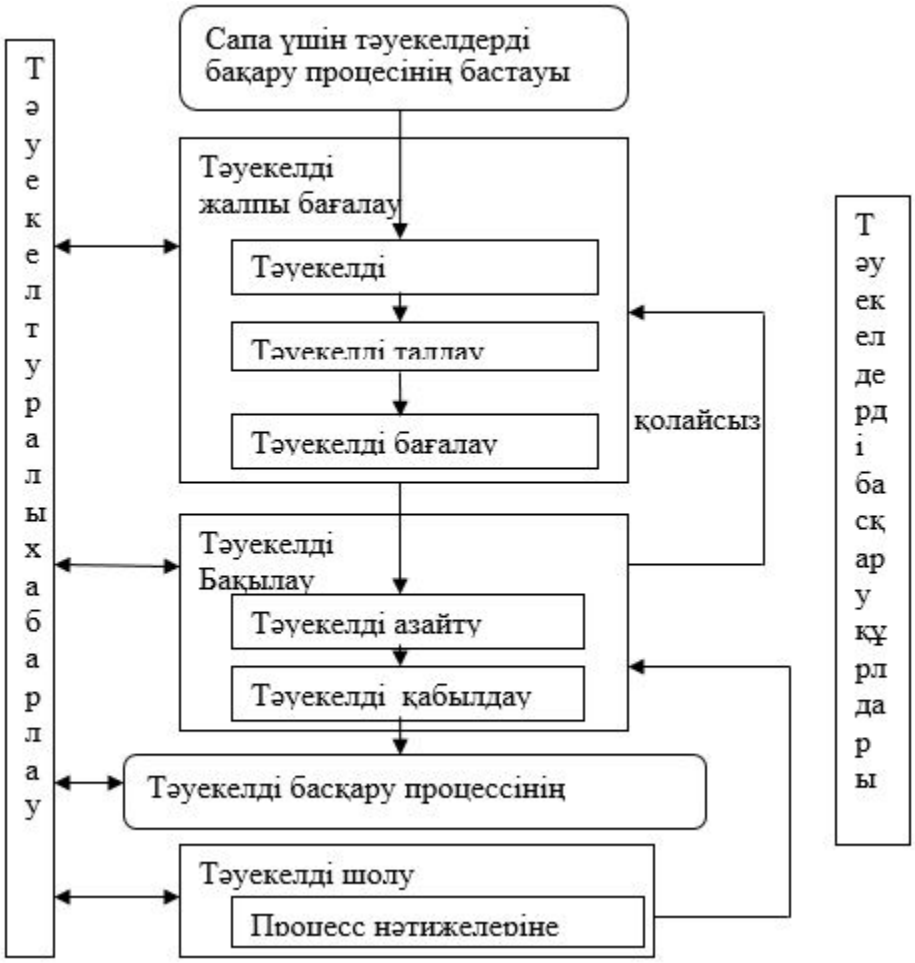
Сапа тәуекелдерін басқарудың екі негізгі қағидасы бар:

сапа қаупін бағалау ғылыми дәлелдерге негізделуі және пациенттерді қорғаумен тікелей байланысты болуы керек;

сапа тәуекелін басқару процесінің күш салуы, рәсімдеуі және құжаттамасы тәуекел деңгейіне сәйкес келуі керек.

683. Жалпы сапа тәуекелдерін басқару процесі

Сапа тәуекелін басқару - бұл дәрілік заттың өмірлік циклі бойындағы тәуекелдерді жалпы бағалау, бақылау, хабарлау және қайта қараудың жүйелі процесі. Сапа тәуекелдерін басқару моделі осы құжаттың 1-суретте көрсетілген.



1-сурет. Сапа тәуекелдерін басқарудың типтік процесінің жалпы құрылымы.

Басқа модельдер қолданылуы мүмкін. Осы құрылымның әрбір компонентінің мағынасы әр жағдайда әртүрлі болуы мүмкін, бірақ сенімді процесс жеке сапа тәуекеліне сәйкес дәрежеде егжей-тегжейлі сипатталған барлық компоненттерді ескеруі керек.

Шешім нүктелері диаграммада көрсетілмеген, өйткені шешімдер процестің кез келген нүктесінде қабылдануы мүмкін. Бұл шешімдер қосымша ақпарат іздеу, сапа тәуекелінің модельдерін түзету немесе шешім негізінде жатқан ақпаратқа байланысты сапа тәуекелін басқару процесін тоқтату үшін алдыңғы қадамға оралуы мүмкін. (

Ескерту: осы бөлімнің 1-суретіндегі "қолайсыз" заң талаптарына ғана емес, сондай-ақ тәуекелдерді бағалаудың жалпы процесін қарау қажеттілігіне қатысты.)

4-параграф. Топтар

684. Сапа тәуекелдерін басқару жөніндегі іс-шараларды әдетте әртүрлі пәндер командалары жүзеге асырады. Командаларды құру кезінде олардың құрамына тәуекелдерді басқару процесін білетін жеке тұлғалардан басқа, тиісті салалардың (мысалы, сапа, бизнесті дамыту, инжиниринг, нормативтік, технология, сату және маркетинг, заң, статистика және клиника) мамандары кіруі керек.

Шешім қабылдаушылар:

1) ұйымның әртүрлі қызметтері мен әртүрлі бөліктері арасындағы сапа тәуекелдерін басқаруды үйлестіруге жауапты болу;

2) сапа тәуекелдерін басқару процесінің анықталуын, орнында және тексерілуін және жеткілікті ресурстардың болуын қамтамасыз ету.

5-параграф. Сапа тәуекелдерін басқару процесін бастау

685. Тәуекелдерді басқару сапаны тәуекелдер туралы шешімдер қабылдауды үйлестіруге, жеңілдетуге және жақсартуға арналған жүйелі процестерді қамтуы керек.

Сапалы тәуекелдерді басқару процесін жоспарлау және бастау үшін қолданылатын қадамдар мыналарды қамтуы мүмкін:

1) проблемалық және/немесе тәуекел тудыратын мәселені, оның ішінде сапаға қауіптілік мүмкіндігін белгілейтін тиісті болжамдарды анықтау;

2) тәуекелді жалпы бағалауға қатысты ықтимал қауіп, зиян немесе адам денсаулығына әсері туралы бастапқы ақпаратты және (немесе) деректерді жинау;

3) көшбасшыны және қажетті ресурстарды анықтау;

4) шешім қабылдау деңгейін сапа тәуекелдерін басқару процесін жүзеге асыру мүмкіндігімен байланыстыратын уақыт шкаласын құру.

6-параграф. Тәуекелдерді жалпы бағалау

686. Жалпы тәуекелді бағалау қауіпті анықтаудан және осы қауіптің әсеріне байланысты тәуекелдерді талдаудан және бағалаудан тұрады (төменде көрсетілгендей) Жалпы сапа тәуекелін бағалау проблеманың немесе тәуекел аспектісінің нақты сипаттамасынан басталады. Егер қарастырылатын сапа тәуекелі нақты анықталған болса, тәуекелдерді басқарудың тиісті құралын (осы тараудың 5 бөліміндегі мысалдарды қараңыз) және тәуекел аспектісіне қатысты ақпарат түрлерін құру оңайырақ болады.

Тәуекелді жалпы бағалау мақсатында тәуекелдерді нақты анықтау үшін әдетте үш негізгі сұрақ қолданылады:

1) не болуы мүмкін;

2) мұның дұрыс болмау ықтималдығы (мүмкіндігі) қандай;

3) салдары қандай (олардың ауырлығы).

Тәуекелді сәйкестендіру - бұл қауіптілік аспектісіне қатысты қауіпті анықтау немесе проблеманы сипаттау үшін ақпаратты жүйелі түрде пайдалану. Ақпаратта негізгі мәліметтер, теориялық талдау, негізделген тұжырымдар және мүдделі тараптардың сұрақтары қамтылуы керек.

Тәуекелді сәйкестендіру "не болуы мүмкін?" деген сұраққа жауап берумен және ықтимал салдарын орнатумен байланысты. Бұл сапа тәуекелдерін басқару процесінің келесі кезеңдеріне негіз болады.

Тәуекелді талдау - бұл қауіпті анықтауға байланысты тәуекелді бағалау. Бұл оқиғаның болу ықтималдығы мен зиянның ауырлығы арасындағы сапалық және сандық байланысты орнату процесі. Тәуекелді басқарудың кейбір құралдары үшін қауіпті анықтау мүмкіндігі (анықтау мүмкіндігі) тәуекелді бағалау факторы болып табылады.

Тәуекелді бағалау - бұл анықталған және талданған тәуекелді белгіленген тәуекел қабылдау өлшемшарттарымен салыстыру. Тәуекелді бағалау барлық 3 негізгі сұрақтар бойынша дәлелдемелердің дұрыстығын қарастырады.

Жалпы тәуекелді бағалауда мәліметтер жиынтығының жарамдылығы маңызды, себебі ол нәтиженің сапасын анықтайды. Болжамдарды және белгісіздіктің ықтимал себептерін анықтау нәтиженің дұрыстығын арттырады және (немесе) шектеулерді анықтауға көмектеседі.

Белгісіздік - бұл процесс туралы толық емес білімнің, сондай-ақ оның күтілетін немесе күтпеген өзгергіштігінің салдары. Белгісіздіктің жалпы себептері - бұл фармацевтикалық білімнің жеткіліксіздігі және процесті түсіну, зиян келтіру себептері (мысалы, процестің дұрыс емес режимдері, өзгергіштік себептері) және проблемаларды анықтау қабілетінің жеткіліксіздігі. Жалпы тәуекелді бағалаудың нәтижесі тәуекелді сандық бағалау немесе тәуекелдер ауқымының сапалық сипаттамасы болып табылады. Егер тәуекелдер санмен анықталса, ықтималдықтың сандық өрнегін қолданыңыз. Сондай-ақ, тәуекелді мүмкіндігінше егжей-тегжейлі анықталуы керек "жоғары", " орташа" немесе "төмен" сияқты сапалық көрсеткіштерді қолдану арқылы білдіруге болады. Кейде тәуекелдерді бағалау кезінде атрибуттарды одан әрі анықтау үшін " тәуекел шкаласы" қолданылады. Тәуекелдің сандық жалпы бағасын жүргізу кезінде тәуекелдің туындауына ықпал ететін жағдайлар жиынтығы ретінде ұсынылған нақты салдардың ықтималдығы қамтамасыз етіледі. Осылайша, тәуекелді сандық бағалау сол кезде болған нақты бір салдарға қолданылады. Осылайша, тәуекелді сандық бағалау сол кезде болған нақты бір салдарға қолданылады. Тәуекелдерді басқарудың кейбір құралдары үшін салыстырмалы тәуекелді жалпы бағалау үшін ауырлық пен ықтималдылықтың бірнеше деңгейлерімен үйлесімді түрде салыстырмалы тәуекел

шарасын қолдануға болады. Масштабтау процесінің аралық кезеңінде тәуекелді цифрлық бағалауды қолдануға болады.

7-параграф. Тәуекелді бақылау

687. Тәуекелдерді бақылау тәуекелдерді азайту және (немесе) қабылдау туралы шешімдер қабылдаудан тұрады. Тәуекелдерді бақылаудың мақсаты - тәуекелдерді қолайлы деңгейге дейін төмендету. Тәуекелдерді бақылауға жұмсалатын күштің мөлшері тәуекелдердің маңыздылығына сәйкес келуі керек. Шешім қабылдаушылар тәуекелдің оңтайлы деңгейін түсіну үшін әр түрлі процедураларды қолдана алады, соның ішінде пайда мен шығындарды талдау.

Тәуекелдерді бақылау мынадай мәселелерге бағытталуы керек:

тәуекелдің қолайлы деңгейден асып кетуі;

тәуекелді азайту немесе жою үшін не істеуге болады; пайда, тәуекел және ресурстар арасындағы қолайлы теңгерім қандай; анықталған тәуекелдерді бақылау нәтижесінде жаңа тәуекелдер пайда бола ма.

Тәуекелді азайту тәуекелдің белгіленген (қолайлы) деңгейінен асып кеткен кезде сапа тәуекелдерін төмендету немесе жою процестеріне бағытталған (1-суретті қараңыз) . Тәуекелді төмендету зияндылықтың ықтималдығы мен ықтималдығын төмендету бойынша қабылданған шараларды қамтуы мүмкін.

Тәуекелдерді бақылау стратегиясының бөлігі ретінде процестерді қауіптер мен сапа тәуекелдерін анықтау қабілетін жақсарту үшін пайдалануға болады. Тәуекелдерді төмендету шараларын енгізу жүйеге жаңа тәуекелдерді енгізуге немесе басқа бар тәуекелдердің маңыздылығын арттыруға әкелуі мүмкін. Осылайша, тәуекелді азайту процесі жүзеге асырылғаннан кейін, тәуекелдің кез келген мүмкін өзгеруін анықтау және бағалау үшін тәуекелдің жалпы бағасын қайта қарау орынды болуы мүмкін.

Тәуекелге бару - тәуекелге бел байлау. Тәуекелді қабылдау соңғы тәуекелдерді қабылдау туралы ресми шешім немесе соңғы тәуекелдер анықталмаған жағдайда пассивті шешім болуы мүмкін. Зиянның кейбір түрлері үшін тәуекелдерді басқарудың ең жақсы ережелері де тәуекелдерді толығымен жоя алмайды.

Мұндай жағдайларда сапа тәуекелдерін басқарудың тиісті стратегиясы бар және сапа тәуекелдері белгіленген (қолайлы) деңгейге дейін төмендетілген деп шешілуі мүмкін. Мұндай белгіленген (қолайлы) деңгей көптеген параметрлерге байланысты болады және әр жағдайға байланысты анықталуы керек.

8-параграф. Тәуекел туралы хабардар ету

688. Тәуекел туралы хабардар ету - шешім қабылдаушылар мен басқа да мүдделі тараптарға тәуекелдер мен тәуекелдерді басқару туралы хабардар ету. Тараптарға тәуекелдерді басқару процесінің кез-келген кезеңінде хабарлауға болады (осы

құжаттың нүктелік сызықтармен көрсетілген 1-суретін қараңыз). Сапа тәуекелдерін басқару процесінің нәтижелері тиісті деңгейде хабарлануы және құжатталуы керек (осы құжаттың үздіксіз сызықтармен көрсетілген 1-суретін қараңыз). Сапа тәуекелдерін басқару процесінің нәтижелері тиісті деңгейде хабарлануы және құжатталуы керек (осы құжаттың үздіксіз көрсеткімен көрсетілген 1-суретін қараңыз). Барлық мүдделі тараптар арасында ақпарат алмасу болуы керек (мысалы, хабарланған орган өкілдері мен өндіруші арасында, өндіруші мен пациенттің өкілдері арасында, өндірушінің ішкі персоналы, өндірушілердің өкілдері мен хабарлама алған орган арасында және т.б.). Сапа тәуекелдерін басқару процесінің нәтижелері тиісті деңгейде хабарлануы және құжатталуы керек (осы құжаттың үздіксіз көрсеткімен көрсетілген 1-суретін қараңыз). Барлық мүдделі тараптар арасында ақпарат алмасу болуы керек (мысалы, хабарланған орган өкілдері мен өндіруші арасында, өндіруші мен пациенттің өкілдері арасында, өндірушінің ішкі персоналы, өндірушілердің өкілдері мен хабарлама алған орган арасында және т.б.). Қосылған ақпарат сапа тәуекелдерінің болуы, сипаты, нысаны, ықтималдығы, ауырлығы, қабылдауға, бақылауға, қарастыруға, анықтауға және басқа аспектілеріне қатысты болуы мүмкін. Кез-келген қауіп туралы хабарлаудың қажеті жоқ . Өндірушілер мен уәкілетті органдар арасындағы сапа тәуекелін басқаруға қатысты шешім туралы хабарлама белгіленген нормативтік құқықтық актілер мен нұсқаулықтарға сәйкес қолжетімді арналар арқылы тиімді жүзеге асырылуы мүмкін.

9-параграф. Тәуекелге шолу жасау

689. Тәуекелдерді басқару сапа менеджменті процесінің тұрақты бөлігі болуы керек . Іс-шараларды қарау немесе бақылау тетігін енгізу керек.

Тәуекелдерді басқару процесінің нәтижелері жаңа білім мен тәжірибе тұрғысынан қарастырылуы керек. Сапа тәуекелін басқару процесі басталғаннан кейін, жоспарланған немесе жоспарланбағанына қарамастан, сапа тәуекелін басқару процесінің бір бөлігі ретінде алдыңғы шешімге әсер етуі мүмкін оқиғаларды шешуді жалғастыру керек (мысалы, өнімнің сапасын тексеру, тексеру, аудит, өзгерісті бақылау) немесе жоспарланбаған (мысалы, сәйкессіздік тергеуіндегі негізгі себеп, еске түсіру). Кез-келген шолудың жиілігі тәуекел деңгейіне негізделуі керек. Тәуекелдерді шолу тәуекелдерді қабылдау туралы шешімді қайта қарауды қамтуы мүмкін (осы бөлімнің 17 -параграфта).

10-параграф. Тәуекелдерді тексеру әдіснамасы

690. Сапа тәуекелін басқару шешім қабылдаудағы ғылыми-практикалық тәсілге негізделген. Ол тәуекелдерді анықтау ықтималдығын, ауырлығын және кейде анықтау қабілетін білуге негізделген сапа тәуекелдерін басқару процесінде қадамдарды іске асырудың құжатталған, түсінікті және қайталанатын әдістерін ұсынады.

691. Дәстүрлі түрде сапа тәуекелдері әртүрлі бейресми әдістердің көмегімен бағаланады және басқарылады (мысалы, эмпирикалық және/немесе ішкі әдістер), мысалы, бақылаулар, үрдістер және басқа ақпарат жиынтығына негізделген. Бұл тәсілдер шағымдарды қарау, ақаулар, ауытқулар және ресурстарды бөлу сияқты мәселелерді шешуге көмектесетін пайдалы ақпаратты ұсынады.

692. Сонымен қатар, фармацевтика саласы мен реттеуші органдардың өкілдері тәуекелдерді басқарудың танылған құралдары және (немесе) ішкі рәсімдер (мысалы, стандартты операциялық рәсімдер) арқылы тәуекелдерді бағалай және басқара алады. Тәуекелдерді басқарудың кейбір құралдарының тізімі (толық ақпарат алу үшін осы Стандарттың №1 қосымшасын және осы бөлімнің 8-бөлімін қараңыз):

1) тәуекелді басқарудың негізгі қосалқы әдістері (блок-схемалар, бақылау карталары және сол сияқтылар));

2) сәтсіздік режимі мен салдарын талдау (Failure Mode Effects Analysis-FMEA);

3) істен шығу режимдерін, салдарын және сыни талдау (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA);

4) қате ағашын талдау (Fault Tree Analysis-FTA);

5) қауіпті талдау және сыни бақылау нүктелері (Hazard Analysis and Critical Control Points-HACCP);

6) қауіптілік пен жұмысқа қабілеттілікті талдау (Hazard Operability Analysis-HAZOP);

7) қауіпті алдын-ала талдау (Preliminary Hazard Analysis-PHA);

8) тәуекелдерді саралау және сүзу; тиісті статистикалық әдістер.

11-параграф. Өнеркәсіптегі және қадағалау қызметіндегі сапа тәуекелдерін басқаруды енгізу

693. Сапа тәуекелдерін басқару - бұл сапа жүйелеріне кіріктірілген кезде дәлелді және практикалық шешімдерді жеңілдететін процесс (осы Стандарттың 2-қосымшасын қараңыз). Жоғарыда айтылғандай, сапа тәуекелдерін басқаруды дұрыс қолдану саланың хабарлама алған орган белгілеген талаптарды орындау міндеттемесін жоймайды. Алайда, сапа тәуекелдерін тиімді басқару бақылау органдарына кәсіпорынның ықтимал тәуекелдерді басқару қабілетіне үлкен сенімділік беретін және уәкілетті органның тікелей бақылау деңгейінің масштабына әсер етуі мүмкін неғұрлым сапалы және негізделген шешімдерге әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, сапа тәуекелдерін басқару барлық тараптардың ресурстарды тиімді пайдалануына ықпал етуі мүмкін.

694. Сала қызметкерлері үшін де, бақылаушы органдар үшін де сапа тәуекелдерін басқару процестеріне оқыту шешім қабылдау процестерін жақсы түсінуге мүмкіндік береді және сапа тәуекелдерін басқару нәтижелеріне деген сенімділікті арттырады.

695. Сапа тәуекелдерін басқару қолданыстағы іс-шараларға енгізіліп, тиісті түрде құжатталуы керек. Осы Стандарттың №2 қосымшасында сапа тәуекелдерін басқару

рәсімдерін қолдану фармацевтикалық қызметтің әртүрлі қолдануға болатын ақпаратты бере алатын жағдайлардың мысалдары келтірілген.

Бұл мысалдар иллюстрация мақсатында берілген, оларды нақты және толық тізім ретінде қарастыруға болмайды және заңмен белгіленгеннен басқа ешқандай жаңа талап қоюға арналмаған.

Хабарламалы органдардың өндірістік қызметі мен қызметінің мысалдары (Стандарттың 2-қосымшасын қараңыз):

сапаны бақылау.

Өндірістік операциялар мен қызметтердің мысалдары (Стандарттың 2-қосымшасын қараңыз):

даму;

үй-жайлар, жабдықтар және қолдау жүйелері;

шикізат пен материалдарды басқару;

1) әзірлеу;

2) үй-жайлар, жабдықтар және қамтамасыз ету жүйелері;

3) бастапқы шикізат пен материалдарды басқару;

4) өндіріс;

5) зертханалық бақылау және тұрақтылықты сынау;

6) буып-түю және таңбалау;

7) уәкілетті органдар қызметінің мысалдары (Стандарттың 2-толықтыруын қараңыз) :

8) кәсіпорын қызметін инспекциялау және бағалау.өндіріс;

зертханалық бақылау және тұрақтылықты тексеру;

орау және таңбалау;

хабардар етілген органдар қызметтерінің мысалдары (Стандарттың 2-қосымшасын қараңыз):

кәсіпорынды тексеру және бағалау.

Өйткені уәкілетті органдардың шешімдері бөлек қабылданады әр мемлекет (аймақ) сапа тәуекелдерін басқару қағидаттарын бірыңғай түсіну және қолдану өзара сенімділікке және әр түрлі уәкілетті органдар өкілдерінің бір ақпарат негізінде үйлесімді шешім қабылдауына ықпал ете алады. Мұндай ынтымақтастық сапа тәуекелдерін басқару тәжірибесін енгізетін және іске асыруға ықпал ететін саясат пен нұсқаулық құжаттарды әзірлеуде маңызды болуы мүмкін.

12-параграф. Терминдер мен анықтамалар

696. Осы бөлімнің мақсаттары үшін мына ұғымды білдіретін негізгі ұғымдар қолданылады:

1) "тәуекелдерді талдау" (risk analysis) – белгіленген қауіптілікке байланысты тәуекелдерді бағалау;

2) "зиян" (harm) – адамның денсаулығына келтірілген залал, оның ішінде өнімнің сапасын немесе оның жарамдылығын жоғалтудың салдары болып табылатын зиян;

3) "өнімнің өмірлік циклі" (product lifecycle) – бастапқы әзірлеуден, айналымда болудан және өнімнің жұмыс істеуін тоқтатқанға дейінгі өнім өмірінің барлық кезеңдері;

4) "мүдделі тарап" (stakeholder) – тәуекелдерге әсер етуі мүмкін не тәуекелдерге әсер етуі мүмкін не өздерін тәуекелдердің ықпалында деп санайтын қандай да бір тұлға , тұлғалар тобы немесе ұйым. Шешім қабылдауға жауапты адамдар да мүдделі тарап бола алады. Осы бөлікте пациент, медицина қызметкері, уәкілетті орган және өндіруші кәсіпорын бірінші кезектегі мүдделі тараптар болып табылады;

5) "тәуекелді сәйкестендіру" (risk identification) – тәуекелді қарауға немесе проблеманы сипаттауға сілтеме жасай отырып, зиянның (қауіптіліктің) ықтимал көздерін анықтау үшін ақпаратты жүйелі пайдалану;

6) "тәуекелдер туралы хабарлау" (risk communication) - шешім қабылдауға жауапты тұлға мен басқа да мүдделі тараптар арасында тәуекелдер және тәуекелдерді басқару туралы ақпарат беру;

7) "сапа" (quality) - өнім, жүйе немесе процесс сипаттамаларының талаптарына сәйкестік дәрежесі;

8) "тәуекелдерді бақылау" (risk control) – тәуекелдерді басқару жөніндегі шешімдерді орындау жөніндегі іс-қимылдар;

9) "шешім қабылдауға жауапты тұлға" " (decision maker(s)) – сапа үшін тәуекелдерді басқару мәселелері бойынша тиісті және уақтылы шешімдер қабылдау үшін тиісті құзыреті мен өкілеттігі бар тұлға (лар);

10) "тәуекелдерге шолу" (risk review) - тәуекелдерді басқару процесінің олар туралы жаңа білім мен тәжірибені (қажет болған кезде) ескере отырып, қорытындыларына (нәтижелеріне) шолу немесе мониторинг;

11) "тәуекелдерді жалпы бағалау" (risk assessment) – тәуекелдерді басқару процесі шеңберінде тәуекелдерге қатысты шешімдер қабылдауды қамтамасыз ету үшін ақпаратты қалыптастырудың жүйелі процесі. Ол қауіпті анықтаудан, сондай-ақ осы қауіптің әсеріне байланысты тәуекелдерді талдау мен бағалаудан тұрады;

12) "қауіп" (hazard) – зиянның әлеуетті көзі;

13) "тәуекелді бағалау" (risk evaluation) – тәуекелдің маңыздылығын айқындау мақсатында сандық және сапалық шәкілді пайдалана отырып, болжанатын тәуекелді тәуекелдің қолайлылығының белгіленген критерийлерімен салыстыру;

14) "тәуекелді қабылдау" (risk acceptance) – тәуекелді қабылдау туралы шешім;

15) "қажеттілік" (requirements) – пациенттердің немесе олардың мүдделерін білдіруді жүзеге асыратын адамдардың (мысалы, медицина қызметкерлерінің, уәкілетті органдар қызметкерлерінің) айқын немесе болжамды қажеттіліктері немесе күтулері);

16) "тәуекел" (risk) – зиян келтіру ықтималдығы мен осы зиянның ауырлығының комбинациясы;

17) "сапа жүйесі" (quality system) – сапа саласындағы саясатты енгізетін және сапаға қатысты мақсаттарға қол жеткізуді қамтамасыз ететін жүйенің барлық аспектілерінің жиынтығы.

18) "тәуекелдерді төмендету" (risk reduction) – зиян келтіру ықтималдығын және осы зиянның ауырлығын төмендету үшін қабылданған шаралар;

19) "анықтау қабілеті" (detectability) - қауіптің болуын, болуын немесе фактісін анықтау немесе анықтау мүмкіндігі;

20) "тенденция" (trend) – айнымалының өзгеру бағытын немесе дәрежесін білдіретін статистикалық термин);

21) "ауырлық" (severity) – қауіптің ықтимал салдарларының шарасы; "тәуекелдерді басқару" (risk management) - тәуекелдерді жалпы бағалау, бақылау, шолу және тиісті ақпараттандыру мақсатында сапаны басқару саясатын, рәсімдер мен қағидаларды жүйелі қолдану;

22) "сапа үшін қатерлерді басқару" (quality risk management) – дәрілік препараттың өмірлік циклі бойында оның сапасы үшін қатерлерді жалпы бағалаудың, бақылаудың, хабардар етудің және шолудың жүйелі процесі.

№ 1-Толықтыру
Тиісті өндірістік практика
стандарты

13-параграф. Сапа тәуекелдерін басқару әдістері мен құралдарына қойылатын Талаптар

697. Осы қосымшаның мақсаты сапада және тәуекелдерді басқаруда (бұдан әрі - тәуекелдерді басқару) өнеркәсіпте және уәкілетті органдардың қызметінде қолдануға болатын негізгі құралдарға шолу жасау мен сілтемелерді қамтамасыз ету болып табылады. Бұл сілтемелер белгілі бір тәуекелдерді басқару құралы туралы білімді кеңейту және толық ақпарат беру үшін берілген. Бұл тізім толық емес. Тәуекелдерді басқару қолданылатын барлық жағдайларға бірде-бір құрал немесе құралдар жиынтығы қолданыла алмайтынын атап өту маңызды.

Тәуекелдерді басқарудың негізгі көмекші әдістері

Мәліметтерді жүйелеу және шешім қабылдауға көмектесу арқылы тәуекелдерді басқару жүйесін құру үшін кеңінен қолданылатын кейбір қарапайым құралдар:

1) блок-схемалар;

2) бақылау кестелері;

3) технологиялық картаға түсіру;

4) себеп-салдар диаграммалары (оларды Исикава диаграммасы немесе балық сүйегінің диаграммасы деп те атайды).

Сәтсіздік режимінің әсерін талдау

(Failure Mode Effects Analysis – FMEA)

FMEA процесс барысында болуы мүмкін істен шығулардың сипатын, сондай-ақ процесстің және / немесе өнімнің өнімділігі нәтижесіндегі сәтсіздіктердің ықтимал салдарын бағалауға арналған. Егер істен шығу режимдері анықталса, ықтимал ақауларды жою, шектеу, азайту немесе бақылау үшін тәуекелді азайту қолданылуы керек. FMEA - бұл өнімнің және процестің ерекшелігі. FMEA күрделі процестердің талдауын басқарылатын кезеңдерге бөледі. Бұл маңызды сәтсіздіктердің табиғатын, осындай ақауларға ықпал ететін факторларды және осындай ақаулардың ықтимал салдарын қорытындылау үшін қуатты құрал.

FMEA технологиялық процесті және оның өнімге немесе процеске әсерін талдау үшін жабдық пен үй-жайға қолданылуы мүмкін. FMEA жүйе осал ететін жүйенің элементтерін (операцияларын) анықтайды. FMEA нәтижелері жоспарлаудың негізі ретінде пайдаланылуы мүмкін, не кейінгі талдау, не ресурстарды пайдалану бойынша ұсыныстар.

Сәтсіздіктердің режимдерін, салдарын және сынын талдау

(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA)

FMEA кеңейтілуі мүмкін, сонымен қатар сәтсіздік ықтималдығына, оларды анықтау қабілетіне сәйкес келетін зардаптардың ауырлығын зерттейді. Осылайша, FMEA сәтсіздіктердің сипатын, салдарын және ауырлығын талдауға айналады.

(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis –FMECA).

Бұл талдау үшін өнімнің және процестің сипаттамалары белгіленуі керек. FMECA көмегімен тәуекелдерді азайту үшін қосымша алдын-алу шараларын қабылдау қажет пункттерді анықтауға болады.

Фармацевтикалық өнеркәсіпте FMECA қолдану негізінен өндірістік процестермен байланысты ақаулар мен тәуекелдер үшін қажет, бірақ FMECA қолдану мұнымен шектелмейді. FMECA нәтижесі салыстырмалы тәуекелге негізделген режимдерді дәрежелеу үшін пайдаланылатын әр сәтсіздік түрі үшін қауіптің салыстырмалы " шкаласы" болып табылады.

I.4. Қателердің сәйкессіздігіне талдау жүргізу (Fault Tree Analysis – FTA)

Қателердің сәйкессіздігіне талдау жүргізу (FTA) - бұл өнімнің немесе процестің өнімділігінде сәйкессіздіктер бар деген болжамдайтын тәсіл. Осы тәсілдің көмегімен жүйенің (немесе жүйенің бір бөлігінің) бір реттік қателіктері бағаланады және бірнеше себепті қатынастарды орнату арқылы істен шығудың бірнеше факторларын біріктіруге болады. Нәтижелер сәтсіздік режимдерінің ағашы түрінде иллюстрация түрінде ұсынылған. Ағаштың әр деңгейінде ақаулық режимдерінің тіркесімдерін логикалық амалдар ("және", "немесе" және т.б.) арқылы сипаттауға болады. FTA себептік факторларды анықтау үшін мамандардың процесті түсінуіне байланысты.

698. FTA сәтсіздіктің негізгі себептеріне жол құру үшін, сондай-ақ олардың түпкі себептерін толық түсінуге қол жеткізу үшін шағымдарды немесе ауытқуларды зерттеу

үшін және жоспарланған жақсартулар мәселені шешіп, басқа проблемаларға әкелмеуі үшін қолданылуы мүмкін (яғни бір мәселені шешу пайда болуының тағы бір себебі). Қателіктер ағашын талдау - бұл бірнеше факторлардың берілген проблемаға әсерін бағалаудың тиімді құралы. FTA нәтижесі сәтсіздік режимдерінің визуалды көрінісі болып табылады. FTA тәуекелді жалпы бағалау үшін де, әзірленіп жатқан мониторинг жоспарлары үшін де пайдалы.

Қауіпті талдау және сыни бақылау нүктелері

(Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP)

HACCP бұл өнімнің сапасын, сенімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз ететін жүйелік, профилактикалық және алдын-алу құралы. Бұл өнімді жоспарлау, әзірлеу, өндіру және пайдалану нәтижесінде туындайтын қауіп-қатерлерді немесе қауіптің жағымсыз салдарын талдау, бағалау, алдын алу және бақылау үшін техникалық және ғылыми принциптерді қолданатын құрылымдық тәсіл.

HACCP мынадай 7 кезеңнен тұрады:

5) қауіпсіздікті талдауды жүргізу және процестің әр кезеңі үшін алдын-алу шараларын анықтау;

6) сыни бақылау нүктелерін анықтау; сыни шектерді белгілеу; сыни бақылау нүктелерін

7) тексеру жүйесін құру;

8) егер мониторинг маңызды бақылау нүктелерінің бақыланбайтындығын анықтаса, жүргізілетін түзету шараларын анықтау;

9) жүйенің тиімділігін растайтын жүйені енгізу

HACCP;

жазбаларды сақтау жүйесін құру.

HACCP физикалық, химиялық және биологиялық қауіп-қатерлермен (оның ішінде микробтардың ластануымен) байланысты тәуекелдерді анықтау және басқару үшін қолданылуы мүмкін. HACCP өнім мен процесті түсіну маңызды бақылау нүктелерін анықтауға мүмкіндік беретін толық болған кезде пайдалы. HACCP нәтижесі тәуекелдерді басқаруға байланысты ақпарат болып табылады және өндірістік процесте ғана емес, сонымен қатар өмірлік циклдің басқа кезеңдерінде маңызды нүктелерді бақылауды жеңілдетеді.

Тәуекел мен жұмысқа қабілеттілікті талдау (Hazard Operability Analysis – HAZOP)

HAZOP қауіпті оқиғалар жоспарланған немесе жедел параметрлерден ауытқудың нәтижесі болып табылады деген теорияға негізделген және "жетекші сөздер" деп аталатын қауіпті анықтау үшін жүйелі түрде миға шабуыл жасау әдісі болып табылады. Көмектесу үшін "нұсқаулық сөздер" (мысалы, "жоқ", "артық", "басқа", "... бөлігі" және т.б.) сәйкес параметрлерге қолданылады (мысалы, ластану, температура). әдеттегі

немесе жоспарланған параметрлерден мүмкін ауытқуларды белгілеу. Процесс немесе өнімді жобалау және қолдану бойынша білімі мен тәжірибесі бар адамдар тобы жиі қолданылады.

HAZOP өндірістік фармацевтикалық ингредиенттер мен дәрі-дәрмектерді шығаруға арналған өндірістік процестерге (оның ішінде келісімшарттық өндіріске), сондай-ақ жабдықтаушыларға, жабдықтарға және үй-жайларға қолданыла алады. HAZOP сонымен қатар процестің қауіпсіздігін бағалау үшін негізінен фармацевтика саласында қолданылады. HAZOP нәтижесі (HACCP сияқты) тәуекелдерді басқаруға арналған маңызды операциялардың тізімі болып табылады. Бұл өндіріс процесінде маңызды сәттерді үнемі бақылауды жеңілдетеді.

Тәуекелді алдын ала талдау

(Preliminary Hazard Analysis – PHA)

PHA - тәуекел немесе сәтсіздік туралы алдыңғы тәжірибені немесе білімді қолдануға негізделген және зиян келтіруі мүмкін басқа қауіпті жағдайларды, қауіпті жағдайлар мен оқиғаларды анықтауға, сондай-ақ осы қызмет шеңберінде олардың пайда болу ықтималдығын бағалауға бағытталған техникалық құралдар, өнім немесе жүйе.

PHA құрамына:

тәуекелді оқиғаның пайда болу мүмкіндігін анықтау;

нәтижесі болып табылатын денсаулыққа келтірілген залалдың немесе зиянның масштабын сапалы бағалау;

салдардың ауырлығы мен оқиғаның ықтималдығы үйлесімін пайдалана отырып, қауіптің салыстырмалы рейтингі;

мүмкін болатын түзету әрекеттерін анықтау.

PHA жүйелерді талдауда немесе қауіпті жағдайларды анықтауда пайдалы болуы мүмкін, егер жағдайлар кең ауқымды тәсілге мүмкіндік бермейді. PHA өнімді жоспарлауда, процестерді және қондырғыларды жоспарлауда, негізгі өнімдерге, өнім түрлеріне және жалғыз өнімге қауіптілік түрлерін бағалауда қолданыла алады. PHA көбінесе жобаны әзірлеудің басында жоспардың егжей-тегжейлері немесе жұмыс процедуралары туралы ақпарат жеткіліксіз болған кезде қолданылады.

PHA көбінесе жобаны әзірлеудің басында жоспардың егжей-тегжейлері немесе жұмыс процедуралары туралы ақпарат жеткіліксіз болған кезде қолданылады. Осылайша, PHA көбінесе кейінгі зерттеулердің алғашқы құралы болып табылады. Әдетте, PHA қолдану арқылы анықталған қауіп осы бөлімде көрсетілген басқа тәуекелдерді басқару құралдары арқылы бағаланады.

Тәуекелдерді ранжирлеу және іріктеу

Тәуекелдерді ранжирлеу және іріктеу тәуекелдерді салыстыру мен бағалау құралы болып табылады. Күрделі жүйелердің тәуекел дәрежесі, әдетте, әр тәуекел үшін сандық және сапалық факторларды бағалауды қажет етеді. Тәуекел факторларын ескерту үшін

негізгі тәуекел проблемасын бірнеше компоненттерге бөлу құралы болып табылады. Бұл факторлар тәуекелдерді бағалау үшін пайдаланылатын бір салыстырмалы тәуекел шкаласына біріктіріледі. Тәуекел деңгейлерінің маңызды факторларын немесе шекараларын білдіретін іріктеуді басқару немесе саясат мақсаттарына сәйкес тәуекелді масштабтау немесе дәрежелеу үшін пайдалануға болады.

Статистикалық әдістер

Статистикалық әдістер сапа тәуекелін басқаруға көмектеседі және оны жүзеге асыруды жеңілдетеді. Олар деректерді тиімді бағалауға мүмкіндік береді, мәліметтер жиынтығының маңыздылығын анықтауға көмектеседі және ең жақсы шешімдер қабылдауға көмектеседі. Фармацевтика саласында кеңінен қолданылатын кейбір негізгі статистикалық әдістердің тізіміне мыналар кіреді:

1) бақылау кестелері, оның ішінде:

қабылдауды бақылау карталары;

ескерту шектері бар орташа арифметикалық бақылау кестелері;

жинақталған сомалардың бақылау карталары;

Шухарта бақылау карталары; өлшенген сырғанайтын орташа;

2) эксперименторды жоспарлау (Design of Experiments – DOE);

3) гистограммалар;

4) Парето диаграммасы;

5) мүмкіндіктерді талдау процесі.

№ 2 Толықтыру
Тиісті өндірістік практика
стандарты

14-параграф. Сапа үшін тәуекелдерді басқаруды әлеуетті қолдану

699. Осы Толықтыру өнеркәсіп өкілдерінің де, уәкілетті органдар өкілдерінің де сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттары мен құралдарын ықтимал қолдануын айқындауға арналған. Алайда сапа үшін тәуекелдерді басқару құралдарын таңдау спецификалық факторлар мен жағдайларға толығымен байланысты.

Жоғарыда келтірілген мысалдар иллюстрация мақсатында келтірілген және сапа үшін тәуекелдерді басқаруды ықтимал қолдану бойынша ұсыныстар ғана болып табылады.

Осы Толықтыру заңнамада белгіленген талаптарға қосымша жаңа талаптарды қамтымайды.

Сапаны басқарудың интеграцияланған бөлігі ретінде сапа үшін тәуекелдерді басқару мыналарды қамтиды:

1) құжаттаманың болуы:

2) қолданыстағы нұсқаларды шолу және талаптарды, заңнаманы сақтау үшін;

3) стандартты операциялық рәсімдердің (СББ), нұсқаулықтардың және т. б. мазмұнын әзірлеу және (немесе) әзірлеу қажеттілігін айқындау үшін.;

4) оқытуды ұйымдастыру және өткізу:

бастапқы оқытудың және (немесе) персоналдың біліміне, еңбек дағдыларына негізделген оқытудың тұрақты циклдерінің орындылығын айқындау, сондай-ақ жүргізілген оқытуды мерзімді бағалау (мысалы, оның тиімділігі) үшін);

5) білімін, тәжірибесін, біліктілік сипаттамаларын айқындау үшін

қызметкерлерге жұмысты дұрыс орындауға және өнім сапасына теріс әсер етпеуге мүмкіндік беретін физикалық мүмкіндіктер;

6) сапаға сәйкессіздіктерді анықтау:

7) өнім сапасына ықтимал сәйкессіздіктердің, наразылықтардың, үрдістердің, тергеулердің, ерекшелікке сәйкес келмейтін нәтижелердің және т. б. ықтимал әсерін айқындау және бағалау үшін негізді қамтамасыз ету, сондай-ақ олар туралы хабардар ету мақсатында; тәуекел туралы хабардар етуге және уәкілетті органмен (ұйыммен) ынтымақтастықта тиісті іс-шараны (мысалы, кері қайтарып алу) айқындауға жәрдемдесу үшін

Елеулі ақауы бар;

8) аудитті жоспарлау (инспекция):

9) ішкі және сыртқы аудиттердің жиілігі мен саласы мынадай факторларды ескере отырып белгіленеді::

10) заңнама талаптары;

11) жалпы сәйкестіктің ағымдағы жай-күйі және кәсіпорын немесе өндірістік алаң туралы қолда бар мәліметтердің жиынтығы;

12) сапа үшін тәуекелдерді басқару тұрғысынан ұйым қызметінің сенімділігі; ;

13) учаскенің күрделілігі;

14) өндірістік процестің күрделілігі;

15) өнімнің күрделілігі және оның терапиялық мәні;

16) ақаулардың саны мен маңыздылығы (мысалы, өнімді кері қайтарып алуға әкелетін саны);

17) алдыңғы аудиттердің (инспекциялардың) нәтижелері);

үй-жайлардың, жабдықтардың, процестердің, негізгі персоналдың елеулі өзгерістері ;

18) өнім өндіру тәжірибесі (мысалы, өндіріс жиілігі, көлемі және сериялар саны);

19) аккредиттелген сынақ зертханаларындағы сынақ нәтижелері;

20) кезеңдік шолуды жүзеге асыру:

21) өнім сапасын шолу шеңберіндегі үрдістерді куәландыратын деректерді таңдау, бағалау және түсіндіру үшін;

22) мониторинг деректерін түсіндіру үшін (мысалы, қайта валидация жүргізуді немесе сынамаларды іріктеу кезіндегі өзгерістерді жүйелі бағалау үшін);

23) өзгерістерді басқару (өзгерістерді бақылау):

24) фармацевтикалық әзірлеу мен өндіру кезінде алынған білім мен ақпарат негізінде өзгерістерді басқару үшін;

25) өзгерістердің дайын өнім сапасының спецификация талаптарына сәйкестігіне әсерін бағалау үшін;

26) енгізілген өзгерістердің өнім сапасына әсерін бағалау үшін өндірістік алаңдар, жабдықтар, Материалдар, өндірістік процесс, немесе тасымалдау технологиясы;

27) өзгерістер енгізудің алдындағы іс-шараларды айқындау үшін, мысалы, қосымша сынақтар, біліктілік (қайта біліктілік), валидация (қайта валидация) немесе уәкілетті органдарды (ұйымдарды) хабардар ету);

28) тәуекелдерді басқару жүйесін үнемі жақсарту:

өнімнің өмірлік циклі бойындағы процестерді үнемі жақсартуға көмектесу.

Уәкілетті органдар (ұйымдар) қызметінің бір бөлігі ретінде сапа үшін тәуекелдерді басқару мынадай іс-шараларды жүргізуді көздейді:

инспекция және Қызметті жүйелі бағалау:

29) ресурстарды ұтымды бөлуге жәрдемдесу үшін, оның ішінде, мысалы, инспекцияларды жоспарлау және оларды жүргізу жиілігі үшін, сондай-ақ инспекциялар жүргізу және олардың көлемін айқындау үшін (осы Толықтырудың 1-тармағындағы " аудитті (инспекцияны) жоспарлау" бөлімін қараңыз);

30) нәтижелердің (мысалы, өнімді қайтарып алуға әкелетін ақаулар) және инспекциялау кезінде алынған деректердің маңыздылығын бағалау үшін;

31) инспекция жүргізу нәтижелері бойынша заңнамада көзделген іс-шаралардың қажеттілігі мен түрін айқындау үшін; кәсіпорындардың өкілдері ұсынған, оның ішінде фармацевтикалық әзірлеуге қатысты ақпаратты бағалау үшін;

32) ұсынылатын ауытқулар мен өзгерістердің әсерін бағалау үшін; тәуекелді қалай бақылауға болатынын немесе оның қалай бақыланатынын (мысалы, параметрлер бойынша шығарылым, үдерістік-Талдамалық технология (Process Analytical Technology – PAT)) жақсы түсінуге жәрдемдесу үшін инспекторлармен және сарапшылармен талқылануы тиіс тәуекелдерді анықтау үшін.

Әзірлеу бөлігі ретінде сапа үшін тәуекелдерді басқару мынадай іс-шараларды жүргізуді көздейді:

33) мақсатына сәйкес келетін функционалдық сипаттамалары бар өнімді алу мақсатында өнімнің және технологиялық процестің сапасын жоспарлау үшін;

34) кең диапазондағы шикізат сипаттамаларының өзгеруіне байланысты өнімнің функционалдық сипаттамалары туралы білімді кеңейту үшін (мысалы, бөлшектердің мөлшері бойынша таралуы, ылғал мөлшері, реологиялық қасиеттері), технологиялық операциялар мен процесс параметрлерінің өзгеруі;

35) белсенді фармацевтикалық субстанциялар (БФС), БФС өздері, қосалқы заттар немесе буып-түю материалдары үшін бастапқы шикізаттың, еріткіштердің, бастапқы шикізаттың сындарлы сипаттамаларын бағалау үшін;

36) тиісті ерекшеліктерді белгілеу, процестің сындарлы параметрлерін айқындау және өндірістік бақылауды ұйымдастыру үшін (мысалы, фармацевтикалық әзірлеу кезеңінде алынған клиникалық маңызды сапа көрсеткіштері туралы, сондай-ақ оларды процесс барысында бақылау мүмкіндігі туралы ақпарат негізінде));

37) сапа көрсеткіштерінің тұрақсыздығын азайту үшін (өнім, бастапқы шикізат және материалдар ақауларының, өндіріс кезіндегі ауытқулардың санын азайту);

38) технологияны масштабтау және ауыстыру кезінде қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігін бағалау үшін (мысалы, биоэквиваленттілік, тұрақтылық);

39) "Жобалау параметрлерінің кеңістігі"тұжырымдамасын пайдалану үшін.

Өндірістік үй-жайларға, жабдықтарға және қамтамасыз ету жүйелеріне қатысты сапа үшін тәуекелдерді басқару мынадай іс-шараларды жүргізуді көздейді:

өндірістік үй-жайларды және (немесе))

жабдық:

40) ғимараттарды және өндірістік үй-жайларды жобалау кезінде, оның ішінде:

41) материалдар мен персонал ағындарының бағыттарын айқындау;

42) контаминацияны барынша азайту;

43) паразиттерді бақылау жөніндегі іс-шараларды жүргізу;

44) шатастырудың алдын алу;

45) ашық және жабық үлгідегі жабдықтарды салыстыру; таза үй-жайларды оқшаулау технологиясымен салыстыру; арнайы арналған немесе бөлінген өндірістік үй-жайларды және (немесе) жабдықтарды айқындау;

46) өніммен жанасатын контейнерлер жабдығы үшін тиісті материалдарды анықтау үшін (мысалы, тот баспайтын болаттың, тығыздамалардың, майлау материалдарының маркасын таңдау);

47) тиісті қамтамасыз ету жүйелерін (мысалы, бу, газдар, қоректендіру көзі, Сығылған ауа, жылыту, желдету және ауаны баптау жүйесі, су) айқындау үшін);

48) бір-бірімен байланысты жабдыққа профилактикалық қызмет көрсетуді айқындау үшін (мысалы, қажетті қосалқы бөлшектердің тізбесі);

49) үй-жайлардағы гигиена шеңберінде:

50) өнімді өндірістік орта тарапынан қауіптен, оның ішінде химиялық, микробиологиялық және физикалық қауіп факторларынан қорғау үшін (мысалы, тиісті киімді айқындау және киім ілетін орынды, гигиенаны ұйымдастыру);

51) өндірістік ортаны және персоналды айқаспалы контаминация салдарынан өндірілетін өніммен байланысты қауіптерден қорғау үшін;

52) өндірістік үй-жайлар (жабдықтар, қамтамасыз ету жүйелері) біліктілігінің шеңберінде-Үй-жайлар, ғимараттар мен технологиялық жабдықтар, сондай-ақ

зертханалық аспаптар (оның ішінде калибрлеудің тиісті әдістері) біліктілігінің саласы мен ауқымын айқындау);

53) жабдықтарды тазалау және өндірістік ортаны бақылау шеңберінде:

жабдықтың мақсатын ескере отырып, күш-жігерді ұтымды бөлу және шешім қабылдау үшін (мысалы, көп мақсатты немесе әдейілеп арналған жабдық, сериялық өндіріс немесе үздіксіз технологиялық процесс);

тазалау валидациясы үшін жарамдылық шегін анықтау үшін;

54) калибрлеу (профилактикалық қызмет көрсету) жүргізу шеңберінде-калибрлеу және профилактикалық қызмет көрсету графиктерін жасау;

55) компьютерлердің көмегімен бақыланатын компьютерлік жүйелер мен жабдықтарды пайдалану шеңберінде:

56) компьютерлер мен бағдарламалық қамтамасыз етудің конфигурациясын таңдау үшін (мысалы, модульдік, құрылымдалған, істен шығуға төзімді жүйе);

57) валидация ауқымын айқындау үшін, оның ішінде:

58) сыни функционалдық параметрлерді анықтау;

59) талаптар мен конструкцияларды таңдау;

60) кодтарды тексеру;

61) сынау ауқымы және сынау әдістері;

62) электрондық жазбалар мен қолдардың дұрыстығы тексеріледі.

Бастапқы шикізат пен материалдарды басқарудың бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару мынадай іс-шараларды жүргізуді көздейді:

63) келісімшарт бойынша өнім берушілер мен өндірушілерді жан-жақты бағалауды қамтамасыз ету үшін келісімшарт бойынша өнім берушілер мен өндірушілерді айқындау және бағалау (мысалы, олардың аудитін жүргізу, өнім берушілермен сапаға қатысты келісімдер жасасу);):

64) бастапқы шикізаттың өзгергіштігіне байланысты сапа үшін айырмашылықтар мен ықтимал қауіптерді бағалау үшін бастапқы шикізатты бақылау (мысалы, сақтау мерзімі, синтез схемасы);

65) бастапқы шикізат пен материалдарды пайдалану шеңберінде:

66) карантиндегі бастапқы шикізат пен материалдар пайдалану үшін қолайлы болып табылатындығын анықтау үшін (мысалы, одан әрі технологиялық процесс үшін);

67) қайтарылған өнімді қайта өңдеуді, қайта өңдеуді, пайдалануды тиісінше жүзеге асыруды айқындау үшін;сақтау және көтерме сауда, логистика шарттарын қамтамасыз ету шеңберінде:

68) сақтау және көтерме сауда, логистика жағдайларын қамтамасыз ету шеңберінде:

сақтау мен тасымалдаудың тиісті жағдайларын қамтамасыз ету жөніндегі келісімдердің толықтығын бағалау үшін (мысалы, температура, ылғалдылық, контейнердің конструкциясы);

69) сақтау және тасымалдау жағдайларында сәйкессіздіктердің әсерін айқындау үшін (мысалы, "салқындату тізбегін қамтамасыз ету");

70) инфрақұрылымның жұмыс істеуі үшін (мысалы, тиеп-жөнелтудің, уақытша сақтаудың тиісті жағдайларын қамтамасыз ету мүмкіндігі, қауіпті материалдармен және бақылаудағы заттармен жұмыс істеу, кедендік тазарту);

71) дәрілік препараттардың жарамдылығын қамтамасыз ету туралы ақпарат беру үшін (мысалы, жеткізу тізбегі үшін қатерлерді саралау).

Өндірістің бір бөлігі ретінде сапа үшін тәуекелдерді басқару келесі іс-шараларды өткізуді көздейді:

валидация:

72) растау, біліктілік және валидация жөніндегі қызметті жүзеге асыру саласы мен ауқымын айқындау үшін (мысалы, Талдамалық әдістемелер, процестер, жабдықтар және тазалау рәсімдері);

73) кейінгі іс-қимылдарды жүзеге асыру ауқымын айқындау үшін (мысалы, сынамаларды іріктеу, мониторинг және қайталама валидация);

74) валидациялық сынақтарды жоспарлауға көмектесу үшін процестің сыни және сыни емес сатыларын ажырату үшін;

75) сынамаларды іріктеу (өндіріс процесі барысында сынау):

76) өндіріс процесінде бақылау сынақтарын жүргізудің жиілігі мен ауқымын бағалау үшін (мысалы, дәлелденген бақылау жағдайларында сынақтар көлемінің азаюын негіздеу үшін);

77) параметрлер бойынша шығарумен және нақты уақытта шығарумен қатар процестік-Талдамалық технологияны (РАТ) пайдалануды бағалау және негіздеу үшін;

78) өндірісті жоспарлау – тиісті өндіріс жоспарын жасау (мысалы, арнайы арналған өндіріс, науқандармен (өндіріс циклдерімен) өндіру және ілеспе технологиялық процестердің кезектілігі).

Зертханалық бақылау мен тұрақтылықты зерттеудің бір бөлігі ретінде сапа үшін қауіптерді басқару келесі іс-шараларды жүргізуді көздейді:

79) спецификацияға сәйкес келмейтін нәтижелер шеңберінде-спецификацияға сәйкес келмейтін нәтижелерді тексеру барысында мүмкін болатын негізгі себептерді анықтау және түзету іс-шараларын айқындау;

80) қайта сынақтар жүргізуге дейінгі кезеңді (жарамдылық мерзімінің аяқталу күнін) айқындау шеңберінде – аралық өнімді, қосалқы заттар мен бастапқы шикізатты сақтаудың дұрыстығын бағалау және сынақтар жүргізу.

Қаптама мен таңбалаудың бір бөлігі ретінде сапа үшін тәуекелдерді басқару келесі шараларды қамтиды:

81) өнімнің бастапқы қаптамасын қорғауға арналған екінші қаптаманы жобалау (мысалы, өнімнің түпнұсқалығын қамтамасыз ету үшін, жапсырмадағы анық жазу);

82) контейнерді тығындау жүйесін таңдау кезінде контейнерді тығындау жүйесінің критикалық сипаттамаларын анықтау;

83) әртүрлі өнімдердің этикеткаларын, оның ішінде бір этикетканың әртүрлі нұсқаларын шатастыру мүмкіндігін ескере отырып, этикеткаларды бақылау рәсімдерін жоспарлау.

13-тарау. Фармацевтикалық сапа жүйесі

1-параграф. Алғысөз

700. Дәрілік заттарды өндірушілер осы стандарттың талаптарына сәйкестікті қамтамасыз ету және осы Стандарттың I бөлімінің 1-тарауында жазылған ережелерді ұстану үшін тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлеп, енгізуі керек.

Бұл тарауда өнімнің өмірлік циклінің әртүрлі кезеңдерінде қолдануға болатын фармацевтикалық сапа жүйесіне көзқарас сипатталған. Демек, осы тараудың нұсқаулары Осы стандарт талаптарының шеңберінен шығып кетеді (клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік заттарды өндіруді қоспағанда, осы Стандарт дәрілік заттың өмірлік циклінің оны әзірлеуге байланысты бөлігіне қолданылмайды). Бұл бөлім осы стандарттың талаптарын толықтырады, кәсіпорында фармацевтикалық сапа жүйесін енгізуге мүмкіндік береді. Осы тараудың ережелерін пайдалану инновацияларға, фармацевтикалық әзірлеме мен өндірістік қызмет арасындағы өзара байланысты ұдайы жақсартуға және күшейтуге ықпал ететін болады.

2-параграф. Кіріспе

701. Осы тарау фармацевтика өнеркәсібі үшін сапаны басқарудың тиімді жүйесінің (бұдан әрі – фармацевтикалық сапа жүйесі) моделін сипаттайтын ICH Q10 басшылығымен Үйлестірілген. Осы тараудың контекстінде "фармацевтикалық сапа жүйесі" термині ICH Q10 құжатында сипатталған модельге қатысты.

ICH Q10 құжатында Халықаралық стандарттау ұйымының (ISO) сапа тұжырымдамасына негізделген тиімді фармацевтикалық сапа жүйесінің бірыңғай жан-жақты моделі сипатталған, тиісті өндіріс стандартының тиісті ережелерін қамтиды және Ich Q8 "фармацевтикалық даму" және ICH Q9 "сапа үшін тәуекелдерді басқару"құжаттарын толықтырады. Бұл тарау өнімнің өмірлік циклінің әртүрлі кезеңдерінде қолданылатын фармацевтикалық сапа жүйесінің моделі болып табылады. Осы тараудың өндірістік кәсіпорындарға қолданылатын ережелерінің көпшілігі осы Стандарттың басқа бөлімдерінде егжей-тегжейлі жазылады. Осы тарау қолданыстағы нормативтік талаптардың шеңберінен шығатын қандай да бір жаңа ережелерді белгілеуге арналған. Осы тарауда қамтылған ережелер Осы стандартты толықтырады және міндетті болып табылмайды.

702. Осы тарау Денсаулық сақтау мүддесінде бүкіл әлемде дәрілік препараттардың сапасы мен қолжетімділігін жақсарту мақсатында өндірушілердің уәкілетті органдары тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін қолдайтындығының дәлелі болып табылады. Осы тарауды өнімнің өмірлік циклі бойында қолдану инновацияларға және тұрақты жақсаруға, сондай-ақ фармацевтикалық әзірлеме мен өндірістік қызмет арасындағы байланысты нығайтуға ықпал ететін болады.

3-параграф. Қолданылу саласы

703. Осы тарау фармацевтикалық әзірлеуді және белсенді фармацевтикалық субстанцияларды (БФС), сондай-ақ дәрілік биотехнологиялық және биологиялық дәрілік препараттарды қоса, өнімнің өмірлік циклінің барлық кезеңдеріндегі дәрілік препараттарды өндіруді қамтамасыз ететін жүйелерге қолданылады.

Осы тараудың құрылымдық элементтері осы кезеңдер арасындағы айырмашылықтарды және әрбір кезеңнің әртүрлі мақсаттарын ескере отырып, өнімнің өмірлік циклінің әрбір кезеңіне сәйкес және барабар қолданылуы тиіс (осы тараудың 3-бөлімін қараңыз).

Осы құжаттың мақсаттары үшін өнімнің өмірлік циклі жаңа және қолданыстағы дәрілік препараттардың келесі өндірістік қызметін қамтиды:

) фармацевтикалық әзірлеу кезеңінде:

2) Белсенді фармацевтикалық субстанцияны әзірлеу;

3) құрамды әзірлеу ("контейнер (тығындау құралы)" жүйесін қоса алғанда"));

4) клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар өндірісі;

5) жеткізу жүйесін әзірлеу (қажет болған жағдайда);

6) Технологиялық процесті әзірлеу және масштабтау;

7) талдау әдістемелерін әзірлеу;

8) технологияны беру кезеңінде:

9) жаңа өнімді әзірлеуден өндіріске ауыстыру;

10) тіркелген өнімді өндіру технологиясын өндірістік немесе бақылаушы бөлімшелер ішінде немесе арасында ауыстыру;

11) өнеркәсіптік өндіріс кезеңінде:

12) бастапқы шикізат пен материалдарды сатып алу және бақылау; өндіріс үшін Үй-жайлар, қамтамасыз ету жүйелері мен жабдықтар беру;

13) технологиялық процесс (буып-түю мен таңбалауды қоса алғанда);

14) сапаны бақылау және сапаны қамтамасыз ету;

15) өнім шығаруға рұқсат беру;

16) сақтау;

17) өткізу (көтерме сауданы қоспағанда);

18) өнімді шығаруды тоқтату кезеңінде: құжаттаманы сақтау; үлгілерді сақтау;

19) өнімді бағалау және есеп беруді жалғастыру.

4-параграф. Осы тараудың осы Стандарттың I бөлігінің талаптарымен, ISO стандарттарымен және ICH Q7 құжатымен өзара байланысы

704. Осы стандарттың талаптары, ICH Q7 "Белсенді фармацевтикалық субстанциялардың тиісті өндірістік қағидалары" және ISO сапаны басқару жүйесін басқару осы тараудың негізі болып табылады. Төменде баяндалған мақсаттарға қол жеткізу үшін осы тарау сапа жүйесінің тән элементтерін және нұсқаулықтың жауапкершілігін сипаттай отырып, осы Стандарттың I бөлігін кеңейтеді. Осы бөлім өнімнің өмірлік циклінің барлық кезеңдерінде фармацевтикалық сапа жүйесін оларды бірлесіп қолдану үшін осы Стандарттың талаптарымен үйлестіретін модельді қамтамасыз етеді.

Осы стандарттың талаптары өнімнің өмірлік циклінің барлық кезеңдеріне (мысалы, әзірлеуге) тікелей бағытталмаған. Осы тарауда сипатталған фармацевтикалық сапа жүйесінің элементтері мен басшылықтың жауапкершілігі өнімнің өмірлік циклінің әрбір кезеңінде тәуекелдерді бағалауға негізделген ғылыми тәсілдер мен тәсілдерді қолдануға жәрдемдесуге арналған, осылайша бүкіл өмірлік цикл бойында өнімнің тұрақты жақсаруына ықпал етеді.

5-параграф. Осы құжаттың мемлекеттік бақылау қағидаттарымен өзара байланысы

705. Белгілі бір өнімге немесе өндіруші кәсіпорынға қатысты мемлекеттік бақылау қағидаттары өнім деңгейіне, процесті түсінуге, фармацевтикалық сапа жүйесінің сапасы мен тиімділігі үшін тәуекелдерді басқару нәтижелеріне сәйкес келуі керек. Фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігі оны енгізгеннен кейін уәкілетті органдар кәсіпорынға инспекция жүргізу кезінде қалыпты режимде расталуы мүмкін. Ғылыми және тәуекелдерді талдауға негізделген қадағалау тәсілдерін жақсартудың әлеуетті мүмкіндіктері осы Стандарттың № 1 толықтыруында баяндалған.

6-параграф. Осы құжаттың мақсаттары

706. Фармацевтикалық сапа жүйесінің моделін енгізу осы стандарттың талаптарын толықтыратын немесе жетілдіретін 3 негізгі мақсатқа қол жеткізуге әкелуі тиіс:

өнімді өткізуге қол жеткізу (пациенттердің, медицина қызметкерлерінің, уәкілетті органдардың (белгіленген талаптарға сәйкестігін қоса алғанда), сондай-ақ ішкі және сыртқы тұтынушылардың қажеттіліктеріне сәйкес келетін сапа көрсеткіштері бар өнімді жеткізуді қамтамасыз ететін жүйені құру, енгізу және қолдау;

бақыланатын жай-күйді орнату және қолдау (процестің тиімділігі мен өнім сапасын мониторингілеу және бақылаудың тиімді жүйелерін әзірлеу және пайдалану, осылайша

процестердің жарамдылығы мен мүмкіндіктеріне кепілдік береді. Мониторинг және бақылау жүйелерін ұйымдастыру кезінде сапа үшін тәуекелдерді басқару пайдалы болуы мүмкін);

үнемі жақсартуға ықпал ету (өнімдер мен процестердің сапасын жақсартудың тиісті әдістерін анықтау және енгізу, олардың тұрақсыздығын төмендету, инновациялық шешімдер қабылдау және фармацевтикалық сапа жүйесін жақсарту, осылайша сапаға қатысты қажеттіліктерді үнемі қанағаттандыруды қамтамасыз ету. Тұрақты жақсартуды талап ететін басым бағыттар анықталған кезде сапа үшін тәуекелдерді басқару пайдалы болуы мүмкін).

7-параграф. Жақсарту құралдары: білімді басқару және сапа үшін тәуекелдерді басқару

707. Білімді басқару және сапа үшін тәуекелдерді басқару-бұл кәсіпорындарға осы тарауды тиімді және сәтті қолдануға мүмкіндік беретін құралдар. Бұл заттар осы тараудың 6-параграфта сипатталған мақсаттарға қол жеткізуге ықпал етеді және ғылыми білімге және өнім сапасына қатысты тәуекелдер туралы білімге негізделген шешімдер қабылдау үшін негіздерді қамтамасыз етеді.

8-параграф. Білімді басқару

708. Өнімдер мен процестер туралы білімді әзірлеу кезінде, өнімнің нарықта болу кезеңінде және оны өндіру мен медициналық қолдану тоқтатылғанға дейін басқару қажет. Мысалы, ғылыми тәсілдерді қолдана отырып, әзірлеу кезіндегі іс-шаралар өнім туралы білім мен процестерді түсінуді қамтамасыз етеді. Білімді басқару - бұл өнім, технологиялық процестер мен компоненттер туралы ақпаратты алу, талдау, жинақтау және таратудан тұратын жүйелі тәсіл. Ақпарат көздеріне, оның ішінде бастапқы білім (кәсіпорын ішінде жалпыға белгілі немесе құжатпен ресімделген), фармацевтикалық әзірлемелер саласындағы зерттеулер, технологияларды көшіру жөніндегі қызмет, өнімнің өмірлік циклі бойындағы процестерді валидациялау жөніндегі зерттеулер, өндіріс тәжірибесі, инновациялар, өзгерістерді басқаруға бағытталған тұрақты жақсарту және қызмет кіреді.

9-параграф. Сапа үшін тәуекелдерді басқару

709. Сапа үшін тәуекелдерді басқару фармацевтикалық сапа жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады. Ол сапа үшін ықтимал тәуекелдерді анықтауға, ғылыми бағалауға және бақылауға профилактикалық көзқарасты қамтамасыз ете алады. Бұл өмірлік циклдің барлық кезеңдерінде процестің тиімділігі мен өнім сапасын үнемі жақсартуға көмектеседі. Стандарттың осы бөлігінің II тарауының ережелері фармацевтикалық сапаның әртүрлі аспектілеріне қолданылуы мүмкін сапа үшін тәуекелдерді басқару жөніндегі құралдардың қағидаттары мен мысалдарын ұсынады.

10-параграф. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымы мен мазмұны

710. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымы, ұйымдастырылуы және құжаттамалық ресімделуі жалпы түсінуді және дәйекті қолдануды жеңілдету үшін түсінікті және нақты құрылымдалған болуы тиіс.

Жаңа фармацевтикалық сапа жүйесін жасау кезінде немесе қолданыстағы жүйені өзгерту кезінде кәсіпорынның көлемі мен күрделілігін ескеру қажет. Фармацевтикалық сапа жүйесінің құрылымына тәуекелдерді басқарудың тиісті қағидаттары енгізілуі тиіс. Фармацевтикалық сапа жүйесінің кейбір аспектілерін бүкіл кәсіпорынның қызметіне, ал басқаларын тек белгілі бір бөлімшелерге қолдануға болғанмен, фармацевтикалық сапа жүйесін енгізу тиімділігі әдетте бөлім деңгейінде көрсетіледі.

Фармацевтикалық сапа жүйесі осы тараудың 719-тармағында сипатталғандай келісімшарт бойынша жұмыстардың және сатып алынатын шикізат пен материалдардың сапасын қамтамасыз ету үшін тиісті процестерді, ресурстарды және жауапкершілікті қамтуы тиіс.

Фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберінде осы тараудың 2-бөлімінде сипатталғандай нұсқаулықтың жауапкершілігі айқындалуға тиіс.

Фармацевтикалық сапа жүйесі мынадай элементтерді қамтуы тиіс: осы тараудың 3-бөлімінде сипатталғандай, процестің тиімділігі мен өнім сапасының мониторингі, түзету және ескерту әрекеттері, өзгерістерді басқару және басшылық тарапынан тексерулер.

Нәтижеліктің негізгі көрсеткіштері осы тараудың 4-бөлімінде сипатталғандай фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберінде процестердің тиімділігін тексеру үшін анықталуы және пайдаланылуы тиіс.

11-параграф. Сапа жөніндегі нұсқаулық

711. Сапа жөніндегі нұсқаулық немесе фармацевтикалық сапа жүйесінің сипаттамасын, оның ішінде:

сапа саласындағы саясатты;

фармацевтикалық сапа жүйесін қолдану аясының сипаттамасы; фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберіндегі процестерді, сондай-ақ олардың реттілігін, өзара байланысын және өзара тәуелділігін айқындау.

Процесс карталары мен ағын графиктері оларды графикалық түрде сипаттауды жеңілдететін пайдалы құрал бола алады;

фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберіндегі нұсқаулықтың жауапкершілігін сипаттау.

12-параграф. Басшылықтың жауапкершілігі

712. Кәсіпорын басшылығы өнім сапасына және кәсіпорын деңгейіндегі фармацевтикалық сапа жүйесінің тиімділігіне қатысты міндеттемелерді белгілеу және олардың орындалуын қамтамасыз ету үшін жауап береді.

13-параграф. Басшылық

713. Сапа саласындағы мақсаттарға қол жеткізу кезінде жоғары басшылық тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін енгізуді қамтамасыз ету, міндеттерді, жауапкершілік пен өкілеттіктерді айқындау, оларды персоналдың назарына жеткізу, сондай-ақ оларды кәсіпорынның барлық бөлімшелерінің орындауы үшін негізгі жауапкершілікте болады.

Басшылық:

1) фармацевтикалық сапа жүйесін әзірлеуге, енгізуге, мониторингілеуге және қолдауға қатысады;

2) фармацевтикалық сапа жүйесін қолдауды көрсетеді және оны кәсіпорынның барлық деңгейлерінде енгізуге кепілдік береді;

3) сапа проблемалары туралы мәліметтерді тиісті деңгейдегі басшылыққа жеткізу үшін уақтылы және тиімді байланыс құралдары мен ақпаратты тарату рәсімдерінің болуын қамтамасыз етеді;

4) дербес және ұжымдық міндеттерді, жауапкершілік пен өкілеттіктерді, сондай-ақ САПАНЫҢ фармацевтикалық жүйесіне қатысы бар барлық құрылымдық бөлімшелердің өзара байланысын айқындайды. Бұл қатынастар ұйымның барлық деңгейлерінде орнатылып, түсінілетініне кепілдік береді. Фармацевтикалық сапа жүйесіне байланысты белгілі бір міндеттерді жүзеге асыруға өкілеттігі бар, сапаға жауапты тәуелсіз бөлімнің (бөлімшенің) болуы талап етіледі;

5) процестің тиімділігі мен өнім сапасына, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесіне қатысты тексерулер жүргізеді;тұрақты жақсартуды сақтау;

тиісті ресурстарды бөлу.

14-параграф. Сапа саласындағы саясат

714. Басшылық сапа саласындағы саясатты белгілеуі керек, ол сапа бойынша кәсіпорынның жалпы мақсаттары мен бағыттарын сипаттайды.

Сапа саласындағы саясат белгіленген талаптарды орындау мақсаттарын қамтуы, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесін үнемі жақсартуға ықпал етуі тиіс.

Сапа саласындағы саясат кәсіпорынның барлық деңгейлеріндегі қызметкерлерге жеткізіліп, түсіндірілуі керек.

Тұрақты тиімділікті қамтамасыз ету үшін сапа саласындағы саясат мезгіл-мезгіл қайта қаралуы тиіс.

15-параграф. Сапаны жоспарлау

715. Жоғары басшылық сапа саласындағы саясатты енгізу үшін қажетті сапа мақсаттарын анықтауды және персоналдың назарына жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс.

Сапа мақсаттары кәсіпорынның барлық деңгейлерінде сақталуы керек.

Сапа мақсаттары кәсіпорынның стратегиялық жоспарларына сәйкес келуі және сапа саясатымен келісілуі керек.

Басшылық сапа мақсаттарына қол жеткізу үшін тиісті ресурстар мен оқыту мүмкіндігін беруі тиіс.

Осы тараудың 735-тармағына сәйкес сапа мақсаттарына қол жеткізу шарасы болып табылатын тиімділік көрсеткіштерін белгілеу, бақылау, үнемі хабардар ету және орындау қажет.

716. Ресурстарды басқару

Басшылық фармацевтикалық сапа жүйесін енгізу және қолдау және оның тиімділігін үнемі жақсарту үшін жеткілікті ресурстарды (адами, қаржылық, материалдық, үй-жайлар мен жабдықтар) айқындауға және беруге тиіс.

Басшылық өнімнің, процестің немесе өндіріс алаңының ресурстарын тиісінше пайдалануды қамтамасыз етуі тиіс.

717. Ішкі ақпаратпен алмасу

Басшылық кәсіпорын ішінде тиісті ақпарат алмасу тетіктерін орнатуды және енгізуді қамтамасыз етуі керек.

Ақпаратпен алмасу процестері кәсіпорынның барлық деңгейлері арасында тиісті ақпарат ағынын беруді қамтамасыз етуі керек.

Ақпаратпен алмасу процестері өнім сапасына және фармацевтикалық сапа жүйесіне қатысты белгілі бір проблемалар туралы ақпаратты уақтылы беруді қамтамасыз етуі тиіс.

718. Басшылық жүргізетін тексерулер

Жоғары басшылық тексерулер жүргізу арқылы оның тиімділігін және белгіленген талаптарға тұрақты сәйкестігін қамтамасыз ету үшін фармацевтикалық сапа жүйесін басқаруға жауапты болуы тиіс.

Басшылық осы тараудың 3 және 4-бөлімдеріне сәйкес процесс тиімділігі мен өнім сапасын, сондай-ақ фармацевтикалық сапа жүйесін кезеңдік тексеру нәтижелерін бағалауы тиіс.

719. Келісімшарт бойынша жұмыстарды және сатып алынатын материалдарды басқару.

Осы бөлімде сипатталған басшылықтың жауапкершілігін қоса, фармацевтикалық сапа жүйесі келісімшарт бойынша жұмыстарды және сатып алынатын бастапқы шикізат пен материалдардың сапасын бақылауға және тексеруге қолданылады. Дәрілік заттарды өндіруші, сайып келгенде, сатып алынатын бастапқы шикізат пен материалдардың сапасын бақылау келісімшарты бойынша жұмыстарды бақылауды қамтамасыз ету үшін қажетті процестерді жүзеге асыру кепілдігі үшін жауапты болады.

Бұл процестер сапа үшін тәуекелдерді басқарумен біріктірілуі керек және мыналарды қамтуы тиіс:

а) келісімшарт бойынша жұмыстарды орындаушылар мен шикізатты жеткізушілерді бағалауды (мысалы, аудит жүргізу, бастапқы шикізат пен материалдарды бақылау, біліктілікті жүргізу жолымен) жүзеге асыру. Мұндай бағалау келісімшарт бойынша жұмыстарды жүргізгенге дейін немесе бастапқы шикізат пен материалдарды жеткізушілерді олардың жарамдылығы тұрғысынан таңдағанға дейін белгіленген жеткізу тізбегін пайдалана отырып, осындай жұмыстарды орындауға немесе бастапқы шикізат пен материалдарды жеткізуге қойылатын талаптарға сәйкестігіне қатысты жүзеге асырылады;

1) мүдделі тараптар тартылған сапаға байланысты жұмыстарға қатысты жауапкершілік салалары мен ақпарат беру процестерін айқындау. Келісімшарт бойынша жұмыстарға қатысты бұл тапсырыс беруші орындаушы арасындағы жазбаша келісімге енгізілуі тиіс;

2) орындаушының қызметін немесе жеткізушіден бастапқы шикізат пен материалдардың сапасын мониторингтеу және тексеру, сондай-ақ қажетті жақсартуларды айқындау және енгізу;

3) келісілген жеткізу тізбегін қолдана отырып, бекітілген көздерден алынғанына кепілдік беру үшін бастапқы шикізат пен материалдардың мониторингі.

720. Өнімге меншік құқығындағы өзгерістерді басқару

Егер өнімге меншік құқығында өзгеріс болса (мысалы, сатып алу нәтижесінде), басшылық осы процестің күрделілігін ескеріп, төмендегілерге кепілдік беруі керек:

1) процеске тартылған әрбір тарап үшін ағымдағы жауапкершілік айқындалғанға;

2) барлық қажетті ақпарат берілді.

16-параграф. Процестің тиімділігі мен өнім сапасын үнемі жақсарту

721. Бұл бөлімде өнімнің өмірлік циклінің әртүрлі кезеңдеріндегі фармацевтикалық сапа жүйесінің мақсаттары, сондай-ақ осы тараудың 706 тармағында айқындалған осы құжаттың мақсаттарына қол жеткізу үшін осы Стандарттың талаптарын кеңейтетін фармацевтикалық сапа жүйесінің 4 тән элементі сипатталған. Осы бөлімнің ережелері осы Стандарттың талаптарын өзгертпейді.

722. Өнімнің өмірлік циклі кезеңдеріндегі мақсаттар

Төменде өнімнің өмірлік циклінің әр кезеңінің мақсаттары сипатталған.

Фармацевтикалық әзірлеме

Фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі қызметтің мақсаты күтілетін сипаттамаларды тұрақты қамтамасыз ету және пациенттердің, медицина қызметкерлерінің қажеттіліктерін, уәкілетті органдар мен ішкі тұтынушылардың талаптарын қанағаттандыру үшін өнімді және оны өндіру процесін әзірлеу болып табылады. Фармацевтикалық әзірлеу тәсілдері тиісті нормативтік құқықтық актілерде сипатталған

. Осы құжаттың қолданылу аясына кірмейтін зерттеу жұмыстары мен клиникалық зерттеулердің нәтижелері фармацевтикалық әзірлеу үшін бастапқы деректер болып табылады.

723. Технологияларды ауыстыру

Технологияны ауыстырумен байланысты қызметтің мақсаты өнім мен процесс туралы білімді әзірлеушілерден өндірушілерге, сондай-ақ өз мақсатына сәйкес келетін өнімді өндіруге арналған өндіріс алаңдарының ішінде немесе арасында беру болып табылады. Бұл білім өндіріс процесінің негізін, бақылау стратегиясын, валидация процесіне көзқарасты және үздіксіз жетілдіруді құрайды.

724. Өнеркәсіптік өндіріс

Өнеркәсіптік өндірістің мақсаттары-өз мақсатына сәйкес келетін өнімді өндіру, бақыланатын жағдайды белгілеу және қолдау және үнемі жақсартуға ықпал ету. Фармацевтикалық сапа жүйесі өнімнің қажетті сапасын үнемі қолдауды, процестің қажетті тиімділігіне қол жеткізуді, бақылаудың әртүрлі құралдарының сәйкестігін, жақсарту мүмкіндіктерін анықтау мен бағалауды, сондай-ақ білім көлемін үнемі арттыруды қамтамасыз етуі керек.

725. Өнім өндірісін тоқтату

Өндірісті тоқтату жөніндегі іс-шаралардың мақсаты өнімнің өмірлік циклінің соңғы кезеңін тиімді басқару болып табылады. Өнім өндіруді тоқтату жөніндегі іс-шараларды басқару үшін алдын ала белгіленген тәсілдер пайдаланылуы тиіс: құжаттама мен үлгілерді сақтау, өнімді тұрақты бағалау (мысалы, наразылықтармен жұмыс және тұрақтылықты сынау), белгіленген талаптарға сәйкес есептер жасау.

726. Фармацевтикалық сапа жүйесінің элементтері

Төменде сипатталған элементтер осы Стандарттың басқа бөлімдеріне және осы Стандарттың қосымшасына ішінара кіреді. Мұндай модель өнімнің өмірлік цикліне негізделген сапаға көзқарасты қолдануға жәрдемдесу мақсатында осы элементтерді жетілдіруге арналған. Бұл келесі төрт элемент:

процесс тиімділігі мен өнім сапасын мониторингтеу жүйесі;

түзету және ескерту әрекеттері жүйесі (CAPA);

өзгерістерді басқару жүйесі;

басшылық тарапынан процестің тиімділігі мен өнім сапасын тексеру.

Бұл элементтер олардың арасындағы айырмашылықтарды және әр кезеңнің әртүрлі мақсаттарын ескере отырып, өнімнің өмірлік циклінің әр кезеңіне сәйкес және пропорционалды түрде қолданылуы тиіс. Өнімнің өмірлік циклінің әр кезеңінде кәсіпорындар өнім сапасын жақсартудың инновациялық тәсілдерін енгізу перспективаларын бағалауы керек.

Әр элементтің сипаттамасы әр элементті өнімнің өмірлік циклінің белгілі бір кезеңіне қолдану мысалдары бар кестемен аяқталады.

17-параграф. Процесс тиімділігі мен өнім сапасын мониторингтеу жүйесі

727. Дәрілік заттарды өндірушілер процестің тиімділігі мен өнім сапасының мониторингі жүйесін жоспарлауы және қолдануы, сондай-ақ бақыланатын жай-күйді қолдауды қамтамасыз етуі тиіс. Мониторинг жүйесінің тиімділігі қажетті сападағы өнім өндіру үшін процестер мен бақылау құралдарының тұрақты өнімділігін қамтамасыз етуді және үнемі жақсарту үшін салаларды анықтауды көздейді.

Процесс тиімділігі мен өнім сапасын мониторингтеу жүйесі:

1) бақылау стратегиясын құру үшін сапа үшін тәуекелдерді басқаруды қолдануы тиіс. Мұндай стратегия белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, бастапқы шикізатқа және дәрілік препараттардың компоненттеріне, үй-жайлар мен жабдықтарды пайдалану шарттарына, өндіріс процесіндегі бақылауға, дайын өнімнің спецификацияларына жататын параметрлер мен сипаттамаларды, сондай-ақ мониторинг пен бақылау жүргізудің байланысты әдістері мен жиілігін қамтуы мүмкін. Бақылау стратегиясы уақтылы кері (тікелей) байланысқа және тиісті түзету және алдын алу іс-қимылдарына ықпал етуі тиіс;

2) бақылау стратегиясында анықталған қасиеттер параметрлерін өлшеу және талдау үшін құралдарды қамтамасыз ету (мысалы, деректерді басқару және статистикалық құралдар);

3) бақыланатын күйдегі тұрақты жұмысты растау үшін бақылау стратегиясында анықталған параметрлер мен сипаттамаларды талдау;

4) өзгергіштікті азайтуға немесе бақылауға бағытталған үнемі жақсарту мақсатында процестің тиімділігі мен өнімнің сапасына әсер ететін ауытқу көздерін анықтау;

5) ішкі және сыртқы көздерден кері байланыс түрінде алынған өнімнің сапасы туралы ақпаратты қамтуы керек, мысалы, шағымдар, өнімдерден бас тарту, сәйкессіздіктер, өнімді кері қайтару, ауытқулар, аудиторлық тексерулер және уәкілетті органдардың инспекциялары және олардың қорытындылары;

6) процесті түсінуді жақсарту үшін біліммен қамтамасыз ету, жобалық параметрлердің кеңістігін кеңейту (егер олар белгіленсе) процесті валидациялауға инновациялық тәсілдерді қолдануға мүмкіндік беру.

1-кесте

Өнімнің өмірлік циклі бойына өнімнің сапасы мен процесс тиімділігі мониторингі жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны ауыстыру	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнімнің өндірісін тоқтату
Процесс және өнім туралы білім және дәрілік препаратты әзірлеу процесінде алынған олардың мониторинг нәтижелерін өндіріс	Масштабтау жұмыстарын жүргізу кезіндегі мониторинг процестің тиімділігін алдын-ала бағалауды және өндіріске сәтті енгізуді қамтамасыз ете алады. Технологияны ауыстыру және	Процестің тиімділігі мен өнім сапасын бақылаудың нақты анықталған жүйесі бақыланатын жағдайда тиімділікті қамтамасыз	Өндіріс тоқтатылған кезде мониторинг (мысалы, тұрақтылыққа зерттеу жүргізу) барлық сынақтар (сынақтар) аяқталғанға дейін жалғасуы тиіс.

кезеңінде бақылау стратегиясын белгілеу үшін қолдануға болады.	масштабтау кезінде алынған білім бақылау стратегиясын одан әрі дамыту үшін пайдалы болуы мүмкін.	ету үшін және жақсартуды қажет ететін салаларды анықтау үшін қолданылады.	Белгіленген талаптарға сәйкес сынақтарды айналымдағы дәрілік препараттарда жүргізуді жалғастырады.

18-параграф. Түзету және ескерту әрекеттері жүйесі

728. Дәрілік заттарды өндірушінің шағымдарды, өнімнен бас тартуды, сәйкессіздіктерді, пікірлерді, ауытқуларды, аудиторлық қорытындыларды және уәкілетті органдардың инспекцияларын, сондай-ақ процестің тиімділігі мен өнім сапасына мониторинг жүргізу кезінде анықталған үрдістерді тексеру нәтижесі болып табылатын түзету және алдын алу іс-қимылдарының жүйесі болуы тиіс. Тексеру процесінде негізгі себепті анықтау үшін құрылымдық тәсіл қолданылуы керек. Тексеру күші, ресімделуінің және құжаттамасының деңгейі стандарттың осы бөлігіне тең тарауға сәйкес тәуекелдер деңгейіне сәйкес болуы тиіс. Түзету және алдын алу іс-қимылдарының әдіснамасының нәтижесі өнім мен процесті жақсарту, сондай-ақ өнім мен процесті түсінуді жақсарту болуы керек.

2-кесте

Өнімнің өмірлік циклі бойына түзету және ескерту іс-әрекеттер жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны ауыстыру	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнімнің өндірісін тоқтату
Өнімнің немесе процестің өзгергіштігі зерттеледі. CAPA әдістемесі түзету және ескерту әрекеттері итеративті схема мен даму процесіне енгізілген кезде пайдалы болуы мүмкін	CAPA тиімді кері байланыс жүйесі, тікелей байланыс және тұрақты жақсарту ретінде пайдаланылуы мүмкін	CAPA жүйесін пайдалану керек, бұл ретте қабылданған әрекеттердің тиімділігі бағалануы тиіс	CAPA жүйесі өндірісті тоқтатқаннан кейін қолданыла беруі тиіс. Айналымда қалатын өнімге, сондай-ақ әсер етуі мүмкін басқа өнімге әсері ескерілуі тиіс

19-параграф. Өзгерістерді басқару жүйесі

729. Инновациялар, үнемі жақсарту, процестің тиімділігі мен өнімнің сапасын бақылау нәтижелері және CAPA жүйесі (түзету және ескерту әрекеттері, corrective action and preventive action, CAPA түзету және әрекеттер) өзгерістерге әкеледі. Осы өзгерістерді дұрыс бағалау, бекіту және енгізу үшін кәсіпорында өзгерістерді басқарудың тиімді жүйесі болуы керек.

730. Жалпы жағдайда, егер берілген құжаттарға өзгерістер белгіленген нормаларға сәйкес талап етілуі мүмкін болса, уәкілетті органға құжаттарды бастапқы бергенге дейін және осындай тапсырудан кейін өзгерістерді басқару процестерінің формальды жағын сақтауда айырмашылықтар бар.

731. Өзгерістерді басқару жүйесі тұрақты, уақтылы және тиімді жақсартуды қамтамасыз етеді. Ол өзгеріс күтпеген салдарға әкелмейтініне сенімділіктің жоғары дәрежесін қамтамасыз етуі керек.

732. Өнімнің өмірлік циклінің кезеңдеріне байланысты өзгерістерді басқару жүйесі мыналарды қамтиды:

1) ұсынылатын өзгерістерді бағалау үшін пайдаланылуы тиіс сапа үшін тәуекелдерді басқару. Бағалау кезінде қабылданатын іс-әрекеттер мен формальдылықтарды сақтау тәуекелдер деңгейіне сәйкес келуі тиіс;

2) жобалау параметрлерінің кеңістігін (егер олар белгіленсе) және (немесе) өнім мен процестерді ағымдағы түсінуді қоса, тіркеу дерекнамасына қатысты ұсынылатын өзгерістерді бағалау. Бағалау белгіленген нормаларға сәйкес тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу талап етілетіндігін анықтау үшін жүргізілуі тиіс. Жобалық параметрлер ішіндегі жұмыс нормативтік талаптар тұрғысынан өзгеріс болып саналмайды. Алайда, фармацевтикалық сапа жүйесі тұрғысынан барлық өзгерістерді кәсіпорындағы өзгерістерді басқару жүйесінің көмегімен бағалау керек;

тиісті салада (мысалы, фармацевтикалық әзірлеу, өндіріс, сапа, медицина, уәкілетті органдармен өзара іс-қимыл саласында) қажетті тәжірибесі мен білімі бар сарапшылар тобы ұсынған өзгерістерді бағалау. Өзгерістердің техникалық тұрғыдан негізделетініне кепілдік берілуі керек. Ұсынылған өзгеріс үшін болашақ бағалау өлшемшарттарын белгілеу керек;

өзгерістердің мақсатына қол жеткізілгенін және бұл өнімнің сапасына теріс әсер етпегенін растау үшін оларды енгізгеннен кейін жүргізілген өзгерістерді бағалау.

3-кесте

Өнімнің өмірлік циклі бойына өзгерістерді басқару жүйесін қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны ауыстыру	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнімнің өндірісін тоқтату
Өзгеріс әзірлеу процесінің ажырамас бөлігі болып табылады және құжатпен ресімделуі тиіс. Өзгерістерді басқару процесінің формальділік дәрежесі фармацевтикалық әзірлеу сатысына сәйкес келуі тиіс	Өзгерістерді басқару жүйесі технологияны ауыстыру кезінде процеске енгізілген түзетулерді басқаруды және құжаттауды қамтамасыз етеді.	Өнеркәсіптік өндіріс кезінде өзгерістерді басқарудың ресми жүйесі енгізілуі керек. Сапа бөлімі жүзеге асыратын бақылау тәуекелдерді талдау бойынша ғылыми білім мен білімге негізделген тиісті бағалауды қамтамасыз етеді	Өндірісті тоқтатқаннан кейін кез-келген өзгерістер өзгерістерді басқарудың тиісті жүйесі арқылы өтеді

20-параграф. Процесс тиімділігі мен өнім сапасын басшылықтың тексеруі

733. Басшылық жүргізетін тексеру өнімнің өмірлік циклі бойында процестің тиімділігі мен өнім сапасын басқаруға кепілдік береді. Кәсіпорын құрылымының мөлшері мен күрделілігіне байланысты басшылық тарапынан тексеру басқарудың әртүрлі деңгейлеріндегі бірқатар тексерулерден тұрады. Ол уақтылы және тиімді ақпарат алмасуды, сондай-ақ оларды бағалау үшін сапамен байланысты тиісті

проблемалар туралы ақпаратты жоғары басшылықтың назарына жеткізу тетіктерін қамтиды.

734. Басшылық жүргізетін тексерулер жүйесі мыналарды қамтиды:

1) уәкілетті органдар инспекцияларының нәтижелері және олардың қорытындылары, аудиторлық және басқа да бағалаулар, уәкілетті органдар алдындағы міндеттемелер; ;

2) өнім сапасына мерзімді шолулар, оның ішінде:

3) наразылықтарды тергеу және өнімнің пікірлерін талдау арқылы тұтынушылардың қанағаттану дәрежесін бағалау;

4) процесс тиімділігі мен өнім сапасы мониторингінің нәтижелері бойынша қорытындылар;

5) процесс пен өнім өзгерістерінің тиімділігі (түзету және алдын алу іс-әрекеттерінің нәтижесі болып табылатын өзгерістерді қоса алғанда));

6) басшылық жүргізетін тексерулерден кейінгі кез келген кейінгі іс-шаралар. Басшылық жүргізетін тексерулер жүйесі тиісті іс-шараларды анықтайды, мысалы:

7) өндіріс және өнім процесін жақсарту;

8) ресурстармен қамтамасыз ету, оқытуды ұйымдастыру және (немесе) ресурстарды қайта бөлу;

9) білім алу және тарату.

4-кесте

Өнімнің тіршілік циклі бойына процесс тиімділігі мен өнім сапасының басшылығы тарапынан тексеруді қолдану

Фармацевтикалық әзірлеу	Технологияны тасымалдау	Өнеркәсіптік өндіріс	Өнімді өндіруді тоқтату
Басшылық тарапынан жүргізілген тексеруге негізделген тәсілдер өнімді әзірлеу және технологиялық процесс сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қолданылады.	Басшылық тарапынан жүргізілген тексеруге негізделген тәсілдер өнеркәсіптік масштабта әзірленген өнімнің өндіріс мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қолданылады	Басшылық тарапынан жүргізілетін тексеру жоғарыда көрсетілгендей, құрылымдық жүйе болып табылады және тұрақты жақсартуға ықпал етеді.	Басшылық тарапынан жүргізілетін тексеру сапасына қатысты өнім тұрақтылығы мен шағымдарды тексеру сияқты элементтерді қамтиды.

Фармацевтикалық сапа жүйесін басқару және тұрақты жақсарту үшін бұл бөлімде фармацевтикалық сапа жүйесін басқару және тұрақты жақсарту үшін жүргізуі қажет іс-шаралар сипатталған.

21-параграф. Басшылық тарапынан фармацевтикалық сапа жүйесін тексеру

735. Басшылық формализацияланған процестерді фармацевтикалық сапа жүйесін мерзімді тексеру үшін қолданады. Мұндай тексерулер мыналарды қамтиды:

1) фармацевтикалық сапа жүйесіне байланысты мақсаттарға қол жеткізуге арналған шаралар жүйесі;

2) фармацевтикалық сапа жүйесі шеңберінде мынадай процестердің тиімділігін тексеру үшін пайдаланылуы мүмкін тиімділік көрсеткіштерін бағалауды қамтиды:

3) шағымдар, ауытқулар, CAPA және өзгерістерді басқару процестері;

4) келісімшарт бойынша жұмыстарға қатысты кері байланыс;

5) тәуекелдерді бағалауды, үрдістерді талдауды және аудиттерді қоса алғанда, өзін-өзі бағалау процестері;

6) сыртқы бағалау, оның ішінде уәкілетті органдардың инспекциялары және олардың қорытындылары, сондай-ақ тұтынушылардың аудиттері кіреді.

736. Фармацевтикалық сапа жүйесіне әсер ететін ішкі және сыртқы факторлар мониторингі

Басшылық тексеретін факторлар:

1) фармацевтикалық сапа жүйесіне әсер ететін сапаға қатысты жаңа нормативтік талаптар, нұсқаулар және жарияланымдар;

2) фармацевтикалық сапа жүйесін жақсартуға ықпалды инновациялар;

3) қызмет шарттарының және мақсаттарының өзгерістері;

4) өнімге меншік құқығындағы өзгерістер.

737. Басшылық тарапынан тексерулердің және мониторинг нәтижесі

Басшылық тарапынан фармацевтикалық сапа жүйесіне тексерулердің қорытындылары және ішкі және сыртқы факторлар мониторингіне мыналар жатады:

1) фармацевтикалық сапа жүйесінің және оған байланысты үдерістердің жақсаруы;

2) ресурстардың бөлінуі немесе қайта бөлінуі және/немесе қызметкерлерді оқыту;

3) сапа саласындағы саясатты және сапа мақсатын қайта қарау;

4) басшылық тарапынан тексерулердің және алдын ала қолданылған шаралардың нәтижелерін құжаттап рәсімдеу, тиісті нәтижелер туралы жоғары басшылықты ақпараттандыруды қоса, сондай-ақ олар туралы мезгілінде және тиімді ақпарат алмасу.

22-параграф. Терминдер мен анықтамалар

737. ICH және ISO терминдері осы құжатта қажет болған жағдайда қолданылады. Егер осы тараудың контекстінде "талап", "талаптар" немесе "қажет" деген сөздер ISO анықтамасында пайда болса, онда олар нормативтік талаптарды міндетті түрде көрсетпейді. Егер ICH немесе ISO анықтамаларын қолдану мүмкін болмаса, оларды осы тарауда қолдану үшін тұжырымдамалар жасалды.

Осы тараудың мақсаттары үшін мыналарды білдіретін ұғымдар пайдаланылады:

1) "процесс мүмкіндігі" (capability of a process) – процестің осы өнімге қойылатын талаптарға сәйкес келетін өнімді жасау қабілеті. Процестің мүмкіндігі туралы түсінік статистикалық терминдердің көмегімен де анықталады;

2) "жоғары басшылық" (senior management) – кәсіпорынның қызметіне немесе оның жеке алаңына бақылауды жоғары деңгейде басқаратын және жүзеге асыратын,

сондай-ақ кәсіпорынның немесе оның жеке алаңының ресурстарын іске қосу үшін өкілеттіктері бар және жауапты болатын тұлға (тұлғалар);

3) "басқа ұйымға орындау үшін берілетін қызмет (аутсорсинг)" " (out sourced activities) – Мердігер Тапсырыс берушімен жазбаша шарт бойынша жүзеге асыратын қызмет;

4) "инновация" (innovation) - жаңа технологияларды немесе әдіснамаларды енгізу;

5) "сапа" (quality) - өнімнің, жүйенің немесе процестің ажырамас қасиеттерінің жиынтығы талаптарға сәйкес келетін дәреже;

6) "бақыланатын жай – күй" (state of control) - бақылау іс-шараларының кешені процестің тұрақты тиімділігі мен өнім сапасын қамтамасыз ететін шарт;

7) " түзетуші әрекет" (corrective action) – анықталған сәйкессіздіктің немесе басқа да жағымсыз жағдайдың себептерін жоюға бағытталған әрекет. Түзету әрекеті оқиғаның қайталануын болдырмау үшін жүзеге асырылады;

8) "кері байланыс" (feed-back) – процесті немесе жүйені олардың нақты алынған нәтижелеріне немесе тиімділігіне қарай түрлендіру немесе бақылау. Кері байланысты технологиялық бақылау Стратегиясында және концептуалды түрде – сапаны басқаруда қолдануға болады;

9) "сапаны жоспарлау" (quality planning) - сапа мақсаттарын белгілеуге және осы мақсаттарға қол жеткізу үшін қажетті операциялық процестер мен тиісті ресурстарды айқындауға бағытталған сапаны басқарудың бір бөлігі;

10) "тиімділік көрсеткіштері" (performance indicators) – ұйымның, процестің және жүйенің тиімділігін көрсететін сапа мақсаттарын сандық білдіру үшін пайдаланылатын өлшенетін мәндер. Кейбір аймақтарда "тиімділік метрикасы" термині қолданылады;

11) "сапа саласындағы саясат" (quality policy) - жоғары басшылық ресми тұжырымдайтын сапаға қатысты ұйым қызметінің жалпы мақсаттары мен бағыты;

12) "тұрақты жақсарту" (continual improvement) – талаптарға сәйкес болу қабілетін арттыруға бағытталған тұрақты қызмет;

13) "ескерту әрекеті" (preventive action) – ықтимал сәйкессіздіктердің немесе басқа да жағымсыз жағдайлардың себептерін жоюға бағытталған әрекет. Ескерту әрекеті оқиғаның алдын алу үшін жүзеге асырылады;

14) "Жобалау параметрлерінің кеңістігі" (design space) - әртүрлі бастапқы айнымалылардың (мысалы, материалдар қасиеттерінің), сондай-ақ сапаны қамтамасыз ету дәлелденген процесс параметрлерінің көпөлшемді комбинациясы және өзара әрекеттесуі;

15) "тікелей байланыс" (feed-forward) – процесті олардың болжанатын нәтижелеріне немесе тиімділігіне қарай түрлендіру немесе бақылау. Тікелей байланысты технологиялық бақылау Стратегиясында және концептуалды түрде – сапаны басқаруда қолдануға болады;

16) "өнімді өткізу" (product realisation) – пациенттердің, медицина қызметкерлерінің , уәкілетті органдардың (белгіленген талаптарға сәйкестікті қоса алғанда), сондай-ақ ішкі тұтынушылардың қажеттіліктеріне сәйкес келетін сапа көрсеткіштері бар өнім өндіруге қол жеткізу;

17) "сапа жөніндегі Нұсқаулық" (quality manual) – ұйымда қолданылатын сапаны басқару жүйесін қамтитын құжат;

18) "жақсарту құралы" (enabler) – мақсатқа жету үшін құралдарды қамтамасыз ететін құрал немесе процесс;

19) "бақылау стратегиясы" (control strategy) – осы өнім мен процесті түсінуге негізделген және процестің тиімділігі мен өнім сапасын қамтамасыз ететін бақылау жөніндегі жоспарланған іс-шаралар кешені. Бақылау Стратегиясы белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, дәрілік препараттардың бастапқы шикізаты мен компоненттеріне, Үй-жайлар мен жабдықтарды пайдалану жағдайларына, өндіріс процесіндегі бақылауға, дайын өнімге арналған ерекшеліктерге жататын параметрлер мен сипаттамаларды бақылауды, сондай-ақ мониторинг пен бақылау жүргізудің байланысты әдістері мен жиілігін қамтиды;

20) "білімді басқару" (knowledge management) – өнім, өндірістік процестер мен компоненттер туралы ақпаратты жинауға, талдауға, жинақтауға және таратуға жүйелі көзқарас;

21) "өзгерістерді басқару" (change management) – өзгерістерді ұсынуға, бағалауға, бекітуге, енгізуге және тексеруге жүйелі көзқарас;

22) "сапа үшін қатерлерді басқару" (quality risk management) - өнімнің өмірлік циклі бойында дәрілік препараттардың сапасы үшін қатерлерді жалпы бағалау, бақылау, ақпарат беру және шолу үшін жүйелі процесс;

23) "фармацевтикалық сапа жүйесі" (СҚҚ) (pharmaceutical quality system, PQS) – фармацевтикалық компанияны сапаға қатысты бағыттауға және бақылауға арналған басқару жүйесі;

24) "сапа мақсаттары" (quality objectives) – өлшенетін қызметке сапа және стратегия саласындағы саясатты түрлендіру құралдары.

№3 Толықтыру
Тиісті өндірістік практика
стандарты

Ғылыми және қадағалау тәсілдерінің қауіптерді талдауғанегізделген әлеуетті жақсарту мүмкіндіктері

Әрекеттер жоспары	Әлеуетті мүмкіндігі
1. Осы Стандарттың талаптарына сәйкес келу	Сәйкестігі - міндетті
2. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін көрсету. (мысалы, осы құжат және ереженің II тарау III тармақшасында "Сапа үшін тәуекелдерді басқару)	Уәкілетті органдар инспекциялау жүргізген кезде қауіптерді талдауға негізделген тәсілдерді пайдалануды арттыру мүмкіндігі.

3. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, өнім мен процесті түсіндіруді көрсету (мысалы, осы Ереженің "сапа үшін тәуекелдерді басқару" құжаты және " фармацевтикалық әзірлеу" (ICH Q8).	фармацевтикалық сапаға ғылыми-негізделген баға беруге көмек көрсету; валидация процесіне инновациялық тәсілдерді қолдану мүмкіндігін қамтамасыз ету; нақты уақытта шығаруға рұқсат беру механизмдерін енгізу мүмкіндігі.
4. Сапа үшін қауіптерді басқару принциптерін тиімді пайдалануды қоса, тиімді фармацевтикалық сапа жүйесін және түсіндіруді көрсету. (мысалы, осы құжат, "фармацевтикалық әзірлеу" құжаты (ICH Q8) және осы Ереженің II тарауының III бөлімі)	уәкілетті органдар инспекциялау жүргізген кезде қауіптерді талдауға негізделген тәсілдерді пайдалануды арттыру; фармацевтикалық сапаға ғылыми-негізделген баға беруге көмек көрсету; инновациядан және тұрақты жақсартудан ең көп пайда түсіру үшін тіркеуден кейін енгізілген дәрілік препараттар, қауіптерін талдауға негізделген және ғылыми-негізделген өзгерістер процесін оңтайландыру; валидация процесіне инновациялық тәсілдерді қолдану мүмкіндігін қамтамасыз ету; нақты уақытта шығаруға рұқсат беру механизмдерін енгізу мүмкіндігі.

Осы құжат уәкілетті органдар (ұйымдар) қолдануы болуы мүмкін тәсілдерді жақсартудың әлеуетті мүмкіндіктерін көрсетеді. Нақты қадағалау процесі заңмен анықталады

№4 Толықтыру
Тиісті өндірістік практика
стандарты

СҰЛБА Сапаның фармацевтикалық жүйесі моделінің схемасы

738. Ұсынылған сызбада фармацевтикалық сапа жүйесі (бұдан әрі - ФСЖ) моделінің негізгі ерекшеліктері көрсетілген. Фармацевтикалық сапа жүйесі сызбаның жоғарғы жағында көрсетілгендей, фармацевтикалық әзірлеуді, технологияны тасымалдауды, өнеркәсіптік өндіріс және өндірісті тоқтатуды қоса, өнімнің бүкіл өмірлік циклін қамтиды. Фармацевтикалық сапа жүйесі сызбада көрсетілгендей, осы Стандарттың талаптарын кеңейтеді. Сызба, сондай-ақ осы Стандарттың талаптары клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өндіруге қолданылады.

Келесі көлденең блок өнімнің тіршілік циклінің барлық сатыларына қатысты басшылықтың жауапкершілік маңыздылығын суреттейді. Одан кейінгі көлденең блокта фармацевтикалық сапа жүйесі элементтерінің тізбесі келтірілген, олар ФСЖ моделі үшін тіректік болып табылады. Бұл элементтер өмірлік циклдің әр сатысына тиісінше және пропорционал қолданылады, тұрақты жақсарту үшін салаларды анықтау мүмкіндігін сезінеді.

Сызбаның төменгі бөлігінің көлденең блогы жинағында жақсарту құралдары көрсетілген: өмірлік циклдің барлық сатыларында қолданылатын сапа үшін білімді басқару және қауіптерді басқару. Бұл жақсарту құралдары тағайындалуы бойынша сәйкес келетін өнімді өндіруге, бақыланатын жағдайды белгілеуге және ұстап тұруға қатысты фармацевтикалық сапа жүйесінің мақсаттарына жетуде көмектеседі және тұрақты жақсартуға ықпал етеді.

14-тарау. Сериялар сертификациясының халықаралық үйлестірілген талаптары Негізгі талаптар

739. Тиісті өндіріс талаптары сақталатын дәрілік заттардың, оның ішінде елдер арасында қозғалыста жүретін әрбір сериясына, дәрілік заттардың өндірушісі беретін серия сертификаты ілесе жүруі керек.

Дәрілік заттардың сапасы тіркеу дерекнамасының барлық талаптарына сәйкестігіне кепілдік болуы үшін сертификат оның құрамындағы барлық әрекет етуші заттарына және басқа да тиісті ингредиенттеріне толық сапалық және сандық талдау жүргізілгеннен кейін беріледі. Серия сертификаты серияның спецификацияға сәйкестігін және тіркеу дерекнамасына сәйкес өндірілгенін растайды. Сертификатта дәрілік заттарға толық спецификация, аналитикалық әдістерге сілтемелер, аналитикалық сынақтардан алынған нәтижелер беріледі, сондай-ақ өндіріс, қаптамасы және серия сапасына бақылау бойынша жазбаларының тексерілгендігінің растамасы және олардың осы Қағида талаптарына сәйкестігі туралы қорытындысы болады. Серия сертификатына серияның сатуға шығарылуына немесе жөнелтуге жеткізуге (экспорт) жарамдылығы туралы растамаға жауапты тұлға қол қояды.

Дәрілік заттарды сатушы ұйым өндірушіден берілетін сертификатты алады және сақтайды. Сұраным бойынша бұл сертификатты өкілетті орган қызметкерлері алуына

болады. Егер бұған тиісті нормативтік құқықтық актілермен рұқсат етілсе, серияға сәйкестігі туралы өндірушінің сертификаты қайта бақылау жүргізбеу үшін маңызды.

Бұндай сертификат қажет болғанда аралық өнім сияқты, оралмаған немесе ішінара қапталған өнімдер, дайын дәрілік препарат емес өнімдер үшін беріледі.

Сертификат сондай-ақ белсенді фармацевтикалық субстанцияларға және клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын зерттеулердегі дәрілік препараттарға беріледі.

Дәрілік заттар сериясының сертификат мазмұны

Өндіруші бланкісі

өнімнің атауы;

импорттаушы ел;

тіркеу куәлігінің нөмірі немесе клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсаттың нөмірі;

дозалануы немесе белсенділігі;

дәрілік түрі;

қаптаманың өлшемі және типі;

серия нөмірі;

өндірілген күні;

жарамдылық мерзімінің аяқталған күні;

барлық өндірістік алаңдардың және сапа бақылауын жүргізетін орындардың атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі;

барлық алаңдар үшін осы Қағидалар талаптарына сәйкестік сертификаты;

талдаулар нәтижесі;

түсініктемелер;

сертификация туралы арыз;

сериянының шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның аты-жөні және қызметі (лауазымы);

сериянының шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның қол қоюы;

қол қойған күні.

1-параграф. Түсініктемелер және терминдер тізбесі

740. Өнімнің атауы.

Патенттелген атауы, саудалық атауы немесе импорттаушы елде берілген атауы (қайсысы ыңғайлы болуына қарай). Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында – клиникалық зерттеулерге берілген арыздағы код нөмірі

741. Импорттаушы ел.

Тіркеу куәлігінің нөмірі немесе клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсаттың нөмірі. Дәрілік заттың импорттаушы елдегі тіркеу куәлігінің нөмірі. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында – клиникалық зерттеулер жүргізуге берілген – рұқсаттың нөмірі немесе зерттеулерге сілтеме (болған жағдайда).

Дозалануы/ белсенділігі.

Барлық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың (компоненттер) дәрілік түр бірлігіндегі атауы және мөлшері. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайында, плацебоны қоса, бұндай ақпаратты беру тәсілі "жасырын" зерттеудің кодын ашуға ықпал етпейді.

742. Дәрілік түрі

Дәрілік түрі көрсетіледі мысалы, таблеткалар, капсулалар, жақпамайлар.

743. Қаптаманың өлшемі және типі.

Контейнер сыйымдылығы және оның типтері көрсетіледі (мысалы, ампулалар, құтылар, блистерлер және с.с.).

744. Серия нөмірі

Немесе өнімге қатысты партия нөмірі. Серияны сәйкестендіретін цифр, әріп немесе символдардың ерекше біріктірілімі, ол бойынша өндірістің және серияның көтерме саудасының тарихын қадағалауға болады.

745. Өндірілген күні

Импорттаушы елдің ұлттық (аймақтық) талаптарына сәйкес.

746. Жарамдылық мерзімінің аяқталған күні

Контейнерде немесе заттаңбасындағы күн - өнімді сол уақытта талап етілген жағдайларда сақтаса, жарамдылықтың барлық мерзімі бойына қолданыста болатын импорттаушы елде бекітілген спецификацияға сәйкес келеді деп күтілетін уақытын анықтау үшін берілген; бұл күннен кейін өнім қолданылмайды.

747. Барлық өндірістік алаңдардың және сапа бақылауын жүргізетін орындардың атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі Осы өндіріске байланысты қаптамасы (таңбалануы) және атауы, мекенжайы және лицензия нөмірі көрсетілген серия сапасының бақылауын қоса, барлық өндірістік алаңдар көрсетіледі. Атауы және мекенжайы лицензиясындағы өндіріс үшін көрсетілімге сәйкес.

748. Барлық өндірістік алаң үшін осы Қағиданың талаптарына сәйкестік сертификаты, сертификаттар нөмірі.

749. Талдаулар нәтижелері

Бекітілген спецификациялар, барлық алынған нәтижелер және қолданылған әдістерге сілтемелер (бөлек қол қойылған және күні белгіленген талдау сертификатына сілтеме жасауға болады, ол қосымша берілуі тиіс).

750. Пікірлер

Серия сәйкестігін растайтын (мысалы, арнайы сақтаудың және тасымалдаудың шарттары), импорттаушы және (немесе) инспектор үшін пайдалы болуы мүмкін қандай да бір қосымша ақпараттар.

751. Сертификация туралы өтініш

Өтініш қаптаманы (таңбалауды) және сапаны бақылауды қоса алғанда, өндірісті қамтиды. Келесі мәтінді қолданыңыз: мен жоғарыда келтірілген ақпараттың сенімді және дәл екенін растаймын. Өнімнің бұл сериясы жоғарыда көрсетілген өндірістік

алаңда (алаңдарда) тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына және дәрілік заттардың сапасын бақылау талаптарына толық сәйкестікте, сондай-ақ импорттаушы елдің тіркеу дерекнамасындағы немесе клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар жағдайындағы дәрілік препаратқа арналған ерекшеліктер дерекнамасындағы ерекшеліктерге сәйкес өндірілді (қаптаманы (таңбалауды) және сапаны бақылауды қоса алғанда).

Өндіріс, буып-түю және талдау бойынша жазбалар тексерілді және олардың тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкестігі анықталды.

752. Серияның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның аты – жөні және лауазымы (атағы)

алаңның атауы мен мекенжайы қоса беріледі.

753. Серияның шығарылуына рұқсат еткен тұлғаның қол қоюы.

754. Қол қойған күні

Серияны шығаруға рұқсат берген тұлғаның сертификатқа қол қойған күні көрсетіледі. Дәрілік зат сериясының сертификатында қолданылатын балама терминдер сөздігі. Бұл сөздік толық емес.

Сертификатта пайдаланылған баламалы терминдер сөздігі

Әрекет етуші заттар = белсенді фармацевтикалық субстанция (компоненттер) (active substances = active pharmaceutical ingredients/constituents).

Серия = партия (batch = lot).

Дәрілік түр (dosage form = pharmaceutical form).

Өндіруші (manufacturer = fabricator).

Өндіруші (manufacturing/manufacture = fabrication).

Өндіріске лицензия (manufacturing authorisation = establishment license).

Дәрілік зат (medicinal product = pharmaceutical product = drug product).

Сапа бақылауы = сынақ (quality control = testing).

Бұл сөздік шектеулі емес.

№ 1 Қосымша
Тиісті өндірістік практика
стандарты

Стерильді дәрілік заттар өндірісіне қойылатын талаптар

Қағидаты

Стерильді дәрілік заттарды өндіруге микроорганизмдермен, бөлшектермен және пирогендермен контаминация қаупін барынша азайту үшін ерекше талаптар қойылады. Сонымен қатар, көп нәрсе өндірістік персоналдың біліктілігіне, оны оқытуға және жұмысқа деген көзқарасына байланысты. Сапаны қамтамасыз ету ерекше маңызды. Стерильді препараттарды өндіру кезінде мұқият әзірленген және валидацияланған

өндіріс әдістері мен процедураларын қатаң сақтау қажет. Дайын өнімді өндірудің немесе бақылаудың ешқандай соңғы кезеңі стерильділікті немесе өнім сапасының басқа көрсеткіштерін қамтамасыз етудің жалғыз құралы ретінде қарастырылмайды.

Жақсы өндірістік практика стандарты микроорганизмдер бөлшектері бойынша ауаның, беттердің және т.б. тазалығын анықтаудың егжей-тегжейлі әдістерін белгілемейді. Қосымша ақпаратты басқа нормативтік және техникалық құжаттардан алуға болады.

Жалпы талаптар

1. Стерильді өнімді персонал кіретін және (немесе) жабдықтардың, бастапқы шикізат пен материалдардың түсуі әуе шлюздері арқылы жүзеге асырылуы тиіс таза аймақтарда жүргізу қажет.

2. Таза үй -жайларда (аймақтарда) тазалықтың тиісті стандартына жауап беретін тазалық деңгейі ұсталуы тиіс, оларда тиісті тиімділіктің сүзгілері арқылы өткен ауаны беру қажет.

Компоненттерді дайындау, өнімді дайындау және толтыру жөніндегі әртүрлі операцияларды таза аймақтың (үй-жайдың) ішіндегі жекелеген аймақтарда (үй-жайларда) жүзеге асыру керек. Технологиялық операциялар 2 санатқа бөлінеді:

а) өнімді мәрелік стерильдеу кезінде (бастапқы орамда);

б) бірнеше немесе барлық сатылардағы операциялар асептикалық жағдайларда орындалады.

3. Стерильді өнім өндіруге арналған таза үй-жайлар (аймақтар) өндірістік ортаның талап етілетін сипаттамаларына сәйкес жіктеледі. Әрбір өндірістік операция өнімнің немесе өңделетін бастапқы шикізат пен материалдардың бөлшектермен немесе микроорганизмдермен контаминация қаупін барынша азайту мақсатында пайдаланылатын күйдегі өндірістік ортаның тазалығының белгілі бір деңгейін талап етеді.

"Пайдаланылатын жай-күйдегі" талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету үшін (таза үй-жай (аймақ) және технологиялық жабдық жұмыс істейтін персоналдың берілген санымен талап етілетін режимде жұмыс істейтін жағдай) бұл Үй-жайлар (аймақтар) " жарақталған жай-күйдегі" ауа тазалығының нақты белгіленген деңгейін (таза үй-жай салынған және жұмыс істейтін, технологиялық жабдық толық жинақталған, бірақ персонал жоқ жай-күй) қамтамасыз ететіндей жобалануы тиіс.

"Жарақтандырылған" және "пайдаланылатын" жағдайға қойылатын талаптар әрбір таза үй-жай (аймақ) немесе таза үй-жайлар (аймақтар) кешені үшін белгіленуі тиіс.

Стерильді дәрілік заттарды өндіру кезінде таза үй-жайлар (аймақтар) 4 сыныпқа бөлінеді:

А сыныбы - өнімнің сапасы үшін жоғары қауіп төндіретін операцияларды жүргізуге арналған жергілікті үй-жай (аймақ), мысалы, толтыру, тығындау үй-жайы (аймағы), құтының ампулалары ашық күйде болатын және асептикалық жағдайларда Жабдық

бөліктерінің қосылыстары орындалатын үй-жай (аймақ). Әдетте, мұндай жағдайлар жұмыс орнындағы ламинарлы ауа ағынымен қамтамасыз етіледі. Ауаның ламинарлық ағынының жүйесі ашық таза үй – жайдың жұмыс аймағында 0,36-0,54 м/с (нормативтік мәні) диапазонындағы ауаның біркелкі жылдамдығын қамтамасыз етуі тиіс. Ламинарлықты сақтау дәлелденген және сәтсіз болуы керек. Жабық оқшаулағыштар мен қолғаптары бар бокстарда төмен жылдамдықтағы бір бағытты ауа ағынын пайдалануға жол беріледі;

B сыныбы-асептикалық дайындауға және толтыруға арналған A сыныбының аймағын тікелей қоршаған үй-жай (аймақ);

C және D сыныптары-стерильді өнім өндірудің аса қиын сатыларын орындауға арналған таза үй-жайлар (аймақтар).

Таза үй-жайларды (аймақтарды) жіктеу.

4. Таза бөлмелер мен таза аймақтарды МЕМСТ ИСО 14644-1 мемлекетаралық стандартына сәйкес жіктеу керек.

"Таза бөлмелер және олармен байланысты бақыланатын орта". Тазалық сыныбын растау процесті жүргізу кезінде өндірістік ортаның мониторингінен нақты бөлінуі керек. Әрбір сынып үшін аэрозоль бөлшектерінің ең жоғары рұқсат етілген концентрациясы 1-кестеде келтірілген.

1-кесте

Үй-жай (аймақ)	Бөлшектердің мөлшері тең немесе одан көп болған кезде ауаның 1 текше метріндегі бөлшектердің рұқсат етілген ең көп саны			
	жабдықталған күйде		пайдаланылатын күйде	
	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	Регламенттелмейді	регламенттелмейді

5. A сыныбына сәйкестікті растау үшін алынатын ауа сынамасының ең аз көлемі әрбір сынама алу нүктесі үшін 1 текше метрден кем болмауы тиіс. A сыныбы ≥ 5,0 мкм өлшеміндегі ауадағы бөлшектердің шекті санының көрсеткіші бойынша ИСО 4.8 сыныбына сәйкес келеді. Аэрозоль бөлшектерінің саны бойынша B сыныбы (жабдықталған күйде) көрсетілген екі өлшемдегі бөлшектердің саны бойынша ИСО 5 сыныбына сәйкес келеді. Аэрозоль бөлшектерінің саны бойынша C сыныбы (жабдықталған және пайдаланылатын жағдайларда) тиісінше ИСО 7 және ИСО 8 сыныбына сәйкес келеді. Аэрозоль бөлшектерінің саны бойынша d сынбы (жабдықталған күйде) ИСО 8 сыныбына сәйкес келеді. Сыныпты растау үшін МЕМСТ ИСО 14644-1 стандартында сынама алу үшін нүктелердің ең аз саны, сондай-ақ

көрсетілген өлшемдердің ішіндегі ең үлкен бөлшектердің саны үшін осы сыныптың шектерін ескере отырып сынама көлемі, сондай-ақ алынған деректерді бағалау әдісі реттелетін әдістеме белгіленген.

6. Сыныпты растау үшін ұзын түтіктері бар сынамаларды іріктеу үшін қашықтық жүйелердегі ≥ 5,0 мкм өлшемді бөлшектердің шөгуінің салыстырмалы жоғары деңгейіне байланысты сынамаларды іріктеу үшін қысқа түтіктері бар портативті бөлшек есептегіштерді пайдалану керек. бір бағытты ауа ағыны жүйесі жағдайында сынама алу үшін изокинетикалық саптамаларды пайдалану керек.

7. Сыныпты жұмыс жағдайында растауға жұмыс кезінде немесе жұмыс операцияларын модельдеу кезінде немесе "ең нашар жағдайды" модельдеу қажет болған жағдайда қоректік орталармен толтыру кезінде рұқсат етіледі. Берілген тазалық сыныбына тұрақты сәйкестікті растау үшін сынақтар жүргізу жөніндегі нұсқаулар ИСО 14644-2 сериялы стандартта келтірілген.

Таза үй-жайлар (аймақтар) мониторингі)

8. Оларды пайдалану кезеңінде таза үй-жайлардың (аймақтардың) ағымдағы мониторингін жүргізу керек. Ағымдағы мониторинг үшін сынамаларды іріктеу нүктелерін тәуекелдерді талдау және таза үй-жайларды (аймақтарды) жіктеу кезінде алынған нәтижелер негізінде таңдайды.

9. А сынбының үй-жайлары (аймақтары) үшін бөлшектердің мониторингін жабдықты құрастыруды қоса алғанда, барлық сындарлы процесс бойы үздіксіз жүргізген жөн. Тиісті негіздеме болған кезде бөлшектердің есептегішін зақымдауы немесе қауіп төндіруі мүмкін (мысалы, тірі организмдер немесе радиоактивті заттар) ластаушы заттарды қолданатын процестер ерекшелік болып табылады. Мұндай жағдайларда мониторингті жабдықты баптау жөніндегі әдеттегі операциялар кезінде тәуекел пайда болған сәтке дейін жүзеге асырған жөн. Сондай-ақ операцияларды модельдеу кезінде мониторинг жүргізу керек. А сыныбының үй-жайларында (аймақтарында) барлық араласуларды, кездейсоқ оқиғаларды және жүйенің кез келген зақымдануын тіркеуге болатындай, ал ескерту шегінен шыққан жағдайда дабылды көтеруге болатын осындай жиілікпен және іріктеп алынатын сынамалардың көлемінде мониторинг жүргізу керек. Өнімнің өзінен бөлшектердің немесе тамшылардың пайда болуына байланысты толтыру процесінде тікелей толтыру орнында ≥ 5,0 мкм бөлшектердің төмен деңгейін көрсету әрдайым мүмкін емес.

10. А сыныбының үй-жайлары (аймақтары) үшін бөлшектер мониторингі жүйесі В сыныбының үй-жайлары (аймақтары) үшін қолданылуы ұсынылады, дегенмен сынамаларды алу жиілігі аз болуы мүмкін. Бөлшектердің мониторингі жүйесінің маңыздылығы жақын орналасқан А және В сыныптарының аймақтары арасындағы бөліну тиімділігімен анықталуы керек.

11. В сыныбының аймақтарында осындай жиілікпен және іріктелетін сынамалардың тиісті көлемімен мониторинг жүргізу керек, осылайша контаминация деңгейінің

өзгеруін және жүйе жұмысының кез келген нашарлауын тіркеуге болады, ал дабыл деңгейінен шыққан жағдайда шұғыл шаралар қолдануға болады.

12. Аэрозольді бөлшектердің мониторингі жүйелері бөлшектердің бір санауышына құбырмен жалғанған сынамаларды іріктеудің дәйекті орналасқан нүктелерінің жүйесінен тәуелсіз бөлшектердің санауыштарынан тұруы немесе осы екі тәсілді біріктіруі мүмкін. Бақылау жүйелерін таңдау кезінде бөлшектердің өлшемдеріне қойылатын талаптарды ескеру қажет. Сынамаларды іріктеудің алыстағы жүйелерін пайдалану кезінде түтіктердің ұзындығын және түтіктердегі бөлшектердің шөгу мүмкіндігін ескере отырып, түтіктердің иілу радиусын ескеру қажет. Мониторинг жүйесін таңдау кезінде технологиялық процесте пайдаланылатын материалдардан шығатын кез келген тәуекелді (мысалы, тірі микроорганизмдердің немесе радиоактивті дәрілік препараттардың болуы) да ескерген жөн.

Ағымдағы мониторингтің автоматтандырылған жүйесін пайдалану кезінде сынамалардың көлемі, әдетте, пайдаланылатын жүйенің сынамаларын алу жылдамдығына байланысты болады. Ағымдағы мониторинг кезіндегі сынамалар көлемі Таза үй-жайлар мен таза аймақтарды біліктілігін жүргізу кезіндегі сынамалар көлемінен ерекшеленуі мүмкін.

13. А және В сыныбының аймақтарында ≥ 5,0 мкм өлшемді бөлшектердің концентрациясын бақылау ерекше мәнге ие, өйткені бұл сәйкессіздікті ерте анықтау үшін диагностиканың маңызды құралы болып табылады. Кейде ≥ 5,0 мкм өлшемді бөлшектер санының көрсеткіштері электрондық шуыл, сыртқы жарық, жағдайлардың кездейсоқ жиынтығы және т. б. байланысты қате болуы мүмкін. Алайда, егер есептегіш бөлшектердің аз санын жүйелі және жүйелі түрде тіркесе, онда бұл тергеуді қажет ететін контаминация мүмкіндігін көрсетеді. Мұндай жағдайлар желдету және ауа баптау жүйесінің, толтыру қондырғысының ақаулығын алдын ала көрсетуі немесе жабдықты жөндеу немесе оны пайдалану кезінде ережелердің бұзылуын көрсетуі мүмкін.

14. 1 – кестеде көрсетілген жарақтандырылған жай-күй үшін Бөлшектердің рұқсат етілген саны жұмыс аяқталғаннан кейін персонал болмаған кезде қысқа қалпына келтіру кезеңінен кейін 15-20 мин (нормативтік мәні) жетуі тиіс.

15. Пайдаланылатын жай-күйдегі С және D сыныптары аймақтарының мониторингін сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына сәйкес жүзеге асыру керек. Дабыл деңгейіне және әрекет ету деңгейіне қойылатын талаптар орындалатын операциялардың сипатына байланысты болады, алайда "қалпына келтіру кезеңінің" ұсынылған мәніне қол жеткізу керек.

16. Басқа көрсеткіштер (мысалы, температура және салыстырмалы ылғалдылық) өнімге және орындалатын операциялардың сипатына байланысты. Бұл параметрлер белгіленген тазалық стандарттарына әсер етпеуі керек.

17. Әртүрлі тазалық сыныптары бар аймақтарда орындалуы тиіс операциялардың мысалдары 2-кестеде келтірілген (осы қосымшаның 28-35-тармақтарына сәйкес).

2-кесте

Сынып	Мәрелік стерильдеуге жататын өнімдер үшін (операциялардың үлгілері) (осы қосымшаның 28-30-тармақтарына сәйкес)
A	контаминация қаупіне ұшырамайтын өнімді толтыру
C	контаминация қаупіне ұшырамайтын ерітінділерді дайындау; өнімді толтыру
D	ерітінділерді дайындау және бастапқы қаптаманы, кейіннен толтыру үшін материалдарды дайындау

3-кесте

Сынып	Асептикалық жағдайларда дайындау үшін (операция мысалдары) (осы қосымшаның 31-35-тармақтарына сәйкес)
A	асептикалық дайындау және толтыру
B	іріктеуге жататын ерітінділерді дайындау
C	жуғаннан кейін материалдармен жасалатын операциялар

18. Асептикалық процестерді орындау кезінде ауа сынамаларын алудың седиментациялық және аспирациялық әдістерін қолдана отырып, микробиологиялық мониторингті, тампонмен шаю әдісімен және байланыс пластиналарын қолдана отырып, беттерден сынама алуды жиі жүргізу қажет. Пайдаланылатын күйде пайдаланылатын сынамаларды іріктеу әдістері аймақтың қорғалуына зиян келтірмеуі тиіс. Мониторинг нәтижелерін дайын өнімді шығаруға рұқсат беру үшін серия өндірісінің жазбаларына (серияға дерекнама) шолу жүргізу кезінде ескеру қажет. Сыни операцияларды орындағаннан кейін беттерге және қызметкерлерге мониторинг жүргізу керек. Сондай-ақ технологиялық процестен тыс қосымша микробиологиялық мониторинг жүргізу керек (мысалы, жүйелерді валидациялаудан, тазалаудан және дезинфекциядан кейін).

19. Пайдаланылатын жай-күйдегі таза үй-жайлардың (аймақтардың) микробиологиялық мониторингі кезінде ұсынылатын шегі 4-кестеде келтірілген.

4-кесте

Сынып	Микроботық контаминацияның ұсынылатын шектері *			
	ауада КОЕ/м3	диаметрі бар шыныаяқ седиментация 90 мм, КОЕ за 4 ч **	байланыс тақталары диаметрі 55 мм КОЕ пластина	Қолғаптың іздері (5 саусақ) КОЕ/қолғап
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*Орташа мәндер келтірілген.

Седиментацияға арналған жеке пластиналар 4 сағаттан аз уақыт ішінде көрсетілуі мүмкін.

20. Бөлшектер мен микроорганизмдер мониторингінің нәтижелері бойынша тиісті шектеулер белгіленуі тиіс: дабыл деңгейі әсер ету деңгейі. Операциялық рәсімдерде осы шектерден асқан жағдайда түзету әрекеттері сипатталуы тиіс.

Оқшаулау технологиясы

21. Оқшаулағыш технологияны қолдану өндірістік аймақтардағы адамның араласуын азайтады, нәтижесінде асептикалық жағдайда өндірілген өнімнің өндірістік ортадан микробтық контаминация қаупі едәуір төмендейді. Фармацевтикалық өндірісте әртүрлі үлгідегі оқшаулағыштар мен беру құрылғыларын пайдалануға жол беріледі. Бұл ретте оқшаулағыш пен оның жинақтауыштары тиісті аймақта ауаның қажетті сапасы қамтамасыз етілетіндей етіп құрастырылуы тиіс. Әр түрлі материалдардан жасалған оқшаулағыштар әртүрлі дәрежеде оқшаулау мен депрессияға ұшырайтындығын ескеру қажет. Бір немесе екі есіктегі конструкциялардан бастап стерильдеуге арналған құрылғыларды қамтитын толық герметикалық жүйелерге дейін әртүрлі беру құрылғыларын пайдалануға жол беріледі.

22. Материалдарды оқшаулағыштың ішіне және сыртына беру контаминацияның негізгі ықтимал көздерінің бірі болып табылады. Әдетте, изолятор ішіндегі кеңістік өнімнің сапасына жоғары қауіп төндіретін операциялар үшін шектеулі аймақ болып табылады. Барлық осындай құрылғылардың жұмыс аймағында ламинарлы ауа ағыны болмауы мүмкін.

23. Оқшаулағышты қоршаған ортадағы ауаның тазалығына қойылатын талаптар оқшаулағыштың құрылымына және оның мақсатына байланысты. Бұл ортаның тазалығын бақылау керек және асептикалық өндіріс үшін ол d тазалық сыныбынан төмен болмауы керек.

24. Оқшаулағыштар тиісті валидация жүргізілгеннен кейін ғана пайдалануға енгізілуі мүмкін. Валидация оқшаулағыш технологияның барлық критикалық факторларын (мысалы, оқшаулағыштың ішіндегі және сыртындағы ауа сапасы, оқшаулағышты дезинфекциялау тәртібі, оқшаулағыштың берілу процесі және бүтіндігі) ескеруі тиіс.

25.Оқшаулағыштың герметикалығын және "қолғап – жең" тораптарын жиі сынауды қамтитын үздіксіз мониторинг жүргізу қажет.

"Үрлеу – толтыру – тығыздау" технологиясы"

26. Асептикалық өндірісте пайдаланылатын және ауаның тиімді ағыны бар А класты аймағы бар "үрлеу – толтыру – герметикалауға" арналған құрылғы, ең болмағанда, А және (немесе) В класты аймақтарында қолданылатын киімді пайдалану шартымен С класты аймағында орнатылуы мүмкін. Жабдықталған күйдегі өндірістік орта бөлшектер мен микроорганизмдер бойынша, ал пайдаланылатын күйде – тек микроорганизмдер бойынша белгіленген нормативтерге сәйкес келуге тиіс. Мәрелік

стерильдеуге жататын өнімді өндіруде пайдаланылатын "үрлеу - толтыру-герметикалауға" арналған құрылғы ең болмағанда d сыныбының аймағында орнатылуы тиіс.

27. "Үрлеу – толтыру – тығыздау" технологиясының ерекшеліктерін ескере отырып, сізге ерекше назар аудару керек:

жабдықтың құрылымы мен біліктілігі;

"орнында тазалау" және "орнында стерильдеу" процестерінің валидациясы және жаңғыртылуы";

онда орналасқан жабдықтың өндірістік ортасы болып табылатын таза бөлменің кеңістігі;

операторларды оқыту және олардың киімдері;

толтыру басталғанға дейін асептикалық жағдайларда қосу мен құрастыруды орындауды қоса алғанда, жабдықтың сыни аймағындағы іс-қимылдар.

Соңғы стерильдеуге жататын өнім

28. Бастапқы қаптаманың компоненттерін және басқа да материалдарды дайындау және өнімнің көптеген түрлерін өндіру сүзгілеу және стерильдеу үшін қолайлы бөлшектер мен микроорганизмдермен контаминация қаупінің жеткілікті төмен деңгейін қамтамасыз ету үшін кемінде d класты өндірістік ортада жүргізілуі тиіс.

Егер микробтық контаминация өнім үшін жоғары немесе ерекше қауіп төндірсе (мысалы, өнім микроорганизмдердің өсуі үшін жақсы қоректік орта болып табылса, не оны стерильдеудің алдында ұзақ уақыт кезеңі болса, не технологиялық процесс көбіне ашық ыдыстарда жүргізілсе), дайындауды С сыныбының өндірістік ортасында жүзеге асыру керек.

29. Соңғы стерильдеуге жататын өнімдермен толтыру өндірістік ортада, ең болмағанда, С сыныбында жүргізілуі тиіс.

30. Өнімді өндірістік ортадан контаминациялау қаупі жоғары болған кезде (мысалы, егер толтыру операциялары баяу өтсе немесе қаптамалары кең болса немесе оларды герметизацияға дейін бірнеше секундтан астам ашық ұстау қажет болса) толтыру, ең болмағанда, С сыныбының өндірістік ортасымен А сыныбының аймағында жүргізілуі тиіс.

Асептикалық өндіріс

31. Жуғаннан кейінгі бастапқы қаптаманың компоненттерімен және басқа материалдармен операциялар ең кемі D сыныбы өндірістік ортада жүзеге асырылуы тиіс. Стерильді бастапқы шикізат пен компоненттерді өңдеу, егер одан әрі қарай стерильдеу немесе стерильдеуфильтрация қарастырылмаса, В сыныбы өндірістік ортасында А сыныбы жұмыс аймағында жүзеге асырылуы тиіс.

32. Технологиялық процесс барысында стерильдеу фильтрациясына жататын ерітінді дайындау С сыныбы өндірістік ортасында жүзеге асырылуы тиіс. Егер

стерильдеу фильтрациясы жүргізілмесе, онда материал дайындау және өнім өндіруді В сыныбы өндірістік ортасында А сыныбының жұмыс аймағында жүзеге асырылуы тиіс.

33. Асептикалық жағдайларда дайындалған өнімді өңдеу мен толтыруды В сыныбының өндірістік ортасында А сыныбының жұмыс аймағында жүзеге асыру керек .

34. Тығындау процесін аяқтағанша дейін (мысалы лиофилизацияланған) өнімі бар соңына дейін тығындалмаған бастапқы қаптамаларды тапсыру (тасымалдау) В сыныбының өндірістік ортасындағы А сыныбының жұмыс аймағында немесе В сыныбының өндірістік ортасындағы қымталған тапсыру контейнерлерде жүзеге асырылу тиіс.

35. Жақпамайды, кремді, суспензия мен эмульсияны дайындауды және толтыруды егер өнім ашық ыдыстарда болса және одан әрі қарай стерильдеу фильтрациясына жатпасаа, В сыныбының өндірістік ортасында А сыныбының жұмыс зонасында жүзеге асырылады.

Персонал

36. Таза үй-жайларда (зона) қызметкерлердің тек қажетті саны болуына рұқсат етіледі, бұл әсіресе асептикалық өндіріс үшін аса маңызды. Тексерулер мен бақылау операциялары мүмкіндігінше таза зона шегінен тыс өткізілуі тиіс.

37. Таза үй-жайларда (зона) жұмыс істейтін барлық қызметкерлер (оның ішінде тазалаумен және техникалық көрсетілетін қызметпен айналысатын қызметкер) гигиена мәселесі мен микробиология негізін қоса, стерильді өнім өндірісіне тиісті мәселелер бойынша жүйелі түрде оқудан өтуі тиіс. Егер оқудан өтпеген бөгде персонал (мысалы, келісімшарт бойынша жұмыс істейтін құрылысшылар немесе жабдық жөндеушілер) таза орында болуы қажет болса, онда олар егжей-тегжейлі нұсқаулық берілуі және оларға қатаң бақылау орнатылуы тиіс.

38. Ағымдағы технологиялық процесте пайдаланылмайтын жануарлар тіндерінен алынған шикізатпен немесе микроорганизмдер өсіріндісімен жұмыс істейтін персоналды, егер персонал үй-жайға кіруге қатаң және анық белгіленген рәсімдерді ұстанбаса, стерильді өндіріс зонасына енгізуге жол берілмейді.

39.Жеке гигиена мен тазалық талаптарын сақтау керек. Стерильді дәрілік заттардың өндірісінде қызмет етуші қызметкерлер өздерінің контаминанттардың аномальді мөлшерін немесе түрлерінің таралу себебі болуы мүмкін кез келген жағдайлар туралы хабарлауға міндеттілігі туралы нұсқаумен таныс болуы тиіс; мұндай жағдайлар туындағанда қызметкерлерге медициналық тексеру жүргізу қажет. Микробтық контаминация көзі болып табылуы мүмкін қызметкерлерге қатысты қолданылатын әрекеттер арнайы тағайындалған құзырлы тұлғамен анықталады.

40. Таза аймақтарда қол сағатын және әшекей бұйымдарын тағуға, сондай-ақ косметика пайдалануға тыйым салынған.

41. Таза аймақтарда жұмыс істеуге киім контаминациясының қаупін немесе контаминанттарды таза аймақтарға енгізуді азайтумақсатында киім ауыстыру және жуыну жазбаша нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуі тиіс.

42. Киім мен оның сапасы технологиялық процеске және жұмыс аймағының сыныбына сай болуы керек. Өнімді контоминациядан қорғауды қамтамасыз ету үшін киімді дұрыс кию қажет.

43. Таза үй-жайларда персонал мынадай ережелерді ұстану тиіс:

D сыныбы: шашы, сақал және мұрты (болған жағдайда) жабық болу керек. Қорғаныш костюмі және тиісінше аяққиім және бахила кию керек. Таза аймақта сырттан болатын кез келген контаминацияға жол бермеу үшін тиісті шаралар қолданылуы тиіс.

С сыныбы: шаш, сондай-ақ сақал және мұрты (болған жағдайда) жабық болу керек Комбинезон немесе білек басын түгел жабатын және жағасы биік шалбарлы костюм, сондай-ақ тиісінше аяқ-киім және бахил кию керек. Киімнен және аяқ-киімнен талшықтар немесе бөлшектер бөлінбеуі керек.

А/В сыныбы: бас киім шашын, сондай-ақ сақал және мұрты (болған жағдайда) түгел жабық болуы керек; ол костюм жағасына бекітіледі; тамшылардың таралуын болдырмау үшін бетперде кию керек. Тиісті түрде стерильдеуланған және опаланбаған резеңке немесе пластик қолғаптар және стерильдеуланған немесе зарарсыздандырылған аяқ киім кию керек. Шалбардың балағын аяққиім ішіне, ал киім жеңін қолғапқа кіргізіп қояды. Қорғаныш киімі іс жүзінде талшық немесе бөлшектер бөлмеу және денеден бөлінетін бөлшектерді сіңіріп алу тиіс.

44. Көшеде киген киімді В және С сыныптарының үй-жайларына бастайтын киім ауыстыратын бөлмелерге кіргізуге болмайды. А және В сыныбының аймағындағы әрбір қызметкер әр жұмыс ауысымына таза стерильді (стерильдеу немесе тиісінше санитариялық өңдеу өткен) қорғаныш киімімен қамтамасыз етілуі тиіс. Жұмыс уақытында қолғаптарды үнемі зарарсыздандыру керек. Бетперде мен қолғаптарәр ауысымда ауыстырылуы тиіс.

45. Таза үй-жайларға арналған киімді ол кейін контаминацияға себеп болмауы үшін тиісті түрде тазалануы және өңделуі тиіс. Бұл операциялар жазбаша нұсқаулыққа сәйкес орындалуы тиіс. Мұндай киімді дайындау үшін жеке кір жуатын орын болу керек. Киімнің дұрыс өңделмеуімата талшықтарын бүлдіріп, бұл бөлшектер бөлінуіне әкеп соқтырады.

Үй-жайлар

46. Бөлшектер немесе микроорганизмдердің жиналуына жол бермеу үшін жуу, қажет болса зарарсыздандырғыш құралдарын бірнеше рет қолдана отырып, таза аймақта ашық заттардың беттері тегіс, күн сәулесін өткізбейтін және бүтін болуы тиіс.

47. Шаң жиналуын азайту және үй-жайларды тазалауды жеңілдету үшін тазартуға келмейтін ойықтары және жабдықтар мен шкафтар және сөрелер мүмкіндігінше аз

болуы тиіс. Есіктер тазалауға қиынды тудыратын ойықтарсыз конструкцияланған болуы тиіс, жылжымалы есіктерді пайдаланбаған жөн.

48. Аспалы төбелер олардың үстіндегі кеңістіктен контаминанттүсуін болдырмау мақсатында қымталған болуы тиіс.

49. Құбырлар мен ауа құбырларын және басқа да жабдықтардың монтаж жұмыстары ойықтар және жабылмайтын тесіктер, сондай-ақ беткейлер болмайтындай қылып жасалуы керек.

50. Асептикалық өндіріс үшін пайдаланылатын А/В сыныбы аймағында раковина және төгу орындарын орнатуға жол берілмейді. Басқа зоналарда жабдық пен кәріз құбыры (шұңқыр) арасында ағудың үзілуін қарастыру керек. Тазалық сыныбы төмендеу таза бөлмелердегі едендегі науа сифондармен немесе кері ағуды болдырмау үшін гидробекіткішпен қамтамасыз етілуі тиіс.

51. Киім ауыстыру бөлмесі ауа шлюзі сияқты құрастырылуы және киім ауыстырудың әртүрлі кезеңдерін бөлуді және қорғаныш киімнің бөлшектер мен микроорганизмдермен контаминациялануын азайтуды қамтамасыз ету үшін пайдалануы тиіс. Олар сүзілген ауамен тиімді үрленуі тиіс. Жабдықталған жағдайда киім ауыстыруға арналған үй-жайдан шығу алдындағы аймақта ол жүргізетін үй-жай (аймақ) сияқты тазалық сыныбы болуы тиіс. Әдетте, қол жууға арналған құрылғылар киім ауыстыратын бөлмелердің ішінде олардың кіреберісіне жақын орналасуы керек.

52. Әуе шлюзінің екі есігі де бір уақытта ашыла алмайды. Бір сәтте бір есіктен артық ашылудың алдын алу үшін бұғаттау жүйесі немесе визуалды және (немесе) дыбыстық ескерту жүйесі жұмыс істеуі тиіс.

53. Сүзілген ауаның берілуі барлық жұмыс жағдайларында неғұрылым төменгі кластағы өндірістік аймақтарға қысымның оң ауытқуын ұстап, ал ауа ағыны зонаны тиімді айнала ағып тұруы тиіс. Әр түрлі тазалық кластары бар аралас үй – жайлардың 10-15 Па (нормативтік мәні) қысымындағы айырмасы болуы тиіс.Тазалық кластары әртүрлі аралас үй – жайлардың 10-15 ПА (нормативтік мәні) қысымындағы айырмасы болуы тиіс. Өнімнің сапалығы үшін ең жоғары қауіп-қатердегі үй-жайларды (аймақ), өніммен жанасатын өнім немесе тазартылған компоненттері тікелей әсеріне берілетін, яғни өндірістік ортаны қорғауға ерекше мән білдіру керек. Кейбір материалдардың (мысалы, патогенді, жоғары уытты, радиоактивті материалдардың немесе олардан жасалған препараттардың) қатысуынан қажетболатын ауаның берілуі мен қысым ауытқуының әртүрлі жолдары болады. Кейбір операциялар үшін жайларды және қондырғыларды деконтаминациялау және таза үй-жайдан (аймақ) шығарылатын ауаны өңдеу қажет.

54. Ауа ағынының бағыты өнім контаминациясы үшін қауіп тудырмайтынын көрнекі көрсету керек, мысалы, өнім сапасы үшін көбірек қауіпті зонаға ауа ағынымен бөлу көзі қызмет етуші қызметкер, орындалатын операция немесе жабдық болып табылатын бөлшектер түспейтініне көз жеткізу керек.

55. Желдету жүйесінің істен шыққаны туралы хабардар ету жүйесін қарастыру керек. Екі үй-жайдың арасындағы қысым айырмасы ауыспалы болса, екеуінің арасына қысым деңгейінің айырмасын көрсетуге датчик орнату керек. Қысым деңгейінің айырмасы мәнін үнемі жазып немесе басқа тәсілмен құжатты ресімде отыруқажет.

Жабдықтар

56. Конвейер таспасының өзі үздіксіз стерильдеуға жататын (мысалы, стерильдеу тунелінде) жағдайды қоспағанда, ауа тазалығы төмен өндірістік зонадан А немесе В сыныбын бөлетін арақабырға арқылы конвейер таспасының өтуіне жол берілмейді.

57. Жабдықтар, фитингтер (жалғанатын орындар) және қызмет ету аймақтары жабдықпен жұмыс, оның техникалық қызмет көрсетілуі және жөнделуі таза аймақтың сыртынан жүргізілетін қылып жобалануы және орнатылуы тиіс. Егер стерильдеу керек болса, онда ол жабдықты ең жоғары толық жинаудан кейін жүргізіледі.

58. Егер жабдықтың техникалық қызмет көрсетілуі таза үй-жайдың (аймақ) ішінде жүргізілсе және қажетті тазалық және (немесе) асептика нормасы жұмыс кезінде бұзылса, онда үй-жайлар (аймақ) үдеріс жаңғырғанша, (не қолайлы болуына қарай) тазартылған, зарарсыздандырылған және (немесе) стерильдеуланған болуы тиіс.

59. Тиісті сападағы сумен қамтамасыз ететінсу дайындауға арналған құрылғы және оның тарату жүйесі жобалау, конструкциялау және пайдалану керек. Оларды жобадағы қуатынан тыс пайдалануға болмайды. Микроорганизмдер өсуін болдырмау үшін 70 С – ден жоғары температурада тұрақты циркуляция арқылы инъекцияға арналған суды талаптарға сай өндіру, сақтау және тарату керек.

60. Стерилизатор сияқты, ауаны өңдеу және сүзу жүйесі, ауа және газ фильтрі, суды өңдеу, алу, сақтау және тарату жүйесі валидацияға және жоспарлы техникалық қызмет көрсетуге жатуы тиіс. Оларды қайтадан пайдалануға қосқан кезде, рұқсат берілуі тиіс.

Санитария

61. Таза үй-жайлардың (зона) санитариялық стерильдеу аса маңызды. Үй-жайлар (зона) жазбаша құжат түрінде қабылданған нұқсаулыққа сәйкес мұқият тазартылуы тиіс.

Дезинфекция жүргізген жағдайда, дезинфекция құралдарының бірнеше түрін қолдану керек. Микроорганизмдердің резистентті штамдарының дамуын анықтау үшін жүйелі түрдегі бақылауды жүзеге асыру керек.

62. Микробиологиялық тазалыққа қатысты жуғыш және зарарсыздандырғыш құралдарды бақылау қажет. Олардың стерильдеуланған ерітінділерін қоспағанда, ерітінділерін алдын ала тазартылған контейнерлерде (ыдыстарда) ұстап, тек белгіленген мерзімге ғана сақтау керек.

63. Қол жетпейтін жерлерде микробтық контаминацияны төмендету үшін таза үй-жайлардың (аймақтың) фумигациясы пайдалы болуы мүмкін.

Технологиялық процесс

64. Өндірістің барлық сатыларында, оның ішінде стерильдеу алдындағы сатыда контаминацияны барынша азайтатын шаралар қабылдау қажет.

65. Басқа дәрілік заттарды өндіру үшін пайдаланылатын үй-жайларда микробиологиялық тектес дәрілік заттарды өндіруге немесе оларды бөлшектеп салуға (контейнерлерді толтыруға) жол берілмейді. Құрамында өлтірілген микроорганизмдер немесе бактериялық экстрактілер бар вакциналар инактивациядан кейін басқазарарсыздандырылған дәрілік заттар сияқты үй-жайларда (аймақтарда) бөлшектеп өлшенуі мүмкін.

66. Асептикалық жағдайларда жүргізілетін үдерістер валидациясына қоректік орта (қоректік ортамен толтыру) пайдалана отырып, процесті модельдеуді қосу қажет. Қоректік ортаны дәрілік препараттардың дәрілік түрін, сондай-ақ селективтілігін, мөлдірлігін, концентрациясын және зарарсыздандыруүшін қоректік ортаның жарамдылығын ескерумен таңдау қажет.

67. Процесті модельдеу асептикалық өндірістің сериялық үдерісін дәлірек модельдеуі керек және оның дәйекті сыни кезеңдерін қамтуы керек. Сондай-ақ, әдеттегі өндірістік үдеріс кезінде туындауы мүмкін әртүрлі араласуларды, сондай-ақ " ең нашар жағдай" жағдайын ескеру қажет.

68. Бастапқы валидация кезінде процесті модельдеу операторлардың әрбір ауысымы үшін 3 дәйекті қанағаттанарлық сынақты қамтуы тиіс. Болашақта оларды белгіленген уақыт аралығында, сондай-ақ желдету және ауаны баптау жүйесінде, жабдықта, үдерісте немесе ауысым санында кез келген елеулі өзгерістен кейін қайталау керек. Әдетте, модельдеу сынақ үдерісін операторлардың әр ауысуы және әр үдеріс үшін жылына 2 рет қайталау керек.

69. Қоректік ортаны өлшеп-орауға арналған контейнерлердің (бастапқы қаптамалардың) саны сенімді бағалауды қамтамасыз ету үшін жеткілікті болуы тиіс. Шағын сериялар болған жағдайда қоректік орталарды өлшеп-оралғанге арналған контейнерлер саны, кем дегенде, өнім сериясының өлшеміне сәйкес келуі тиіс. Микроорганизмдердің өсуінің болмауына ұмтылу қажет, бұл ретте мұндай нормаларды қолдану керек:

а) 5 000 бірліктен аз өнім толтырылған жағдайда бір де бір контаминацияланған бірлік болмауы тиіс;

b) 5 000-нан 10 000-ға дейін өнім бірлігі толған жағдайда:

1 контаминацияланған бірліктің болуы себептерін тексеру және қоректік ортаны қайта орау үшін негіз болып табылады;

2 контаминацияланған бірліктің болуы себептерді тексеру және қайта валидациялау үшін негіз болып табылады;

в) 10 000 бірліктен артық толтырылған жағдайда:

1 контаминацияланған бірліктің болуы себептерін тексеру үшін негіз болып табылады;

2 контаминацияланған бірліктің болуы себептерді тексеру және қайта валидациялау үшін негіз болып табылады.

70. Қоректену ортасы бар бастапқы қаптамалардың кез келген санында микробтық контаминацияны анықтаудың кезеңдік жағдайлары тексерілуі тиіс контаминанттардың шағын деңгейлерінің болуын көрсетуі мүмкін. Елеулі микробтық контаминация анықталған кезде соңғы табысты сынақтарды қоректік орталармен толтырғаннан кейін шығарылған сериялардың зарарсыздандырылған ықтимал әсерін қарастыру керек.

71. Кез келген валидация технологиялық үдерістер үшін қауіп тудырмайтын жағдайларды қамтамасыз ету қажет.

72. Сумен жабдықтау көздері, су дайындауға арналған жабдық және дайындалған су химиялық және биологиялық контаминанттардың болуына және қажет болған жағдайда эндотоксиндердің болуына тұрақты мониторинг жүргізуге жатады. Мониторинг нәтижелері және кез келген қабылданған іс-әрекеттер құжатпен ресімделуі тиіс.

73. Таза үй-жайларда (аймақтарда), әсіресе асептикалық өндіріс процесі барысында персоналдың қызметі ең аз болуы тиіс, ал оның қозғалысы жоғары қозғалыс белсенділігіне байланысты бөлшектер мен микроорганизмдердің артық бөлінуіне жол бермеу үшін әдістемелік және бақыланатын болуы тиіс. Пайдаланылатын киімнің қасиеттерін ескере отырып, ыңғайсыздық тудырмас үшін өндірістік ортаның температурасы мен ылғалдылығы аса жоғары болмауы керек.

74. Шығын шикізат пен материалдардың микробтық контаминациясы ең аз болуы тиіс. Олардың сипаттамасы микробиологиялық тазалыққа қойылатын талаптарды қамтуы тиіс.

75. Таза үй-жайларда (аймақтарда) талшықтар бөлінуі мүмкін контейнерлер мен материалдардың болуын барынша азайту қажет.

76. Дайын өнімнің бөлшектермен контаминациялануын болдырмау жөнінде шаралар қабылдау керек.

77. Компоненттерді, контейнерлерді және жабдықтарды тазалау үдерісі аяқталғаннан кейін олармен бірге олардың қайта контаминациясы болмайтындай етіп жасау керек.

78. Компоненттерді, контейнерлер мен жабдықтарды жуу, кептіру және зарарсыздандыру арасындағы, сондай-ақ оларды зарарсыздандыру мен кейіннен пайдалану арасындағы уақыт аралықтары ең аз болуы және сақтау шарттарына сәйкес келетін уақыт бойынша шектеулері болуы тиіс.

79. Ерітіндіні дайындауды бастау және оны зарарсыздандыру немесе зарарсыздандыру сүзгісі арасындағы уақыт ең аз болуы тиіс. Өнімнің әр түрі үшін оның құрамы мен белгіленген сақтау тәртібін ескере отырып, рұқсат етілген ең ұзақ уақыт белгіленуі керек.

80. Стерильдеу алдында микробтық контаминация деңгейін бақылау қажет. Контаминацияның жұмыс шектері зарарсыздандырудан бұрын орнатылуы тиіс, олар қолданылатын әдістің тиімділігіне сәйкес келеді. Микробтық контаминация деңгейін

асептикалық жағдайларда толтырылған өнімнің әрбір сериясы үшін және мәрелік зарарсыздандыруға жататын өнімнің әрбір сериясы үшін сандық анықтау керек. Егер мәрелік стерильдеуге жататын дәрілік препараттар үшін зарарсыздандырудың неғұрлым қатаң параметрлері белгіленсе, микробтық контаминация деңгейін кестеге сәйкес тиісті уақыт аралықтары арқылы ғана бақылауға болады. Параметрлер бойынша шығару жүйелері жағдайында микробтық контаминацияны анықтауды әрбір серия үшін жүргізу және өндіріс үдерісінде сынақ ретінде қарау керек. Қажет болса, эндотоксиндер деңгейін бақылау керек. Барлық ерітінділерді, әсіресе үлкен көлемдегі инфузиялық сұйықтықтарды мүмкіндігінше тікелей толтыру алдында зарарсыздандыратын сүзгілеу қажет.

81. Асептикалық жағдайларда жұмыс істеу кезінде таза үй-жайда (аймақта) қажетті компоненттер, контейнерлер, жабдықтар және кез келген басқа заттар зарарсыздандыруы және ол жерге қабырғаға орнатылған екі жақты қол жетімді өтпелі зарарсыздандырғыш арқылы немесе контаминацияны болдырмайтын өзге де тәсілмен берілуі тиіс. Жанбайтын газдар микроорганизмдерді ұстап тұратын сүзгілер арқылы өтуі тиіс.

82. Кез келген жаңа процестің тиімділігі валидация кезінде расталуы тиіс, оны пайдалану кестесін ескеретін жоспарға сәйкес, сондай-ақ үдерістегі немесе жабдықтағы кез келген елеулі өзгерістер кезінде ұдайы қайталау қажет.

Стерильдеу

83. Стерильдеу барлық үдерісі валидациядан өтуі тиіс. Егер стерильдеу қолданылатын әдісі тиісті фармакопеяның қолданыстағы басылымында жазылмаған немесе қарапайым сулы немесе майлы ерітінді емес өнім үшін пайдаланатын болса, онда оған ерекше назар аудару қажет. Термиялық стерильдеу әдісі ең тиімді әдіс болып табылады. Кез келген жағдайда стерильдеу әдісі өндіріс лицензиясына және тіркеу дерекнамасына сәйкес болуы тиіс.

84. Стерильдеудің кез келген үдерісін таңдар алдында биологиялық индикаторларын физикалық өлшеу көмегімен және егер мүмкін болса, оның осы өнімге қолайлы екенін және жүктелімнің әр түрінің барлық бөліктерінде стенрилизацияның қажетті шартына қол жеткізу үшін тиімді екенін көрсету керек. Процесс валидациясын аралықтың белгіленген кестесімен, бірақ жылына бір реттен кем емес, сондай-ақ жабдыққа елеулі өзгерістер енгізген жағдайда әркез қайталау қажет. Жазбаларды нәтижелерімен бірге сақтау керек.

85. Тиімді стерильдеу үшін барлық материал толық қажетті зарарсыздандырылуы тиіс, ал процес қажетті тиімділікке қол жеткізілгеніне кепілдік беретіндей қылып ұйымдастырылуы тиіс.

86. Стерильдеудің барлық түрлері үшін жүктеу тәсілдері әзірленуі және валидациядан өтуі тиіс.

87. Биологиялық индикаторларды қолдану стерильдеудің қосымша бақылау тәсілі ретінде қарастыру қажет. Биологиялық индикаторларды өндірушінің нұсқаулығына сәйкес сақтау және пайдалану, ал олардың сапасын оң бақылау тәсілдерімен бақылау қажет. Биологиялық индикаторларды пайдаланған жағдайда, индикаторлардың өзінен пайда болатын микробты контаминацияға жол бермейтін қатаң шараларды қолдану қажет.

88. Стерильдеудан өткен және өтпеген өнімнің бөлінуін қамтамасыз ететін шараларды нақты белгілеу қажет. Өнім мен компоненттің әр жәшігінде, лотогында немесе басқа сыйымдылығында материалдың атауы, серия нөмірі және стерильдеудан өткені немесе өтпегені туралы мәлімет көрсетілген этикетка болуы керек. Қажет болған жағдайда, серия (немесе серия бөлігі) стерильдеу процесінен өтуін көрсету үшін автоклавті лента сияқты индикаторлар пайдалану мүмкін, алайда олар серия стерилденгені туралы дұрыс растау бере алмайды.

89. Стерильдеудің әр циклі үшін жазып отыру қажет. Олар серия шығару үшін рұқсат беру рәсімінің бөлігі болып табылатынын бекітуі тиіс.

Термиялық стерильдеу

90. Термиялық стерильдеудің әр циклі үлкен ауқымда уақыт және температура координатында диаграмма ретінде жазылуы немесе қажетті дұрыстығы мен дәлдігі бар басқа тиісті жабдық арқылы тіркелуі тиіс. Бақылау және (немесе) жазылу үшін пайдаланатын температура датчиктерінің орналасу орны валидация кезінде белгіленуі және қажет болған жағдайда сол жерде орналасқан басқа температуралық датчик арқылы тексерілуі тиіс.

91. Химиялық және биологиялық индикаторларды қолдануға болады, бірақ олар физикалық өлшеулерді алмастыра алмайды.

92. Стерильдеу уақытының есептелуі басталғанға дейін жүктеме көлемі қажетті температураға жету үшін жеткілікті уақыт қарастырылу қажет. Осы кезең стерилденетін жүктеменің әртүрі үшін белгіленуі тиіс.

93. Термиялық стерильдеу циклінің жоғары температуралық фазасы аяқталғаннан кейін салқындату кезінде стерильдеуланған жүктеменің контаминациясына жол бермейтін сақтық шаралары қолдануылуы тиіс. Герметикалық емес қаптамаларды пайдалану мүмкіндігі жойылған және тиісті дәлел келтірілген жағдайларды қоспағанда, өніммен жанасатын кезкелген салқындату сұйықтық немесе газ стерильдеуланған болуы тиіс.

Бумен стерильдеу

94. Бумен стерильдеу кезінде температура мен қысымды бақылау қажет. Әдеттегідей, басқару құралдары бақылау құралдары мен жазылу құрылғыдан тәуелсіз болуы керек. Егер бұл мақсаттарға автоматтандырылған басқару және бақылау жүйелері қолданылған жағдайда, критикалық процес талаптарына сәйкес келуі үшін валидациядан өтуі керек. Процес барысындағы кемшіліктер жүйеде тіркелуі және

оператордың қадағалауында болуы тиіс. Стерильдеу процесі барысында тәуелсіз температура датчик көрсеткіштерін жазу қондырғысының диаграмма деректерімен үнемі салыстырып отыру қажет. Камера түбінде ағуы бар стерилизаторлар үшін стерильдеу циклі бойынша осы нүктеде температураны тіркеу қажеттілігі пайда болуы мүмкін. Егер стерильдеу цикліне ваккумдау кезеңі кіретін болса, камераның герметикалығы белгіленген жиілігімен тексерілуі тиіс.

95. Герметикалық қаптамада емес стерильденген заттар ауа және бу өткізетін, бірақ стерильдеудан кейін осы заттардың қайта контаминацияға жол бермейтін материалға оралуы тиіс. қойылған температура мен уақытта стерильденген агентті жүктеменің барлық бөлшектерімен байланыста болуын қамтамасыз ету қажет.

96. Стерильдеу үшін будың құрамында өнімнің немесе жабдықтың контаминациясына жол беретін қоспалардың мөлшері болмайтын тиісті сападағы будың қолданылуын қамтамасыз ету қажет.

Құрғақ ыстықпен стерильдеу

97. Құрғақ ыстықпен стерильдеу кезінде камера ішіндегі ауаның айналымын және оның ішіне стерильді емес ауаның енуіне жол бермеу үшін артық қысымның болуы қарастырылуы тиіс. Ішке енетін кезкелген ауа тиімділігі жоғары сүзгіден (HEPA-фильтр) өтуі тиіс. Егер стерильдеу пирогендерді жоюды қарастырса, онда валидацияның бөлігі ретінде эндотоксиндерді алдын ала пайдалана отырып, сынақтар жүргізілуі тиіс.

Радиациялық стерильдеу

98. Радиациялық стерильдеуны негізінде термосезгіш материалдар мен өнімдерді стерильдеу үшін пайдаланады. Дәрі-дәрмектер және кейібір орама материалдары иондағыш сәулеге сезімтал болып келеді, сондықтан өнімге зиянды әсер тигізілмейтіні эксперименталді расталған болса, бұл тәсілді қөқолдануға рұқсат беріледі. Әдеттегідей, ультракүлгін сәулесіне шалдығу тиімсіз стерильдеу тәсілі болып табылады.

99. Радиациялық стерильдеу кезінде жұтылған иондаушы сәулелену мөлшері өлшенуі тиіс. Ол үшін көрсеткіштері сәулеге шалдығу мөлшері қуаттылығына қарамайтын, бірақ өнімнің өзі жұтқан сәулелену мөлшерін сандық тіркеуді қамтамасыз ететін дозиметрлерді пайдаланған жөн. Дозиметрлер жүктеме арасында жеткілікті және сәулеге шалдығатын барлық жерлерде дозиметлердің бар болуына кепілдік беру үшін бірі бірінен жақын қашықтықта орналасуы тиіс. Пластмасса дозиметрлері олардың мөлшерлеу мерзімі шегінде ғана пайдалану керек. Дозиметр көрсеткіштерін сәулеге шалдыққаннан кейін қысқа мерзімнің ішінде алып отыру керек.

100. Қосымша бақылау құралы ретінде биологиялық индикаторлар қолданылу мүмкін.

101. Валидация рәсімі стерильденген өнімнің әртүрлі орналасуы ескерілуіне кепілдік беруі тиіс.

102. Материалдармен жұмыс жасау сәулеге шалдыққан және шалдықпаған материалдардың ауысып кетуін алдын алады.

103. Стерильдеу процесіне берілген уақыт ішінде таңдалған сәулеленудің барлық сіңірілген дозасы.

Этилен оксидімен стерилдеу

104. Этилен оксидімен зарарсыздандыру әдісін басқа әдісті қолдану мүмкін болмаған кезде ғана қолдануға болады. Процесті валидациялау кезінде өнімге зақымдаушы әсері жоқ екендігі дәлелденуі тиіс, ал газсыздандыру үшін көзделген жағдайлар мен уақыт қалдық газ бен реакция өнімдерінің мөлшері өнімнің немесе материалдың осы түрі үшін белгіленген рұқсат етілген шектерде болуы тиіс.

105. Газ бен микроорганизмдер арасындағы тікелей байланыс маңызды. Микроорганизмдерді материалға (мысалы, кристалдарға немесе кептірілген ақуызға) енгізуден сақтық шараларын қолдану керек. Қаптама материалдарының түрі мен мөлшері процеске айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

106. Газбен өңдеу алдында материалдардың ылғалдылығы мен температурасының процесс талаптарына сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Бұл үшін қажетті уақыт мүмкіндігінше аз болуы керек.

107. Стельдеудің әрбір циклі тиісті биологиялық индикаторлардың көмегімен бақылануы тиіс, олардың қажетті саны бүкіл жүктеме бойынша біркелкі бөлінуі тиіс. Бұл ретте алынған ақпарат дайын өнімнің сериясына (серияға дерекнама) қатысты жазбалардың бір бөлігін құрауға тиіс.

108. Стерильдеудің әрбір циклі үшін циклдың толық аяқталу уақыты, процесс кезіндегі камерадағы қысым, температура мен ылғалдылық, сондай-ақ пайдаланылған газдың концентрациясы мен жалпы мөлшері көрсетілген жазбалар ресімделуі тиіс. Қысым мен температураны диаграммада бүкіл цикл бойы тіркеу керек. Бұл жазбалар дайын өнімнің сериясына (серияға дерекнама) қатысты жазбалардың бір бөлігін құрауға тиіс.

109. Стерилизациядан кейін тиеуді қалдық газдың және реакция өнімдерінің мөлшерін белгіленген шекке дейін төмендетуді қамтамасыз ету үшін желдету жағдайында бақылауда ұстау керек. Бұл процесс тексеруден өтуі керек.

Соңғы қаптамада стерильденуге болмайтын дәрілік заттарды сүзу

110. Егер өнімді соңғы орамада стерильдеу жүргізу мүмкін болса, стерильдеу фильтрациясын жүргізу стерильдеудің жеткілікті шарты болып табылмайды. Бумен зарарсыздандыру әдісі қолайлы. Егер өнім түпкілікті қаптамада стерильденбесе, онда ерітінділер немесе сұйықтықтар номиналды кеуек мөлшері 0,22 мкм (немесе одан аз) стерильденген сүзгі арқылы немесе микроорганизмдерді алдын ала стерильденген контейнерлерге (қаптамаларға) салу қабілеті ұқсас сүзгі арқылы сүзілуі мүмкін.

Мұндай сүзгілер бактериялар мен көгерудің көп бөлігін алып тастай алады, бірақ барлық вирустар немесе микоплазмалар емес. Сондықтан сүзу процесін белгілі бір дәрежеде термиялық өңдеумен толықтыру мүмкіндігі қарастырылуы керек.

111. Стерильдеудің басқа процестерімен салыстырғанда стерильдейтін фильтрация кезінде әлеуетті қосымша тәуекел болуына байланысты, тікелей өлшеп-орау алдында микроорганизмдерді ұстап тұратын қосымша стерильдейтін сүзгі арқылы қайта сүзу ұсынылады. Соңғы стерильдейтін сүзуді өлшеп-орау орнына мүмкіндігінше жақын жүзеге асыру қажет.

112. Талшықтардың минималды бөлінуі бар сүзгілерді қолдану керек.

113. Стерильдеу сүзгісін қолданар алдында және оны пайдаланғаннан кейін бірден оның тұтастығын "көпіршік нүктесі", диффузиялық ағын әдісі немесе қысым сынағы сияқты әдіспен тексеру керек. Валидация кезінде берілген көлемнің ерітіндісін сүзу үшін қажетті уақытты және сүзгідегі қысымның төмендеуін анықтау керек, ағымдағы өндіріс кезінде осы параметрлерден кез келген елеулі ауытқуларды тіркеу және зерттеу керек. Тексеру нәтижелері өнім сериясына (сериясына арналған дерекнамаға) жататын жазбалардың құрамына енгізілуге тиіс. Пайдаланғаннан кейін бірден сыни газ ауа фильтрінің тұтастығын растау керек. Басқа фильтрдің тұтастығын тиісті уақыт аралықтары арқылы растау қажет.

114. Бір фильтрді валидациямен неғұрлым ұзақ пайдалану мүмкіндігі расталған жағдайларды қоспағанда, бір жұмыс күнінен астам уақыт бойы пайдалануға жол берілмейді.

115. Сүзгі өнім ингридиенттерін ұстап қалып немесе оған кейбір заттарды шығарып , өнімге әсер етпейді.

Стерильді өнім өндірісінің процесінің аяқталуы

116. Лиофильді кептіруден кейін іінара тығындалған құтылар толық тығындалғанша дейін А сыныбы аймағында болуы тиіс.

117. Контейнерлер (бірінші қаптама) валидациядан өткен тиісті тәсілдермен тығындалуы тиіс. Мысалы, шыны немесе пластмасса ампулаларғадәнекерлеу тәсілін пайдаланған кезде барлық өнім бүтіндігі жағынан 100% бақылауға жатады. Өзге жағдайларда өнімнің бүтіндігін бақылау белгіленген тәсілдермен жүргізілуі тиіс.

118. Асептикалық жағдайларда толтырылған флакондарды тығындау жүйесі тығындалған құты алюминий қалпақшамен (қақпақ) жабылмағанша толық тұтас деп саналмайды. Осыған байланысты құты тығындалғаннан кейін қалпақшаны барынша ертерек жабу керек.

119. Қалпақшаны жапқан кезде біраз механикалық бөлшектер бөлінетіндіктен, жабу қондырғысын бөлек орналастыру және оны ауа тарту жүйесімен қамту қажет.

120. Құытлардың қалпақшаларын жабу асептикалық процестің бөлігі ретінде стерильдеуланған қалпақшаларды қолдану арқылы немесе асептикалық аймақтан тыс жерде таза үй-жайда жүргізілуі мүмкін. Соңғы жағдайда флакондар асептикалық

аймақтан шығарылмағанша А сыныбы аймағымен қорғаулы тиіс, кейін тығындалған құтылар қалпақшалар жабылмағанша А сыныбы таза ауа беру жолымен қорғаулы тиіс.

121. Тығын салынбаған немесе тығыны жылжып кеткен құтыларды қалпақшалар жабылғанша дейін жою қажет. Егер қалпақшаны жапқан кезде адамның араласуы қажет болса, құтылармен тікелей байланысты болдырмайтын және микробтық контаминацияны азайтатын тиісті технология қолдану керек.

122.Тиімді қорғану құралдары ретінде жұмыс аймағына рұқсатты шектейтін, талап етілетін шарттарды қамтамасыз ететін және құтыны жабу операциясына адамның тікелей қатысуына жол бермейтін тосқауылдар мен изоляторлар бола алады.

123. Ваккумның астында қымталған бастапқы қаптау (ваккум қаптамасы) алдын ала белгіленген уақыт аралығынан кейін ваккумның сақталуына тексерілуі тиіс.

124. Ауыз арқылы енгізу үшін өнімнің бастапқы қаптама басқа қосылымдардың немесе сапасы бойынша сәйкессіздіктердің бар болуына жеке (дана) тексерілуі қажет. Визуалды бақылау жарықтың белгіленген деңгейінде және жұмыс алаңында жүргізілуі тиіс. Визуалды бақылауды жүзеге асыратын операторлардың (егер оператор көзілдірік тақса, көзілдірікпен дұрыс көруі тексеріледі)дұрыс көруін жүйелі түрде тексерілуі тиіс. Өнімнің визуалды бақылау барысында операторлардың жұмысында жиі үзілістер ұйымдастыру қажет. Бақылаудың өзге түрлерін қолданған кезде, бақылау процесін валидациялау, қондырғының жай-күйін тексеріп отыру қажет. Визуалды бақылаудың нәтижелері құжатта рәсімделуі тиіс.

Сапаны бақылау

125. Дайын өнімдерді стерильдеуге сынауды стерильдеуге кепілдік беретін бақылау іс-шаралары сериясындағы соңғы кезең ретінде ғана қарау қажет. Зарарсыздандыруға сынау әдістемесі әрбір өнім үшін валидациялануы тиіс.

126. Егер Тиісті өндірістік практика стандартының № 17-қосымшасына сәйкес параметрлер бойынша шығару жүйесінде көзделген параметрлер бойынша стерильді өнімді шығаруға рұқсат алынған жағдайда валидацияға және барлық технологиялық процесті бақылауға ерекше назар аудару қажет.

127. Стерильдеуге сынақ жүргізу үшін іріктеліп алынған өнім үлгілерін іріктеу барлық серия үшін репрезентативті болуы тиіс және міндетті түрде контаминацияның ең жоғары қаупі болжанатын серияның сол бөліктерінен іріктеп алынған үлгілерді қамтуы тиіс, мысалы:

a) асептикалық жағдайларда толтырылған өнімдер үшін үлгілер серия өндірісінің басында және соңында, сондай-ақ кез келген елеулі араласудан кейін толтырылған контейнерлерді (бастапқы қаптамаларды) қамтуы тиіс;

b) соңғы қаптамада термиялық зарарсыздандырудан өткен өнімдер үшін жүктеудің ең суық бөліктерінен сынамаларды іріктеуге назар аударылуы тиіс.

Биологиялық (оның ішінде иммундық-биологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанцияларды және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттарды өндіруге қойылатын Талаптар

Қолдану саласы

Медициналық қолдануға арналған биологиялық (оның ішінде иммундық – биологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды (бұдан әрі-биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттар) өндіру технологиясы тиісті реттеушілік бақылауды айқындайтын сыни фактор болып табылады. Сондықтан белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттар оларды өндіру технологиясына сүйене отырып, биологиялық ретінде айқындалуы мүмкін. Осы қосымша биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен биологиялық дәрілік препараттардың барлық спектрі үшін нұсқаулық болып табылады.

Осы қосымша екі негізгі бөлікке бөлінген:

a) А бөлігі егіс дақылдары мен жасуша банктерін бақылаудан бастап қорытынды операциялармен және сынақтар жүргізумен аяқталатын биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндірудің қосымша ережелерін қамтиды;

b) В бөлігі биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттардың жекелеген түрлеріне арналған қосымша нұсқаулықтан тұрады.

Осы қосымша кейбір басқа қосымшалармен қатар тиісті өндірістік практика стандартының I және II бөліктерін толықтыратын нұсқауларды қамтиды. Осы қосымшаның қолданылу саласы мынадай аспектілерді қамтиды:

a) өндіріс сатысы: биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар зарарсыздандырылғанға дейін олар үшін негізгі құжат тиісті өндірістік практика Стандартының II бөлігі болып табылады биологиялық дәрілік препараттарды өндірудің кейінгі сатылары үшін стандарт тиісті өндірістік практика Стандартының I бөлігінде қамтылған;

b) өнім түрі: осы қосымша биологиялық дәрілік препараттардың барлық спектрі үшін басшылық құжат болып табылады.

Көрсетілген аспектілер кестеде келтірілген, ол тек қана иллюстрациялық болып табылады және осы қосымшаның қолданылу саласын дәл сипаттауға арналмаған. Тиісті өндірістік практика стандартының II бөлігіндегі тиісті кестедегідей, талаптардың деңгейі биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар өндірісінің ерте сатыларынан кеш кезеңдеріне өту шамасына қарай күшейтіледі, алайда тиісті өндірістік практика Стандартының қағидаттары әрдайым сақталуы тиіс. Өндірістің кейбір ерте сатыларын осы қосымшаның қолданылу саласына енгізу бұл сатылар уәкілетті органдардың (ұйымдардың) тұрақты тексерулеріне жататынын білдірмейді.

Антибиотиктер биологиялық дәрілік препараттар болып табылмайды, алайда осы қосымшаның талаптары оларды өндірудің биологиялық сатыларында пайдаланылуы мүмкін. Фракцияланған донорлық қаннан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды өндіруге қойылатын талаптар Тиісті өндірістік практика стандартының № 14-қосымшасында, ал трансгенді емес өсімдік дәрілік препараттары үшін Тиісті өндірістік практика стандартының № 7-қосымшасында белгіленген.

Бастапқы шикізатқа қатысты, егер олар арнайы заңдарда көзделсе, басқа да талаптар қолданылуы мүмкін. Кейбір жағдайларда мынадай ережелер қолданылады:

a) өнімді (дәрілік заттарды) өнеркәсіптік өндіру үшін пайдаланылатын тіндер (жасушалар) үшін тиісті заңнама қолданылады. Мұндай тіндер мен жасушалар биологиялық дәрілік препараттардың кейбір түрлері үшін биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанцияларға айналады (мысалы, жекелеген тіндерді ішінара немесе толық ауыстыру үшін қызмет ететін тіндік инженерияның дәрілік препараттары), олар үшін тиісті өндірістік практика Стандартының талаптары және дәрілік заттарға қойылатын басқа да талаптар қолданылады;

b) қан немесе қан компоненттері бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын жоғары технологиялық дәрілік заттарға (ATMP) қатысты донорларды іріктеуге, адам қаны мен оның компоненттерін алу, тестілеу, өңдеу, сақтау кезінде сапасы мен қауіпсіздігіне қойылатын талаптарды белгілейтін тиісті заңнама қолданылады;

c) генетикалық түрлендірілген организмдерді өндіру және бақылау заңнама талаптарына сәйкес келуге тиіс.

Генетикалық түрлендірілген микроорганизмдермен қандай да бір жұмыс жүзеге асырылатын объектілерде тиісті оқшаулау басқа да қорғау шаралары қамтамасыз етілуге және сақталуға тиіс. Биологиялық қауіпсіздіктің қажетті деңгейін белгілеу және сақтау үшін, егер бұл заңнамада көзделсе, уәкілетті органдардың (ұйымдардың) тиісті рұқсаты алынуға тиіс, бұл ретте тиісті өндірістік практика Стандартының талаптарына да қайшы келмеуі тиіс.

Кесте

Медициналық қолдану үшін биологиялық (соның ішінде иммунобиологиялық) белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік заттардың өндірісіне қойылатын талаптарды қолдану саласы аясында өндірістік қызмет бойынша қолдану

Материалдардың түрі және көзі	Өнімнің үлгілері	Өндіріс кезеңдеріне тиісті өндірістік практика стандартын қолдану			
	гепарин, инсулин, ферменттер, ақуыздар, аллергендер экстрактары, Жоғары	Өсімдіктерді жинау, ағзаларды, тіндерді немесе	Ұсақтау, араластыру және	Оқшаулау және тазарту	Дайындау. толтыру

1. Жануар немесе өсімдік тектес:	технологиялық дәрілік заттар (ATMP), иммундық сарысулар	сұйықтықтарды алу	(немесе) бастапқы өңдеу		
2. Вирустар немесе бактериялар (ферментация, жасушалар культурасы)	Вирусты немесе бактериялық вакциналар, ферменттер, ақуыздар	Жасушалардың бас және жұмыс банктерін, бас және жұмыс вирусты себінді материалдарын құру және қолдау	Жасушалра культурасы және (немесе) ферментация	Қажет болған кезде инактивация, оқшаулау және тазалау	Дайындау. толтыру
3 . Биотехнология (ферментациясы, жасушалар культурасы)	Рекомбинатты өнімдер, моноклоналды антиденелер, аллергендер, вакциналар, гендік терапияның дәрілік препараттары (вирустық және вирусты емес векторлар, плазимдтер)	Жасушалардың бас және жұмыс банктерін, бас және жұмыс вирусты себінді материалдарын құру және қолдау	Жасушалра культурасы және (немесе) ферментация	Оқшаулау, тазалау, модификация	Дайындау. толтыру
4. Жануар тектес трансгенді	Рекомбинантты ақуыз, жоғары технологиялық дәрілік заттар (ATMP)	Бас және жұмыс трансгенді банктері (немесе) алғашқы өңдеу	Ұсақтау, араластыру және (немесе) бастапқы өңдеу	Оқшаулау, тазалау және модификациялау	Дайындау. Толтыру
5. Өсімдік тектес : трансгенділер	Рекомбинантты, ақуыз, вакциналар, аллергендер	Бас және жұмыс трансгенді банктері	Өсіру, өсімдіктерді жинау	Бастапқы, экстракция, оқшаулау, тазалау, модификация	Дайындау. толтыру
Материалдарды ң типтері мен көздері	Өнімді қолдану	Өндіріс сатыларына тиісті өндірістік практика стандарты			
6. Адам тектес	несептен алынған ферменттер, гормондар	сұйықтықтарды алу	араластыру және (немесе) бастапқы өңдеу	оқшаулау және тазалау	Дайындау толтыру
7. Адам және (немесе) жануар тектес	Дәрілік препараттар Гендік терапия:	Донация, шығыс тіндерін (жасушаларын) донациялау	Векторлар өндірісі, жасушаларды тазалау және өңдеу өндірістік векторларды және жасушаларды	Организмнен тыс жасушалардың Генетикалық модификациясы, жасушалардың немесе жасушалар	Дайындау толтыру

Генетикалық модификацияланған жасушалар		тазалау және өңдеу	қорының бас және жұмыс банктерін құру	
Дәрілік препараттар Соматикалық жасушалар терапиясы	Донациялау, шығыс жасушаларын жеткізу және сынау (тіндер)	Жасушаларадың немесе жасушалар қорының бас және жұмыс банктерін құру	Жасушаларды оқшаулау, культураларды тазалау, жасуша емес компоненттерменқосылысы	Дайындау біріктіру толтыру
Дәрілік препараттар Жасушалар инженериялары	Донациялау, шығыс жасушаларын жеткізу және сынау (тіндер)	Бастапқы, өңдеу, оқшаулау және тазалау, жасушалардың бас және жұмыс банктерін құру	Жасушаларды оқшаулау, культураларды тазалау, жасушалар қосылысы және жасушалар компоненттері, бастапқы жасушалар қоры	Дайындау, қосылысы, толтыру

GMP талаптарын күшейту

1 Сұр түспен тиісті өндірістік практика стандартының талаптары қолданылатын өндіріс кезеңдері белгіленген.

2 Тиісті өндірістік практика стандартының қағидаттары қолданылатын шекаралар осы қосымшаның В1бөліміне сәйкес айқындалады.

3 Тиісті өндірістік практика стандартының қағидаттары қолданылатын шекаралар " Егістік дақылдары мен жасушалар банкі жүйесі"бөліміне сәйкес анықталады.

4 Дала шарттарында жүзеге асырылатын өсіру, жинау және алғашқы өңдеу үшін өсімдік тектес шикізатты тиісті өсіру және жинау ережелері бойынша нұсқаулық қолданылуы мүмкін.

5 "Қолдану саласы" бөліміне сәйкес тиісті өндірістік практика стандартының қағидаттары қолданылады.

6 Вирустық векторлар жағдайында негізгі бақылау вирустарды өндіру кезіндегі бақылауға сәйкес келеді (кестенің 2-жолы).

7 Адамның тіндері (жасушалары) заңнама талаптарына сәйкес келуі керек.

Қағидаты

Биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялары мен дәрілік препараттар өндірісінің өнімнің сипатымен және өндіріс технологиясымен айқындалатын өзіндік ерекшелігі бар. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру, бақылау және қолдану сипаты ерекше сақтық шараларын талап етеді.

Сенімділіктің жоғары дәрежесін көрсетуге қабілетті химиялық және физикалық әдістерді қолдана отырып өндірілетін кәдімгі дәрілік заттарға қарағанда, биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру

жасушаларды өсіру немесе тірі организмдерден материалды алу сияқты биологиялық процестер мен материалдарды пайдалануды қамтиды. Бұл биологиялық процестер оларға тән өзгергіштікті көрсетуі мүмкін, бұл әртүрлі сипаттағы жанама өнімдердің айтарлықтай ауқымына әкеледі. Сондықтан, сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары материалдардың осы сыныбы үшін ерекше маңызды және өзгергіштікті азайту және контаминация мен айқаспалы контаминация мүмкіндігін азайту үшін өндірістің барлық сатыларында бақылау әдістерін әзірлеу кезінде сақталуы тиіс.

Материалдар, қоректік орта және мақсатты микроорганизмдерді, жасуша дақылдарын, вирустарды және т.б. өсіру шарттары көбінесе контаминациялық агенттердің өсу мүмкіндігіне ықпал етеді. Сонымен қатар, көптеген дәрілік препараттар тазарту әдістерінің кең спектріне, әсіресе бөгде вирустық контаминанттарды инактивациялауға немесе жоюға арналған әдістерге шектеулі қарсылыққа ие. Мұндай контаминация мүмкіндігін барынша азайту үшін технологиялық процесті жоспарлауға, жабдықтың, үй-жайлардың, қамтамасыз ету жүйелерінің конструкциясына, буферлер мен реагенттерді дайындау және қосу шарттарына, сынамаларды іріктеуге және персоналды оқытуға баса назар аудару қажет.

Өнімге арналған ерекшеліктер (атап айтқанда, фармакопеялық баптардағы, жалпы фармакопеялық баптардағы ерекшеліктер, тіркеу деректері) заттар мен материалдар үшін биожүктеменің белгілі бір деңгейінің (дәрежесі мен сатысын көрсете отырып) немесе олардың стерильділігіне қойылатын талаптардың рұқсат етілуін айқындауы тиіс . Өндіріс сондай-ақ тіркеу дерекнамасында не клиникалық зерттеу хаттамасында (мысалы, егістік дақылы немесе жасушалар банкі арасындағы генерация саны (екі еселену, пассаж) жазылған басқа да талаптарға сәйкес келуі тиіс.

Стерильденуге болмайтын биологиялық материалдар үшін (мысалы, сүзу жолымен) , контаминанттарды енгізу қаупін азайту үшін өндіріс асептикалық жағдайларда жүзеге асырылуы тиіс.Белгілі бір өндірістік әдістерді реттеу үшін, мысалы, вирустарды жою немесе инактивациялау үшін тиісті процедураларды басшылыққа алу керек.Өндірістік ортаның жай-күйіне тиісті бақылау мен мониторингті және мүмкіндігінше жабық жүйелерді пайдаланумен бірге "орнында" жинау және зарарсыздандыру жүйесін қолдану кездейсоқ контаминация және айқаспалы контаминация қаупін едәуір азайтуы мүмкін.

Бақылау әдетте физика-химиялық әдістерге қарағанда өзгергіштіктің жоғары деңгейімен сипатталатын биологиялық талдамалық әдістерді қамтиды. Сондықтан, биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіруде сенімді өндірістік процесс шешуші рөл атқарады және өндіріс процесінде бақылау ерекше мәнге ие.

Құрамына донордың тіндері (жасушалары) кіретін биологиялық дәрілік препараттар (мысалы, белгілі бір жоғары технологиялық дәрілік заттар (ATMP) қадағалау, реттеу органдарын терапия барысындағы қолайсыз реакциялар мен клиникалық жағдайлар

туралы хабардар ету бөлігінде, сондай-ақ донор тіндерін (жасушаларын) сәйкестендіру, өңдеу, қорғау, сақтау және тасымалдау жөніндегі техникалық талаптар бөлігінде заңнама талаптарына сәйкес келуге тиіс. Материалдарды алу және сынақтар жүргізу стандарттар мен техникалық талаптар айқындалған сапа жүйесіне сәйкес жүргізілуі тиіс. Бұдан басқа, нормативтік құқықтық актілердің талаптары тіндерді алу (тексеру) бойынша мекемеде және дәрілік препарат пайдаланылатын мекемеге дейін (нормативтік құқықтық актілердің талаптарына сәйкес) жүзеге асырылатын сатылар арқылы донорға қатысты (донордың құпиялылығын сақтай отырып) қадағалауға қолданылады.

Биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттар жануарлардың кеуекті энцефалопатиясы қоздырғышының және латентті вирустардың медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттар арқылы берілу қаупін азайтуға қатысты қолданыстағы нормативтік құқықтық актілердің талаптарына сәйкес келуге тиіс.

А бөлімі. Жалпы басшылық

Персонал

1. Биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру және бақылау аймақтарында жұмыс істейтін персонал (оның ішінде тазалаумен, қызмет көрсетумен немесе сапаны бақылаумен айналысатын персонал) өнімді, персоналды және қоршаған ортаны қорғау үшін барлық ерекше сақтық шараларын қоса алғанда, өзінің міндеттері мен өндірілетін өнімнің ерекшелігіне сәйкес оқудан және мерзімді қайта оқытудан өтуі тиіс.

2. Өнімнің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін персоналдың денсаулығы ескерілуі тиіс. Өндірісте, техникалық қызмет көрсетуде, жануарларды сынау мен күтумен (оның ішінде бақылаумен) айналысатын қызметкерлер қажет болған жағдайда тиісті арнайы вакциналармен вакцинациялануы, сондай-ақ тұрақты медициналық тексерулерден өтуі тиіс.

3. Өнімнің сапасына жағымсыз әсер етуі мүмкін персоналдың кез келген аурулары өндірістік аймақтағы осындай персоналдың жұмысына кедергі келтіруі, ал тиісті жазбалар сақталуы тиіс. БЦЖ вакцинасы мен туберкулин препараттарын өндіруде тек иммундық статусты тексеруден немесе кеуде қуысын рентгенологиялық тексеруден тұрақты түрде өтетін қызметкерлер ғана жұмыс істей алады. Қызметкерлер қауіпті организмдермен жұмыс істейтін персонал үшін медициналық тексеруден өтуі керек, медициналық тексеруден өтуі керек.

4. Айқаспалы контаминация мүмкіндігін барынша азайту мақсатында сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттары негізінде персоналдың (оның ішінде сапаны бақылау қызметі қызметкерлерінің, қызмет көрсету және жинау жөніндегі мамандардың) қозғалысын шектеуді бақылау қажет. Әдетте, қызметкерлердің тірі микроорганизмдермен, генетикалық модификацияланған организмдермен,

токсиндермен немесе жануарлармен жанасуы мүмкін аймақтардан басқа өніммен, белсенділігі жойылған өніммен немесе басқа организмдермен жұмыс жүргізілетін аймаққа ауысуына жол берілмейді. Егер мұндай өтпелерді болдырмау мүмкін болмаса, сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына сәйкес контаминацияны бақылау үшін шаралар қабылдануы тиіс.

Үй-жайлар мен жабдықтар

5. Бақылау стратегиясының бөлігі бола отырып, өндірістік үй-жайлардағы бөлшектер мен микроорганизмдердің контаминациясына қатысты өндірістік ортаны бақылау дәрежесі белсенді фармацевтикалық субстанцияның, аралық және дайын өнімнің түріне және технологиялық процестің сатысына сәйкес келуі тиіс. Бұл ретте, бастапқы материалдардың контаминация деңгейін және дайын өнім үшін тәуекел дәрежесін ескеру қажет. Өндірістік орта мониторингінің бағдарламасына, егер бұл сапа үшін қауіптерді басқару процесін көрсетсе, спецификалық микроорганизмдердің (мысалы, қабылдаушы организм, ашытқы, зең саңырауқұлақтары, анаэробты микроорганизмдер және т.с.с.) болуын анықтауға арналған әдістер қосымша енгізілуі тиіс.

6. Өндірістік және қойма үй-жайлары тазалық сыныптарына қойылатын талаптарды ескере отырып жобалануы тиіс, ал процестер өнімнің бөгде заттармен контаминациялануын болдырмайтындай жоспарлануы тиіс. Контаминацияның алдын-алу оны анықтауға және жоюға қарағанда тиімдірек, дегенмен контаминация жасуша дақылдарын ашыту және өсіру сияқты өндірістік процестер кезінде пайда болуы мүмкін. Қамтамасыз ету жүйелерін бақылауды және өндірістік ортаны бақылауды қоса алғанда, бақылау өлшеулері ашық процестер өтетін учаскелерде сапа үшін қауіптерді басқару принциптеріне сәйкес жүргізілуге тиіс және тиісінше өнім өндірістік ортаның тікелей әсеріне ұшырауы мүмкін (мысалы, қосымша заттарды, ортаны, буферлерді, газдарды қосу, жоғары технологиялық дәрілік заттарды (ATMP) өндіру кезіндегі жұмыстар кезінде). Өндірістік үй-жайлардағы тазалықтың жүйелі кластарын және бақылаудың тиісті әдістерін таңдау кезінде сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары Тиісті өндірістік практика стандартының № 1 қосымшасының тиісті тармақтарында жазылған қағидаттарды ескеруі тиіс.

7. Өндірістік үй-жайлардың ортасына төзімді тірі жасушалармен жұмыс арнайы арналған өндірістік үй-жайларда жүзеге асырылуы тиіс. Егер өндірісте патогендік микроорганизмдер (мысалы, патогендіктің 1 және 2 топтары) қолданылса, онда ол да осы үшін арнайыландырылған өндірістік үй-жайларда ғана жүзеге асырылуы тиіс.

8. Айқаспалы контаминацияны болдырмауға бағытталған тиімді бақылау стратегиясының бір бөлігі келесідей немесе оларға баламалы факторлар мен іс-шаралар (тиісінше қаралатын өнім түрлеріне сәйкес) болып табылса, бірнеше дәрілік препараттарды өндіру үшін бір үй-жайды пайдалануға рұқсат етілуі мүмкін):

a) барлық жасушалардың, ағзалардың және кез келген бөгде агенттердің негізгі сипаттамаларын білу (мысалы, патогенділік, анықтау мүмкіндігі, тұрақтылық, инактивацияға сезімталдық), олармен жұмыс бір үй-жайларда жүзеге асырылады;

b) әртүрлі бастапқы шикізаттан алынатын көптеген шағын сериядан өнім өндіру кезінде (мысалы, жасушалық технологиялар негізіндегі дәрілік препараттар) бақылау стратегиясын әзірлеу сатысында өнімнің толық жоғалу қаупін азайту мақсатында донорлардың денсаулық жағдайы сияқты факторлар ескерілуі тиіс;

c) айқаспалы контаминацияның барлық әлеуетті бағыттарын анықтау және бір реттік компоненттерді пайдалану және тиісті инженерлік іс-шаралар (мысалы, жабық жүйелер) арқылы аралас үй-жайларға немесе жабдыққа тірі микроорганизмдер мен споралардың түсуін болдырмау);

d) кейіннен басқа өнімді өндіру алдында споралардыңмикроорганизмдеріналып тастау жөніндегі бақылау іс-шараларының болуы. Микроорганизмдер мен споралардан тазарту және деконтаминациялау рәсімдері валидациялануы тиіс (оның ішінде жылыту, желдету және ауаны баптау жүйелері үшін (HVAC));

e) егер микроорганизмдер өндірістік орта жағдайларына төзімді болып табылса және иелігінде алынатын микроорганизмге тән тиісті әдістер болса, өндірістік ортаны бақылауды өндіріс кезінде және тазалау мен деконтаминация аяқталғаннан кейін аралас аймақтарда жүргізген жөн. Сондай-ақ тірі (немесе) спора түзуші микроорганизмдермен жұмыстар жүргізілетін аймақтарда белгілі бір бақылау-өлшеу жабдығын (мысалы, ауадағы бөлшектерді анықтау үшін) пайдаланумен байланысты тәуекелдерді ескеру қажет;

f) өнім, жабдық, қосалқы жабдық (мысалы, калибрлеу және валидациялау үшін) және бір рет қолданылатын материалдар белгіленген аймақтар шегінде қозғалуға тиіс және өндірістің әртүрлі сатыларында басқа аймақтардың, басқа өнімдердің контаминациясын болдырмайтындай етіп осы аймақтардан шығарылуы тиіс (мысалы, инактивтендірілмеген өнімдердің немесе анатоксиндердің инактивтендірілмеген өнімдермен контаминациялануын болдырмау керек);

g) өндірістің (кампаниялардың) бір типті циклдарын жүргізу қағидаты негізінде өндіріс.

9. Мәрелік өңдеуге арналған мамандандырылған үй-жайлардың болу қажеттілігі (мысалы, дайындау, толтыру, өлшеп-оралған үшін) осы қосымшаның 8-тармағында келтірілген факторларға, сондай-ақ биологиялық дәрілік препараттың ерекшелігіне және сол үй-жайларда өндірілетін кез келген биологиялық емес өнімдерді қоса алғанда, басқа өнімнің сипаттамаларына қатысты қосымша факторларға байланысты болады. Соңғы сатыларда заттардың қосылуының белгілі бір реттілігін, араластыру жылдамдығын, уақыт пен температураны, жарық пен герметизацияның (оқшаулаудың) әсер етуінің шекті уақытын, сондай-ақ төгілген (шашылған) жағдайда тазалау рәсімдерін бақылаудың басқа да шаралары талап етілуі мүмкін.

10. Өндірістік орта мен персоналдың қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қажетті іс-шаралар мен рәсімдер өнімнің сапасын қамтамасыз ету үшін қажетті іс-шаралар мен рәсімдерге қайшы келмеуі тиіс.

11. Ауа дайындау жүйелері әртүрлі өндірістік аймақтар арасындағы айқаспалы контаминация қаупін болдырмайтындай жобалануы, құрастырылуы және қызмет көрсетілуі тиіс. Сондай-ақ, белгілі бір аймақтар үшін жеке ауа тазарту жүйелері қажет болуы мүмкін. Рециркуляциясыз желдету жүйелерін пайдалануға қатысты шешім сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары негізінде қабылдануы тиіс.

12. Стерильді өніммен жұмысты артық қысымы бар аймақтарда жүзеге асыру қажет , бірақ патогенді микроорганизмдерді оқшаулау нүктелеріндегі ерекше аймақтарда контаминанттардың осы аймақтардан тыс таралуын болдырмау үшін теріс қысым айырмашылығын жасау керек. Егер асептикалық жағдайларда ерекше қауіп төндіретін материалдармен (мысалы, патогенді микроорганизмдермен) жұмыс істеу үшін қысымы төмен аймақтар немесе қауіпсіз бокстар пайдаланылса, оларды артық қысымы бар тазалықтың тиісті сыныбының аймақтарымен қоршау керек. Қысым айырмасының деректері нақты анықталуы және авариялық сигнал берудің тиісті баптауларымен тұрақты бақылауда болуы тиіс.

13. Сынамаларды іріктеуге арналған жабдықты қоса алғанда, тірі микроорганизмдермен және жасушалармен жұмыс істеу үшін пайдаланылатын жабдықтың конструкциясы жұмыс жүргізу кезінде контаминация мүмкіндігін болдырмауы тиіс.

14. Бастапқы оқшаулауды қамтамасыз ететін конструкция биологиялық агенттердің тікелей жұмыс кеңістігіне таралып кету қаупін болдырмауы тиіс, бұл белгілі бір кезеңділікпен тестілеу нәтижелерімен расталуы тиіс.

15. Мүмкіндігінше "орнында тазалау" және "орнында бумен өңдеу" ("орнында стерильдеу") жүйелерін пайдалану ұсынылады. Ферментаторлардағы вентильдердің конструкциясы оларды бумен стерильдеу мүмкіндігін көздеуі тиіс.

16. Ауа сүзгілері гидрофобты болуы тиіс, олардың қызмет ету мерзімі сапа үшін тәуекелдерді басқарудың тиісті қағидаттарына сәйкес белгілі бір кезеңділікпен тұтастығын тексеру жолымен валидация процесінде айқындалуы тиіс.

17. Дренаждық жүйелердің конструкциясы айқаспалы контаминация қаупін болдырмау үшін ағынды суларды тиімді бейтараптандыруға және деконтаминациялауға мүмкіндік беруі тиіс. Өндіріс қалдықтарының биологиялық қауіптілігіне байланысты тәуекелдерге сәйкес қоршаған ортаның контаминация қаупін барынша азайту мақсатында заңнама талаптарының орындалуы қамтамасыз етілуге тиіс.

18. Биологиялық дәрілік заттар қасиеттерінің немесе оларды өндіру процестерінің өзгергіштігіне байланысты технологиялық процесс барысында қандай да бір тиісті (сыни) бастапқы шикізатты (мысалы, қоректік орта мен буферлерді) ұзындығын немесе

салмағын өлшеу қажет. Мұндай жағдайларда өндірістік аймақта осы бастапқы шикізаттың шағын қорларын тиісті өлшемдер (мысалы, серия өндірісінің ұзақтығы немесе камапнияның ұзақтығы) негізінде белгіленген мерзім ішінде сақтауға жол беріледі.

Жануарлар

19. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жануарлардың әртүрлі түрлері қолданылады. Келесі 2 үлкен көздер тобы бөлінеді:

а) топтарға, табындарға, отарға біріктірілген тірі жануарлар. Мысалы, маймылдар (полиомиелитке қарсы вакцина), жылқылар, қойлар мен ешкілер (жылан мен сіреспе уларына қарсы иммундық сарысулар), мысықтар(аллергендер), қояндар, тышқандар мен аламан тышқандар (құтыруға қарсы вакцина), ешкілер, ірі қара (трансгендік өнімдер);

b) жоғары технологиялық дәрілік заттарды (АТМР) өндіру үшін немесе ферменттерге, антикоагулянттарға және гормондарға арналған шикізат ретінде пайдаланылатын өлі жануарлардан (қойлар мен шошқалардан) алынған жануарлардан алынатын тіндер (жасушалар).

Жануарлар сонымен қатар сипаттамаларға сәйкес сапаны бақылау үшін қолданылады (пирогенділік, уыттылық, зиянсыздық, ерекше белсенділік).

20. Жануарлардың кеуекті энцефалопатиясына қатысты нормативтік талаптарды орындауға қосымша басқа да қауіпті агенттер (зооноз қоздырғыштары, жануарлардың антропозооноздары) мониторингтің тұрақты жұмыс істейтін бағдарламасына сәйкес бақылануы және тіркелуі тиіс. Мұндай бағдарламаларды ұйымдастыру үшін тиісті маманмен кеңесу қажет.

Шикізат ретінде пайдаланылатын донор-жануарлар немесе жануарлар ауырған жағдайда осы жануарлардың жарамдылығы және ауру жануармен байланыста болған жануарлардың өндіріс кезінде (бастапқы материалдар немесе бастапқы шикізат ретінде), өнім сапасын бақылау және қауіпсіздікке сынақтар жүргізу үшін жарамдылығы тұрғысынан тиісті зерттеулер жүргізілуі және тіркелуі тиіс.Құрамына осындай жануар материалы бастапқы шикізат немесе материал ретінде кіретін немесе өндіру кезінде пайдаланылған биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанцияның немесе дәрілік препараттың жарамдылығына қатысты шешім қабылдауға мүмкіндік беретін ретроспективті талдау рәсімі жазбаша құжат нысанында қабылдануы тиіс.Соңғысының қандай донациясы аурудың бар-жоғына теріс нәтиже көрсеткенін анықтау үшін, егер қолданылса, сол жануар-донордан материалды алдыңғы алу кезінде сақталған үлгілерге (егер бар болса) қайта тестілеу жүргізіледі, бұл осы шешімді қабылдау үрдісіне әсер етеді.Бағдарламадан жануарларды алу кезеңін анықтау кезінде донор-жануарларға немесе шикізат ретінде пайдаланылған жануарларға енгізу үшін пайдаланылған терапевтік агенттерді шығару кезеңі ескерілуі тиіс, ол құжатпен ресімделуі тиіс.

21. Шикізат ретінде пайдаланылатын жануарларда және донор жануарларда жұқпалы аурулардың алдын алуға және мониторингіне ерекше назар аудару керек. Қабылданатын шаралар үй-жайларды, жайылымдарды бақылауды, биологиялық қауіпсіздікті, сынақ жүргізу режимдерін бақылауды, жануарларға арналған қосалқы материалдар мен жемшөптерді бақылау көздердіқамтуы тиіс. Бұл тексерулер нормативтік актілердің талаптарына сәйкес ерекше патогендерден бос жануарлар үшін ерекше мәнге ие. Басқа жануарларды (мысалы, отарда немесе табындарда тұратын) күтіп-бағуға және олардың денсаулығын бақылауға қойылатын талаптар айқындалуға тиіс.

22. Трансгендік жануарларды пайдалана отырып өндірілген дәрілік препараттар үшін трансгендік жануарларды жасау үшін пайдаланылған бастапқы жануарлардың қадағалануы қамтамасыз етілуі тиіс.

23. Эксперименттік мақсаттарда пайдаланылатын жануарларды қорғауға, жануарларды ұстайтын виварийлерге, жануарларды күтуге және карантинге қатысты нормативтік актілерге ерекше назар аудару керек. Биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру және сапасын бақылау үшін пайдаланылатын жануарлар ұсталатын виварийлер өндіріс және сапаны бақылау аймақтарынан бөлінуі тиіс.

24. Әртүрлі жануарлар үшін негізгі көрсеткіштер анықталуы керек, содан кейін оларды бақылау және тіркеу керек. Көрсеткіштерге жануарлардың жасы, жынысы, салмағы және денсаулығы кіруі мүмкін.

25. Шатасу қаупі мен ықтимал қауіптердің алдын алу үшін жануарларға, биологиялық агенттерге және сынақтарға қатысты сәйкестендіру жүйесі болуы керек.

Құжаттама

26. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін бастапқы шикізат пен материалдар үшін бақылаудың, оның ішінде микробиологиялық бақылаудың қажетті көлемін қамтамасыз ету үшін дереккөз, шығу тегі, жеткізу тізбегі, өндіріс әдісі және сапаны бақылаудың қолданылатын әдістері туралы қосымша ақпарат талап етілуі мүмкін.

27. Өнімнің кейбір түрлері үшін серияға кіретін материалдардың, атап айтқанда, жоғары технологиялық дәрілік заттарды (ATMP) өндіру кезінде пайдаланылатын соматикалық жасушалардың спецификалық сипаттамасы талап етілуі мүмкін. Аутологиялық дәрілік препарат және арнайы іріктелген донордан алынған дәрілік препарат жағдайларында өнім бір серия ретінде қаралуы тиіс.

28. Өндіру кезінде адам жасушалары немесе донор тіндері пайдаланылатын дәрілік препараттар үшін бастапқы шикізат пен материалдардан бастап, оның ішінде жасушалармен немесе тіндермен байланыста болған барлық заттар туралы ақпаратты қамтитын, дәрілік препаратты қолдану орнында алынғанын растауға дейін толық бақылау қамтамасыз етілуі тиіс.Сонымен бірге, пациенттердің анонимділігі және

олардың денсаулығы туралы ақпараттың құпиялылығы қамтамасыз етілуі керек.Дәрілік препараттың қадағалануын қамтамасыз ететін тиісті жазбалар дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі аяқталған күннен кейін отыз жыл бойы сақталуы тиіс.Ерекше жағдайларда (мысалы, арнайы таңдалған донордан алынған жасушалар) пайдалану үшін арнайы дәрілік препараттардың қадағалануын қамтамасыз етуге ерекше назар аударылуы қажет. Бастапқы шикізат немесе материалдар ретінде қан компоненттерін пайдалана отырып дәрілік заттарды өндіру заңнама талаптарына сәйкес келуге тиіс. Жоғары технологиялық дәрілік заттарды (АТМР) өндіру кезінде заңнамаға сәйкес адам жасушаларының, оның ішінде гемопоэздік дің жасушаларының қадағалануы қамтамасыз етілуге керек.Қажетті кезең ішінде құжаттаманың қадағалануын және сақталуын қамтамасыз ететін іс-шаралар осындай қызметке тартылған тараптар арасындағы техникалық келісімдерге енгізілуі тиіс.

Өндірісі

29. Биологиялық заттар мен өнімдер қасиеттерінің мүмкін болатын жоғары өзгергіштігін ескере отырып, өнімнің өмірлік циклінің әртүрлі кезеңдерінде (мысалы, процесті әзірлеу кезеңінде) процестің сенімділігі мен тұрақтылығын арттыруды қамтамасыз ету қажет, осылайша оның өзгергіштігін төмендетеді және көбеюін арттырады. Қайта бағалау өнім сапасын шолу процесінде жүргізілуі керек.

30. Өсіру жағдайындағы орталар мен реактивтер, әдетте, монокультуралар болып табылатын жасушалардың немесе микроорганизмдердің өсуін қамтамасыз ететіндіктен, биожүктеменің алдын алу мен азайту және онымен байланысты эндотоксиндер метаболиттерімен ластану кепілдігі үшін сапаны бақылау стратегиясына ерекше назар аударылуы тиіс. Әдетте шағын сериялларда өндірілетін жасушаларға негізделген жоғары технологиялық дәрілік заттар (АТМР) үшін әртүрлі денсаулық жағдайы бар донорлардың жасушалық дәрілік препараттары арасындағы айқаспалы контаминация қаупі белгіленген талаптар мен рәсімдерге сәйкес бақылануы тиіс.

Бастапқы шикізат және материалдар

31. Биологиялық бастапқы шикізат пен материалдардың (мысалы, жасушаларды, реагенттерді, қоректік орталарды, буферлерді, сарысуларды, ферменттерді, цитокиндерді, өсу факторларын қоректендіретін криопротекторлар) көзін, шығу тегін және жарамдылығын оларды кейіннен пайдалану үшін нақты анықтаған жөн.Егер қажетті сынақтарды жүргізу көп уақытты қажет етсе, осы сынақтардың нәтижелерін алғанға дейін бастапқы шикізатты өңдеуді бастауға рұқсат етіледі, бірақ осы бастапқы материалдарды пайдалану үшін сәйкессіздік анықталған жағдайда олардың басқа сериялларға әсері ескерілуі және сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына сәйкес тәуекелдер бағалануы тиіс.Мұндай жағдайларда дайын өнім сериясын шығаруға рұқсат беру бастапқы шикізатты сынаудың қанағаттанарлық нәтижелеріне байланысты болады.Өндірістің тиісті кезеңдеріне қойылатын талаптар негізінде барлық бастапқы материалдар сәйкестендірілуі керек.Биологиялық дәрілік препараттарға арналған

қосымша басшылық нұсқаулар Тиісті өндірістік практика стандартының I бөлігінде, ал биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар үшін Тиісті өндірістік практика стандартының II бөлігінде келтірілген.

32. Бастапқы шикізат пен материалдардың жеткізу тізбегі бойынша өту кезінде контаминация қаупін бағалау кезінде жануарлардың кеуекті энцефалопатиясымен байланысты қатерге ерекше назар аудару керек. Сондай-ақ технологиялық жабдықпен немесе өніммен тікелей жанасатын материалдарға (мысалы, асептикалық процесті модельдеу үшін пайдаланылатын қоректік орталарға және өніммен жанасуы мүмкін майлау материалдарына) назар аударылуы тиіс.

33. Контаминация енгізу қаупі және дайын дәрілік препарат үшін тиісті салдарлар өндіріс сатысына тәуелді болмауы салдарынан өнімді қорғау, ерітінділерді, буферлер мен қосылатын компоненттерді дайындау үшін бақылау стратегиясын белгілеу Тиісті өндірістік практика стандартының № 1 қосымшасының тиісті тармақтарында қамтылған қағидаттар мен басшылыққа алынатын нұсқауларға негізделуі тиіс.Бастапқы материалдардың сапасын тексеру үшін, сондай-ақ жасуша негізіндегі өнімдерді асептикалық өндіру процесі үшін қажетті бақылау шаралары ерекше маңызды, мұнда түпкілікті зарарсыздандыру мүмкін емес және микробтық жанама өнімдерді жою мүмкіндігі шектеулі.Тіркеу дерекнамасында немесе клиникалық зерттеулер хаттамасында биожүктеменің рұқсат етілген түрі мен деңгейі белгіленген кезде (мысалы, белсенді фармацевтикалық субстанцияны алу сатысында), бақылау стратегиясы биожүктеменің белгіленген деңгейін ұстап тұратын тәсілдерді көздеуі тиіс.

34. Бастапқы шикізат пен материалдарды стерильдеу қажет болған жағдайда ол мүмкіндігінше термиялық әдіспен жүргізілуі тиіс. Қажет болған жағдайда биологиялық материалдарды инактивациялау үшін пайдаланылатын басқа да тиісті әдістер (мысалы, радиация және сүзу) пайдаланылуы мүмкін.

35. Басқа іс-шараларды, атап айтқанда, тірі тіндерді (жасушаларды) жеткізу кезінде мүмкін болатын биожүктемені азайту мақсатында антибиотиктерді өндірістің ерте кезеңдерінде қолдану қажет болуы мүмкін. Мүмкіндігінше мұндай іс-шаралардан аулақ болу керек, бірақ қажет болған жағдайда оларды пайдалану негізделуі қажет, ал оларды технологиялық процесте қолдану тіркеу дерекнамасында немесе клиникалық зерттеулер хаттамасында көрсетілген сатыда тоқтатылуы тиіс.

36. Биологиялық дәрілік заттар үшін бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын адам тіндері (жасушалары) үшін мынадай талаптарды ескеру қажет:

a) сынақтарды сатып алу, донациялау және жүргізу заңнамамен реттелуі тиіс. Бастапқы шикізатты жеткізетін мекемелер уәкілетті органдардың рұқсатын алуы тиіс. Қажетті рұқсаттардың болуы жеткізілімдерді басқару жүйесі шеңберінде тексерілуі тиіс;

b) басқа елдерден адам тіндерін (жасушаларын) импорттау жағдайларында нормативтік құқықтық актілерге баламалы сапа мен қауіпсіздікті бақылаудың тиісті

стандарттары сақталуы тиіс. Сондай-ақ елеулі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар туралы қадағалаудың және хабарламалардың заңнамада белгіленген талаптары сақталуы тиіс;

c) кейбір жағдайларда биологиялық дәрілік препараттар үшін бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын тіндермен (жасушалармен) жұмыс тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде (мысалы, жасушалардың бас банкін құру алдындағы бастапқы жасушалық банктерді немесе жасушалық желілерді құру үшін) жүргізіледі. Мұндай жағдайларда, заңнамаға сәйкес, жұмыстың осы кезеңдеріне жауап беретін жауапты тұлға болуы керек;

d) тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекеменің жауапты тұлғасы дәрілік препаратты өндірушіге жеткізу алдында тіндерді (жасушаларды) пайдалануға рұқсат береді, одан кейін бастапқы материалдарды бақылаудың стандартты рәсімдері қолданылады. Тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекеме жеткізетін барлық тіндерді (жасушаларды) сынау нәтижелері дәрілік препаратты өндірушіге ұсынылуы керек. Бұл ақпарат материалдарды тиісті бөлу және сақтау тәсілдерін анықтау үшін пайдаланылуы тиіс. Қажет болған жағдайда тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемеден сынақ нәтижелерін алғанға дейін дәрілік препаратты өндірушіге тіндерді (жасушаларды) жеткізуге болады. Бұл тіндермен (жасушалармен) айқаспалы контаминацияны болдырмау үшін тиісті бақылау шаралары болған кезде мүмкін болады, оған тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемеде жауапты тұлғаның рұқсаты алынды;

e) өндірістік алаңға адам тіндерін (жасушаларын) тасымалдау жауапты тараптар арасындағы жазбаша келісімге сәйкес жүзеге асырылуы тиіс. Өндірістік алаңдарда сақтау мен тасымалдаудың тиісті ерекше шарттарының сақталуын құжаттамалық растау болуы қажет;

f) тіндермен (жасушалармен) байланыста болған материалдарды қоса алғанда, тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемеден бастап алушыға жеткізгенге дейін қадағалау талаптары сақталуы тиіс;

g) жауапты тараптар (мысалы, өндірушілер, тіндерді алу (тексеру) жөніндегі мекемелер, демеушілер, тіркеу куәліктерін ұстаушылар) арасында тараптардың әрқайсысының жауапкершілік саласын (жауапты және Уәкілетті тұлғаларды қоса алғанда) айқындайтын келісім болуы тиіс.

37. Гендік терапияға қатысты мынадай талаптарды ескеру қажет:

a) вирустық векторларды қолдана отырып өндірілген өнімдер үшін бастапқы материалдар вирустық вектор алынған компоненттер, яғни пакеттік жасушаларды трансфекциялау үшін қолданылатын негізгі вирустық тұқым немесе плазмидтер және пакеттік жасушалар желісі үшін қолданылатын жасушалардың негізгі банкі болып табылады;

b) вирустар мен вирустық векторларды қоспағанда, плазмидтерді, вируссыз векторларды және генетикалық модификацияланған микроорганизмдерді пайдалана

отырып өндірілген өнім үшін бастапқы материалдар продуцент-жасушаларды, яғни плазмидтерді, иесі бактерияны және рекомбинантты микроорганизмдердің бас банкін жасау үшін пайдаланылатын компоненттер болып табылады;

c) генетикалық модификацияланған жасушалар үшін бастапқы материалдар генетикалық модификацияланған жасушаларды, яғни векторларды өндіруге арналған бастапқы материалдарды, сондай-ақ адам немесе жануарлар жасушаларын алу үшін қолданылатын компоненттер болып табылады;

d) осы Стандарттың принциптері генді беру үшін қолданылатын вектор немесе плазмид өндіру үшін қолданылатын жасушалар банкі жүйесінен бастап қолданылады.

38. Адам немесе жануар тектес жасушалар қоректендіретін жасушалар ретінде пайдаланылатын өндірістік процестер кезінде заңнама талаптарына сәйкес бақылауды қоса алғанда, осы материалдардың көздеріне, сынақтарына, тасымалдануына және сақталуына тиісті бақылау жүргізілуі ти

Себінді культуралар және жасушалар банкі жүйесі

39. Бірнеше рет қайта себу немесе генерациялардың көп саны салдарынан болуы мүмкін қасиеттердің жағымсыз өзгеруінің алдын алу үшін микроорганизмдер дақылдарынан, жасушалар дақылдарынан алынатын биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды өндіру немесе жануарлардың эмбриондарында, тіндері мен органдарында көбейту басты және жұмыс істейтін вирустық егістік дақылдары және (немесе) жасушалар банктері жүйесіне негізделуі тиіс. Мұндай жүйе жоғары технологиялық дәрілік заттардың (ATMP) барлық түрлеріне қолданылмауы мүмкін.

40. Егістік дақыл немесе жасушалар банкі мен биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препарат арасындағы генерация (екі еселеу, пассаж) саны тіркеу дерекнамасындағы немесе клиникалық зерттеулер хаттамасындағы спецификация талаптарына сәйкес келуі тиіс.

41. Басты және жұмыстық егістік дақылдарын қоса алғанда, егістік дақылдары мен жасушалар банкін құру өнімнің өмірлік циклін басқарудың бір бөлігі болып табылуға және тиісті жағдайларда жүргізілуге тиіс.Өндірістік орта егіс дақылдары мен жасушалар банктерінің, сондай-ақ олармен жұмыс істейтін персоналдың қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін тиісті бақылауда болуы тиіс.Егістік дақылдарын және жасушалар банкін құру кезінде бір аймақта немесе сол бір персоналда басқа тірі немесе жұқтыратын материалдармен (мысалы, вирустармен, жасушалардың сызықтарымен немесе штаммдарымен) бір мезгілде жұмыс істеуге жол берілмейді. Осы Стандарттың қағидаттары ғана қолданылуы мүмкін басты егістік дақылдарын немесе жасушалардың бас банкін генерациялау алдындағы сатылардың қадағалануын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін құжаттама қолжетімді болуға тиіс.Осы құжаттама әзірлеу кезінде

пайдаланылған және өнімнің қауіпсіздігіне әсер етуі мүмкін компоненттерге (мысалы, биологиялық текті реагенттер) қатысты бастапқы көзден және егер қолданылса, гендік-инженерлік өнімді алуға дейінгі ақпаратты қамтуы тиіс.

42. Жасушалардың және басты және жұмыстық егістік дақылдарының басты және жұмыс банктері қалыптасқаннан кейін карантин және пайдалануға рұқсат беру жөніндегі рәсімдер сақталуға тиіс. Контаминанттарға қатысты тиісті біліктілік пен сынақтар жүргізілуі тиіс. Олардың одан әрі жарамдылығы кейіннен сипаттамалардың тұрақтылығымен және өнімнің кейінгі серияларының сапасымен расталуы тиіс. Егістік дақылдарының немесе жасуша банктерінің тұрақтылығы мен көбеюінің дәлелі құжатпен ресімделуі қажет. Жазбалардың мазмұны тенденцияларды (трендтерді) бағалауға мүмкіндік беруі тиіс.

43. Егістік дақылдары мен жасуша банктерін олардың контаминация немесе өзгеру қаупі аз болатындай жасау, сақтау кажет (мысалы, сұйық азотта герметикалық контейнерлерде сақтау керек). Әртүрлі егістік дақылдары мен жасуша банктері бір аймақта немесе сол бір жабдықты пайдалана отырып сақталған жағдайда материалдардың инфекциялық сипатын ескере отырып, шатастырып, айқаспалы контаминацияны болдырмау жөнінде шаралар қабылдануы тиіс.

44. Жасуша негізіндегі дәрілік заттар көбінесе шектеулі пассаждардан алынған жасушалық қорлардан жасалады. Негізгі және жұмыс істейтін жасуша банктерінің екі деңгейлі жүйесінен айырмашылығы, жасуша қорына негізделген өндірістік циклдердің саны өсуден кейін алынған аликвоттармен шектеледі және өнімнің бүкіл өмірлік цикліне қолданылмайды. Валидация хаттамасы жасуша қорының өзгеруін ескеруі тиіс.

45. Сақтауға арналған сыйымдылықтар тұмшаланып жабылуы, нақты таңбалануы тиіс; тиісті температурада ұсталуы тиіс. Сақталатын ыдыстардың құжаттық есебін жүргізу қажет. Сақтау температурасын үздіксіз тіркеу керек, ал сұйық азоты бар қондырғыларда оның деңгейін бақылау керек. Сақтау параметрлерінің белгіленген шектерден ауытқуы және кез келген қабылданған түзету және ескерту әрекеттері құжатпен ресімделуі тиіс.

46. Толық жоғалтпау үшін қорларды бөліктерге бөліп, бөлек сақтау ұсынылады. Орналасқан жерді бақылау көрсетілген талаптардың орындалуын қамтамасыз етуі тиіс.

47. Қорларды сақтау және өңдеу шарттары сол процедуралар мен параметрлерге сәйкес анықталуы керек. Егіс дақылдарын сақтау қоймасынан (жасушалар банкінен) контейнерлер алынғаннан кейін оларды қоймаға қайта қайтаруға жол берілмейді.

Жұмыс қағидаттары

48. Белгіленген мерзімділік өзгерістерді басқару кезінде дайын дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне әсер ететін өзгерістердің кумулятивтік әсерлерін (мысалы, өндірістік процестерде) қоса алғанда, әсерлер қарастырылуы тиіс.

49. Дәрілік препараттың сапасына әсер ететін сыни операциялық (технологиялық) немесе басқа да бастапқы параметрлер айқындалуы, валидациялануы, құжатталуы және белгіленген талаптарға сәйкес ұсталуы тиіс.

50. Өндірістік аймақтарға шикізат пен материалдардың түсуін бақылау стратегиясы сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына негізделуі тиіс. Асептикалық процестер үшін таза немесе таза және оқшауланған аймаққа түсетін ыстыққа төзімді шикізат пен материалдар мүмкіндігінше оларға өтетін автоклав немесе құрғақ ыстық ауалы шкафы арқылы түсуі тиіс. Ыстыққа төзімді емес шикізат пен материалдар ауа шлюздері арқылы есіктерді бұғаттай отырып, жоғарғы бетін тиімді санитарлық өңдеу рәсімдеріне ұшырауы тиіс. Егер оларда таза аймаққа өту үшін қажетті сатылар санына сәйкес келетін орамалар саны болса және оның жоғарғы бетіне санитарлық өңдеу жолымен тиісті сақтық шараларын сақтай отырып, әуе шлюзі арқылы енгізілетін болса, заттар мен материалдарды басқа жерде стерильдеуге рұқсат етіледі,

51. Қоректік ортаның өсу қасиеттері олардың болжамды пайдалануға жарамдылығын дәлелдеу үшін расталуы керек. Қоректік орта мүмкіндігінше орнында зарарсыздандырылуы керек. Газдарды, қоректік орталарды, қышқылдарды немесе сілтілерді, көбікті сөндіргіштерді және т.б. жоспарлы беру кезінде ферментерлерге мүмкіндігінше беру желісіне салынған стерильдеулайтын сүзгілерді пайдалану керек.

52. Ферментерлер мен басқа да ыдыстарға заттарды немесе дақылдарды қосу, сондай-ақ олардан сынама алуды контаминацияны болдырмау үшін мұқият бақыланатын жағдайларда жүргізу қажет. Қоспаларды енгізу немесе сынамаларды алу кезінде ыдыстардың дұрыс жалғануын бақылау қажет.

53. Қажет болған жағдайда серияларды өндіру жөніндегі жазбаларға бақылау нәтижелерін енгізе отырып, кейбір өндірістік процестерге (мысалы, ферментацияға) тұрақты бақылау жүргізу керек. Үздіксіз өсіру әдісін қолдана отырып өндіру кезінде осындай өндірістік әдісті таңдау нәтижесінде пайда болатын сапаны бақылауға қойылатын арнайы талаптарға назар аудару керек.

54. Өнімдерді центрифугалау және араластыру процестері аэрозольдердің пайда болуына әкелуі мүмкін, сондықтан айқаспалы контаминацияны болдырмау үшін бұл процестерді оқшауланған аймақтарда жүргізу керек.

55. Кездейсоқ, әсіресе тірі микроорганизмдердің таралуы кезінде шұғыл қауіпсіздік шаралары қабылдануы тиіс. Микроорганизмдердің әрбір түрі немесе тобы үшін деконтаминация бойынша арнайы іс-шаралар көзделуі тиіс. Бір түрдегі бактериялардың әртүрлі штаммдарын немесе өте ұқсас вирустарды қолданған кезде бұл процедура деконтаминация үшін тиісті агентке (агенттерге) төзімділікте елеулі айырмашылықтар болмаған кезде тек бір штаммға немесе вирусқа қатысты валидациялануы мүмкін.

56. Егер өндіру және бақылау үшін пайдаланылатын материалдар, сондай-ақ қағаз ақпарат тасығыштары анық контаминацияланған (мысалы, төгілген сұйықтықтар, аэрозольдер немесе ықтимал қауіпті микроорганизмдер) болып табылса, олар тиісінше

дезинфекциялануы тиіс немесе ақпараттың қағаз тасығыштарындағы ақпарат өзге де тәсілдермен берілуі тиіс.

57. Өндіріс барысында вирустарды инактивациялау немесе жою кезінде өңделмеген өнім тарапынан өңделген өнімді қайта контаминациялауға қарсы шаралар қабылдау қажет.

58. Реагенттерді қосу арқылы активтендірілетін өнімдер үшін (мысалы, вакциналарды өндіру процесінде микроорганизмдер) үрдіс тірі микроорганизмдердің толық инактивациясына кепілдік беруі тиіс. Дақыл мен инактивациялаушы агентті мұқият араластырғаннан кейін өніммен жанасатын, дақылмен байланыста болған барлық жоғарғы беттері ескерілуі тиіс.

59. Хроматографиялық әдістерді қолдану кезінде әртүрлі жабдықтар қолданылады. Сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары сорбенттерді, колонкалар корпустарын және басқа да жабдықтарды бақылау стратегиясын әзірлеу кезінде оларды кампаниялар режимінде немесе бірнеше дәрілік препараттарды өндіруге арналған үй-жайларда өндіру үшін пайдалану кезінде сақталуы тиіс. Әртүрлі технологиялық сатыларда бірдей сорбенттерді пайдалану ұсынылмайды. Колонкаларды зарарсыздандырудың немесе дезинфекциялаудың қолайлы өлшемдерін, жұмыс жағдайларын, қалпына келтіру әдістерін, қызмет ету мерзімін және әдістерін белгілеу керек.

60. Сәулеленген жабдықтар мен материалдарды пайдалануға қатысты қосымша нұсқаулықтар Тиісті өндірістік практика стандартының № 12 қосымшасында келтірілген.

61. Контейнерлердің толтырылғаннан кейін олардың тұтастығы мен тығыздығына кепілдік беретін жүйе болуы керек және егер өнім немесе аралық өнім ерекше қауіп төндірсе, кез-келген ағып кету немесе шашылу (төгілу) жағдайында рәсімдер қарастырылуы керек. Құю және өлшеп-оралған жөніндегі операциялар үшін өнімді белгіленген шектерде (мысалы, уақыт және/немесе температура) ұстап тұруды қамтамасыз ететін шарттарды сақтау бойынша рәсімдер болуы тиіс.

62. Биологиялық агенттері бар контейнерлермен (ампулалармен, флакондармен және т.б.) жұмыс басқа дәрілік препараттардың контаминациясын немесе тірі агенттердің өндірістік немесе қоршаған ортаға енуін болдырмайтындай етіп жүргізілуі тиіс. Аталған тәуекелдерді басқаруға қатысты шешім қабылдау үшін осындай организмдердің өміршеңдігі және олардың биологиялық жіктелуі (патогенділік тобы) назарға алынуы тиіс.

63. Қаптамаға заттаңбаларды дайындауға, басып шығаруға, сақтауға және енгізуге, оның ішінде бастапқы (ішкі) және қайталама (тұтынушылық) қаптамаға пациент-спецификалық препараттар (өнімдер) үшін немесе генетикалық инженерия әдістерін пайдалану туралы арнайы ақпаратты енгізуге тиісті назар аудару керек. Егер жоғары технологиялық дәрілік заттар (АТМР) аутологиялық қолдануға арналған болса, заттаңбада пациенттің бірегей сәйкестендіргіші және "тек аутологиялық қолдану үшін"

деген жазу көрсетілуі тиіс. Егер қайталама (тұтынушылық) қаптама болмаса, бұл ақпарат бастапқы (ішкі) қаптамада көрсетілуі тиіс.

64. Сақтаудың өте төмен температурасын пайдаланған жағдайда таңбалаудың пайдаланылатын температураға төзімділігі расталуы тиіс.

65. Өнім сапасы үшін маңызы бар донордың (адамның немесе жануардың) денсаулық жағдайы туралы ақпарат сатып алудан кейін қол жетімді болған кезде, бұл кері қайтарып алу рәсімдерінде ескерілуі тиіс.

Сапаны бақылау

66. Өндіріс процесіндегі бақылау басқа дәрілік препараттарға қарағанда биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттар сапасының тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін аса маңызды болып табылады. Операцияаралық бақылау дайын өнімнің сапасы үшін маңызды болып табылатын жағдайларды бақылау мақсатында өндірістің тиісті сатыларында жүзеге асырылуы тиіс .

67. Аралық өнімдерді ұзақ уақыт (күн, апта немесе одан да ұзақ) сақтауға болатын жағдайларда, өндіріс процесінде ең көп сақтау кезеңі бар аралық өнімдерден өндірілген дайын өнім сериялarының тұрақтылығын сынаудың ағымдағы бағдарламасына қосу мүмкіндігі қарастырылуы тиіс.

68. Шектеулі мөлшерде қол жетімді болуы мүмкін жасушалардың белгілі бір типтері үшін (мысалы, жоғары технологиялық дәрілік заттарды (ATMP) өндіруде пайдаланылатын аутологиялық жасушалар) және егер бұл тіркеу дерекнамасына жол берілген жағдайда сынақ жүргізу және бақылау үлгілерін сақтау тәртібі өзгертілуі мүмкін, ол құжатпен ресімделеді.

69. Жоғары технологиялық жасушалық дәрілік заттарға қатысты стерильділікке арналған тестілер бактериялар мен саңырауқұлақтармен контаминацияның жоқтығының дәлелдемесін алу үшін, сондай-ақ өсірудің арнайы шарттарын талап ететін организмдерді (қажет болған жағдайда) табу мүмкіндігі үшін антибиотиктерден бос жасуша дақылдарында немесе жасуша банктерінде жүргізілуі тиіс.

70. Тиісті бақылау стратегиясы жарамдылық мерзімі қысқа (14 күнге дейін) биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жүзеге асырылуы тиіс, олар үшін дайын өнімнің барлық партиясының сапасына сынақтар жүргізу аяқталғанға дейін серия шығару талап етіледі (мысалы, стерильділігін зерттеу). Мұндай бақылау дәрілік препараттың қасиеттерін және өндірістік процесті терең түсінуге негізделуі тиіс және бастапқы шикізат пен материалдардың бақылауы мен өзіне тән қасиеттерін назарға алуы тиіс. Өндірістік және талдамалық деректерді бағалауға тартылған жекелеген қызметкерлердің міндеттерінің тізбесін қамтитын бүкіл шығару рәсімінің нақты және толық сипаттамасы болуы қажет. Үрдістерді (трендтерді) бағалауға мүмкіндік беретін жазбаларды жүргізуді қоса алғанда, сапаны қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігін үздіксіз бағалау жүргізілуі тиіс. Егер дайын дәрілік препараттың қысқа жарамдылық

мерзіміне байланысты сынақ жүргізу мүмкін болмаған жағдайда сериялардың сәйкестігін алдын ала растауды жүргізуге мүмкіндік беретін тиісті нәтижелерді алудың баламалы әдістері (мысалы, жылдам микробиологиялық әдістер) көзделуі тиіс. Сәйкестікті растау және серияны шығару рәсімі екі және одан да көп сатыларды жүзеге асыру жолымен жүргізілуі мүмкін:

а) жауапты тұлғаның өндіріс жағдайларына, стандартты рәсімдерден барлық ауытқуларға және Уәкілетті тұлғаның өнім сериясын шығаруға бастапқы рұқсат беруі үшін қолда бар талдамалық нәтижелерге енгізілуі тиіс серияларды өндіру процесіне қатысты жазбаларды және өндірістік орта мониторингінің нәтижелерін (қажет болған жағдайда) бағалауы;

b) Уәкілетті тұлғаның соңғы Талдамалық сынақтардың нәтижелерін және серияның белгіленген талаптарға сәйкестігін қорытынды растау үшін басқа да қолжетімді ақпаратты бағалауы.

Өзіндік ерекшелік шегінен шығатын сынақтар нәтижелерін алған жағдайда қажетті іс-шараларды (медицина қызметкерлерімен өзара іс-қимылды қоса алғанда) сипаттайтын рәсім көзделуі тиіс. Мұндай жағдайлар толық көлемде тексерілуі тиіс. Мұндай жағдайлардың қайталану мүмкіндігін болдырмауға бағытталған тиісті түзету және ескерту әрекеттері жазбаша құжат нысанында тіркелуі тиіс.

В бөлімі. Өнімнің жекелеген түрлері жөніндегі арнайы нұсқаулық

В1. Жануарлардан алынатын дәрілік препараттар

Бұл бөлім жануарлардан алынатын материалдарға, оның ішінде мал сою алаңы секілді мекемелерден алынған материалдарға қатысты қолданылады. Жеткізу тізбектері кең және күрделі болуы мүмкін болғандықтан, сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына негізделген бақылау құралдары қолданылуы керек. Бұл ретте белгілі бір сатыларда тиісті сынақтар жүргізуді қоса алғанда, фармакопеялық талаптарды ескеру қажет. Әдетте, жеткізу схемасының жеткілікті толық сипаттамасын қоса алғанда, жеткізу тізбегінің әрбір қатысушысының рөлін нақты көрсете отырып, жеткізу тізбегінің қадағалануын қамтамасыз ететін тиісті құжаттама жүргізілуі тиіс.

1. Адам үшін қауіпті жануарлар ауруларының мониторингі бағдарламаларының болуы қажет (ветеринариялық куәландыру). Қауіп факторларын бағалау кезінде мемлекет аумағында аурудың таралуына қатысты сенімді көздердің хабарламалары назарға алынуы тиіс. Әлемде жануарлардың аурушаңдығы мониторингін жүзеге асыратын ұйымдардың бірі Халықаралық эпизоотиялық бюро болып табылады. Хабарламалар жануарлардың денсаулық жағдайын тексеру туралы ақпаратпен және мемлекеттік және жергілікті деңгейдегі бақылау бағдарламасымен (бағдарламаларымен) сүйемелденуі тиіс. Соңғысына жануарлар алынған көздерді (мысалы, фермалар немесе мал қоралары) бақылау және жануарларды мал сою орнына тасымалдау кезінде бақылау шаралары кіреді.

2. Мал сою орындары оларды жануарлар тіндерін жеткізушілер ретінде пайдаланған кезде заңнама талаптарына сәйкес болуы тиіс. Уәкілетті органдардың жемшөп қауіпсіздігі мен сапасы талаптарының сақталуын және жануарлар мен өсімдіктерге қатысты заңнамаға сәйкестігін растайтын есептері назарға алынуы тиіс.

3. Мал сою орындары секілді ұйымдардағы бастапқы шикізат пен материалдарды бақылау жөніндегі іс-шаралар персоналдың кәсіби даярлығының қанағаттанарлық деңгейін, материалдардың қадағалануын, бақылау мен тұрақтылықты қамтамасыз ету үшін сапаны басқару жүйесінің белгілі бір элементтерін қамтуы тиіс. Бақылаудың тиісті деңгейін қамтамасыз ету шартымен заңнамада көзделмеген шаралар қолданылуы мүмкін.

4. Материалдардың сапасына әсер ететін араласулардың алдын алуды қамтамасыз ететін немесе кем дегенде бастапқы материалдарды немесе шикізатты өндірістік тізбек немесе жеткізу тізбегі бойынша жылжыту кезінде осындай іс-шараларды өткізу туралы ақпарат беретін бастапқы шикізат пен материалдарды бақылау жөніндегі іс-шаралар көзделуі тиіс. Көрсетілген іс-шаралар материалдарды бастапқы жинау орындарынан ауыстыруға, ішінара және толық тазарту жүргізуге, сақтау, жинақтау, орналастыру және делдалдарда болуға қатысты жүргізілуі тиіс. Өнімнің қадағалануын қамтамасыз ететін жүйе шеңберінде жүргізілген іс-шараларды, оларға байланысты кез келген бұзушылықтарды, тергеулер мен қабылданған шараларды тіркеуді қоса алғанда, түбегейлі тіркеуді жүргізген жөн.

5. Өндірістің әртүрлі кезеңдерінде материалдарды бақылау талаптарының сақталуын растайтын бастапқы шикізат пен материалдарды жеткізушілердің тұрақты аудиттері жүргізілуі керек. Оқиғалардың маңыздылығына сәйкес мұқият жүргізілген оқиғаларды тексеру туралы толық құжаттама болуы тиіст. Тиімді түзету және ескерту әрекеттерін қамтамасыз ететін жүйелер болуы қажет.

6. Ксеногендік жасушалық дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын тіндер (жасушалар) мен органдар тек басқа жануарлардан оқшауланған тұтқында ұсталатын және осы мақсаттар үшін арнайы өсірілген жануарлардан алынуы тиіс. Жабайы жануарлардың тіндерін (жасушаларын) және органдарын немесе мал сою алаңынан алынған жануарларды, сондай-ақ негізін қалаушы жануарлардың тіндерін (бөгде текті генді алып жүретін жануарлар ағзасы) пайдалануға жол берілмейді. Жануарлардың денсаулық жағдайына қатысты бақылау және құжаттама жүргізу керек.

7. Ксеногендік жасушалық терапия кезінде жануарлар жасушаларын жеткізуге және сынауға қатысты тиісті ұсынымдар сақталуы тиіс. Ксеногендік дәрілік препараттарға қатысты талаптар тиісті актілермен көзделеді.

В2. Аллергендердің дәрілік препараттары

Материалдар табиғи көздерден алу немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолдану арқылы шығарылуы мүмкін:

1. Бастапқы материалдарды жеткізу сәйкестігіне кепілдік беру үшін қажетті мәліметтерді қамтитын олардың сипаттамасы болуы тиіс (мысалы, жалпы қабылданған және ғылыми атауы, шығу тегі, табиғаты, контаминанттар мазмұнының шектері, осындай материалдарды алу әдісі). Жануарлар материалдары дені сау жануарлардан алынуы керек. Аллергендерді алу үшін қолданылатын колониялар үшін (мысалы, кенелер, жануарлар) биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ететін тиісті бақылау жүйесі болуы керек. Аллергендердің дәрілік препараттары олардың сапасын қамтамасыз ететін тиісті жағдайларда сақталуы тиіс.

2. Алдын ала өңдеуді, экстракцияны, сүзуді, диализді, концентрацияны немесе лиофилизацияны қамтитын технологиялық процестің кезеңдері түбегейлі сипатталуы тиіс.

3. Аллергендердің модификацияланған сығындыларын (мысалы, аллергоидтар, конъюгаттар) өндіру үшін қолданылатын модификация процестері тиісті құжаттамада сипатталуы керек. Технологиялық процестегі аралық өнімдер сәйкестендірілуі және бақылануы тиіс.

4. Аллергендер сығындыларының қоспалары бір көзден алынған бастапқы материалдардың жеке сығындыларынан дайындалуы керек. Әрбір жеке сығынды жеке белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде анықталуы керек.

В3. Жануарлардың иммундық сарысуларының дәрілік препараттары

1. Биологиялық текті антигендерді олардың сапасына, жанама агенттердің болмауының тұрақтылығына кепілдік беру үшін бақылауға ерекше назар аударылуы тиіс. Жануарларды иммундау үшін пайдаланылатын материалдарды дайындау (мысалы , антигендерді, гаптен-тасымалдаушыларды, адъюванттарды, тұрақтандырушы агенттерді пайдалану (енгізу) және мұндай материалдарды тікелей иммундау алдында сақтау жазбаша құжат нысанында қабылданған рәсімдерге сәйкес жүргізілуі тиіс.

2. Иммундау, қанды зерттеу және қан алу рәсімдері тіркеу деректеріне сәйкес жүргізілуі тиіс.

3. Антиденелердің субфрагменттерінен дәрілік препараттарды өндіру шарттары(мысалы, Fab және F (ab')2 антигенінің байланыстыру учаскелері) және одан арғы кез келген модификациялар валидацияланған және бекітілген параметрлерге сәйкес болуы тиіс. Егер өндірісте қолданылатын ферменттер бірнеше компоненттерден тұрса, олардың тұрақтылығы қамтамасыз етілуі керек.

В4. Вакциналар

1. Құс эмбриондарын пайдалану кезінде оларды алу үшін пайдаланылатын барлық отардың денсаулығы қамтамасыз етілуі керек (нақты патогендерден босатылған отарға және сау отарға).

2. Аралық өнімдерді сақтау үшін пайдаланылатын контейнерлердің бүтіндігін және оларды сақтау уақытын валидациялау жүргізілуі тиіс.

3. Құрамында тірі биологиялық агенттер бар аймақтарда құрамында белсенділігі жойылған дәрілік препараттар бар ыдыстарды ашуға және олардан Сынама алуға тыйым салынады.

4. Аралық немесе дайын өнімді өндіру процесінде белсенді компоненттерді, адъюванттар мен қосымша заттарды қосу кезектілігі технологиялық нұсқаулықтарға сәйкес келуі тиіс.

5. Биологиялық қауіптіліктің жоғары деңгейі берілген микроорганизмдерді (мысалы , пандемиялық штаммдар) өндіру немесе сынау үшін пайдаланған жағдайда қажетті оқшаулау шаралары қамтамасыз етілуі тиіс. Тиісті уәкілетті органнан көрсетілген іс-шараларды жүргізуге рұқсаттың құжаттық растамасы алынуға тиіс. Көрсетілген құжаттама жазбаша құжат түрінде қабылдануы және тексеру үшін қол жетімді болуы тиіс.

В5. Рекомбинантты өнімдер

1. Белгілі бір диапазонда рұқсат етілген қоспалары бар дәрілік препарат қасиеттерінің тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін жасушалардың өсуі, ақуыз экспрессиясы және тазарту кезінде технологиялық процестердің валидацияланған шарттары сақталуы тиіс. Өндірісте қолданылатын жасушалардың белгілі бір түрлерінде вирустық контаминацияның болмауын қамтамасыз ету үшін қосымша шаралар қажет болуы мүмкін. Өндірісі өсіру кезінде жасушалардың бірнеше рет жиналуын көздейтін дәрілік препараттар үшін оның ұзақтығы бекітілген шектерде болуы тиіс.

2. Негізгі продуцент ақуыздарынан, нуклеин қышқылдарынан, көмірсулардан, вирустардан және басқа қоспалардан тазарту процестері белгілі бір валидацияланған шектерде жүргізілуі керек.

В6. Моноклоналды антиденелердің дәрілік препараттары

1. Моноклоналды антиденелерді тышқан немесе адам гибридінен немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясымен шығаруға болады. Дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен сапасын қамтамасыз ету үшін бастапқы жасушаларға (оның ішінде оларды пайдаланған жағдайда қоректендіретін жасушаларға) және гибридоманы (жасушалар желісін) жасау үшін пайдаланылатын бастапқы материалдарға қатысты бақылау бойынша тиісті іс-шаралар жүргізілуі тиіс. Бұл іс-шаралар бекітілген шектерде жүргізілетініне көз жеткізу керек. Дәрілік препаратта вирустардың жоқтығын дәлелдеуге ерекше назар аудару керек. Бір технологиялық негізде өндірілген дәрілік препараттардың жарамдылығын дәлелдеу үшін олардың біреуін сынау кезінде алынған деректерді пайдалануға болады.

2. Өндірістік процестің аралық және соңғы сатысындағы өлшемдер бақыланатындығы және бекітілген шектерде екендігі тексерілуі керек.

3. Антиденелердің субфрагменттерін (мысалы, Fab, F(ab')2, scFv) және кез келген басқа модификацияларды (мысалы, радиоактивті белгілерді енгізу, конъюгация,

химиялық байланыстыру үшін) дайындауға арналған өндірістік жағдайлар валидацияланған параметрлерге сәйкес келуі тиіс.

В7. Трансгендік жануарлардың дәрілік препараттары

Трансгендік көзден алынған бастапқы материалдың тұрақтылығын қамтамасыз ету стандартты трансгендік емес биотехнологиялық көздерді қолданғаннан гөрі проблемалы болып табылады. Демек, сериядан серияға дейін дәрілік препараттың барлық қасиеттерінің тұрақтылығын дәлелдеу үшін жоғары талаптар сақталуы тиіс.

1. Биологиялық дәрілік препараттарды өндіру үшін жануарлардың әртүрлі түрлері пайдаланылуы мүмкін, оның ішінде биологиялық сұйықтықтарды (мысалы, сүт) алу және тазарту жүргізілуі мүмкін. Жануарлардың нақты және ерекше белгілері болуы керек. Бастапқы сәйкестендіру маркері жоғалған жағдайда қайталанатын шаралар көзделуі тиіс.

2. Жануарларды ұстау және күту шарттары жануарлардың патогендік агенттермен және зооноздармен ең аз байланысын қамтамасыз етуі керек. Қоршаған ортаны қорғаудың тиісті шаралары әзірленуі тиіс. Құжаттамаға тиісті жазба енгізе отырып, жануарлардың денсаулығын бақылау бағдарламасы әзірленуі тиіс. Сондай-ақ кез келген инциденттер тексерілуі және олардың жануарды және бұрын алынған өнім сериялары одан әрі пайдалану мүмкіндігіне әсері анықталуы тиіс. Жануарларды емдеу үшін қолданылған кез келген дәрілік препараттар өндірілетін дәрілік препараттың контаминациясына әкелмейтініне көз жеткізу керек.

3. Негізін қалаушы жануардан өндіріс үшін пайдаланылатын жануарларға дейінгі асыл тұқымды құжаттама болуы керек. Жануарлардың әртүрлі трансгендік сызықтарынан алынған материалдарды араластыруға тыйым салынады, өйткені олар әртүрлі жануарлардың негізін қалаушылардан шыққан.

4. Материалдарды алу жүргізілетін жағдайлар тіркеу деректері мен клиникалық зерттеулердің хаттамасына сәйкес келуі тиіс. Материалды алу кестесі және жануарлар дәрілік препаратты өндіру процесінен шығарылуы мүмкін жағдайлар бекітілген рәсімдер мен қолайлылық өлшемдеріне сәйкес болуы тиіс.

В8. Трансгендік өсімдіктердің дәрілік препараттары

Трансгендік көзден алынған бастапқы материалдың тұрақтылығын қамтамасыз ету стандартты трансгендік емес биотехнологиялық көздерді қолданғаннан гөрі проблемалы болып табылады. Демек, сериядан серияға дейін дәрілік препараттың барлық қасиеттерінің тұрақтылығын дәлелдеу үшін жоғары талаптар сақталуы тиіс.

1. Бас және жұмыс трансгендік банктердің өсімдік тектес бөгде материалдармен және тиісті бөгде агенттермен контаминациялануын болдырмау үшін іс-шаралардың алдындағы немесе осы қосымшаның а бөлігінде көрсетілген іс-шаралардан кейінгі қосымша шаралар қажет болуы мүмкін. Генерациялардың белгілі бір саны бойына геннің тұрақтылығына бақылау жүргізілуі тиіс.

2. Әр түрлі өсімдік дақылдарынан егіннің тұрақты болуын қамтамасыз ету үшін мұндай өсімдіктер нақты және ерекше таңбаға ие болуы керек және олардың негізгі сипаттамалары көрсетілуі керек. Атап айтқанда, мәдениетке кіретін өсімдіктердің денсаулық жағдайын оларды өсіру кезеңінде белгілі бір кезеңділікпен бақылау керек.

3. Дақылдарды қорғау үшін сақтық шаралары белгіленуі керек. Мүмкіндігінше оларды микробиологиялық агенттердің контаминациясын және басқа түрдегі өсімдіктердің кросс-контаминациясын азайту керек. Пестицидтер мен тыңайтқыштар сияқты материалдармен дәрілік препараттың контаминациясын болдырмау үшін шаралар қабылдануы тиіс. Құжаттамаға тиісті жазбалар енгізіле отырып, мониторинг бағдарламасы әзірленуі тиіс, сондай-ақ кез келген инциденттер тексерілуі және олардың мәдениетті өндірістік процесте одан әрі пайдалану мүмкіндігіне әсері анықталуы тиіс.

4. Өсімдіктерді өндірістік процестен шығаруға болатын жағдайларды анықтайтын жағдайлар нақты анықталуы керек. Өнімді тазалау рәсіміне кедергі келтіруі мүмкін материалдар (мысалы, негізгі белоктар) үшін қолайлылық шегін белгілеу керек. Нәтижелер бекітілген нормалар шегінде екендігі расталуы тиіс.

5. Дәрілік препараттың сапалық сипаттамаларына, сондай-ақ рекомбинантты ақуыздың өндірістік шығысына әсер етуі мүмкін қоршаған орта жағдайлары (температура, жаңбыр) құжатпен ресімделуі тиіс (себу уақытынан бастап, өсіру бойына және жиналған материалдарды жинау және аралық сақтау сәтіне дейін). Осы құжаттаманы ресімдеу кезінде заңнамаға сәйкес өсімдіктерді тиісінше өсіру және жинау ережелерінде көрсетілген қағидаттар ескерілуі тиіс.

В9. Гендік терапияның дәрілік препараттары

Гендік терапия препараттарының бірнеше түрлері бар (рекомбинантты нуклеин қышқылдарының тізбегі бар гендік терапия препараттары немесе генетикалық түрлендірілген микроорганизм немесе вирус және генетикалық түрлендірілген жасушалары бар гендік терапия препараттары), олар осы бөлімде қамтылған. Жасушалар негізіндегі гендік терапияның дәрілік препараттарына қатысты осы қосымшаның В бөлімінің В10 бөлімінде жазылған кейбір ережелер қолданылуы мүмкін .,

1. Гендік терапияның дәрілік препараттарын өндіру үшін пайдаланылатын жасушалар адамдардан (аутологиялық немесе аллогендік) немесе жануарлардан (ксеногендік) алынғандықтан, олардың жанама агенттермен контаминациялану қаупі жоғары. Жұқтырған донорлардан алынған аутологиялық материалдарды оқшаулау үшін ерекше іс-шаралар көзделуі тиіс. Мұндай бастапқы материалдар үшін, сондай-ақ криопротекторлар, қоректік орталар, жасушалар мен векторлар үшін бақылау және сынақ іс-шараларының сенімділігі сапа үшін қауіптерді басқару принциптеріне негізделуі тиіс және тіркеу деректеріне сәйкес келуі тиіс. Вирустық векторларды өндіру мен бақылау және сынақ іс-шараларын жүргізу үшін құрылған жасушалық желілер де

сапа үшін тәуекелдерді басқару қағидаттарына негізделуі тиіс. Қажет болған жағдайда вирустық егу дақылдары мен жасуша банктерінің жүйелері пайдаланылуы тиіс.

2. Қоспалардың, сыртқы агенттердің және Кросс-контаминацияның ықтимал құрамына генетикалық материалдың табиғаты, Вектор түрі (вирустық немесе вирустық емес) және жасуша түрі сияқты факторлар әсер етеді, бұл қауіпті азайтудың жалпы стратегиясын жасау кезінде ескерілуі керек. Осы стратегияға сүйене отырып, технологиялық процесс жасалуы керек, Өндірістік және қоймалық бөлмелер мен жабдықтар жобалануы керек, тазарту және деконтаминация процедуралары, сондай-ақ орау, таңбалау және сату процедуралары жасалуы керек.

3. Гендік терапияның дәрілік препараттарын өндіру және сынау дайын дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен сапасының ерекше мәселелерін және пациенттер мен персоналдың қауіпсіздігі мәселелерін шешуді талап етеді. Персоналдың, қоршаған ортаның және пациенттердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін тәуекелдерді басқаруға негізделген тәсіл қолданылуы тиіс, сондай-ақ биологиялық қауіптіліктің белгіленген мәртебесіне сәйкес бақылау шаралары қабылдануы тиіс. Қауіпсіздікті қамтамасыз ету жөніндегі шаралар заңнама талаптарына, қажет болған жағдайда халықаралық құқық талаптарына сәйкес келуге тиіс.

4. Персоналдың қозғалысы (сапаны бақылаумен айналысатын персоналды және қызмет көрсететін персоналды қоса алғанда) және сақталатын және сыналатын материалдар ағынын (мысалы, бастапқы материалдар, өндірісішілік бақылауға арналған үлгілер, дайын дәрілік препараттың үлгілері және өндірістік ортаның сынамалары) сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттары негізінде ұйымдастырылуы тиіс. Мүмкіндігінше бұл ретте бір бағытты ағындар пайдаланады. Әртүрлі генетикалық түрлендірілген ағзалары бар аймақтар мен генетикалық түрлендірілген ағзалары бар аймақтар арасындағы орын ауыстыру ескерілуі тиіс.

5. Үй-жайлар мен жабдықтарды жобалау кезінде дәрілік препаратты өндіру кезінде пайдаланылатын деконтаминация немесе организмдерден тазарту үшін талап етілетін барлық арнайы рәсімдер ескерілуі тиіс. Мүмкіндігінше, өндірістік ортаның жай-күйін мониторингтеу бағдарламасы өсіру жүргізілген спецификалық микроорганизмдердің болуын анықтау әдістерімен толықтырылуы тиіс.

6. Репликацияға қабілеті шектеулі вирустық векторларды пайдалану кезінде репликацияға қабілетті рекомбинантты векторлардың туындауына әкелуі мүмкін жабайы түрдегі вирустардың түсуін болдырмау бойынша шаралар қабылдануы тиіс.

7. Тірі микроорганизмдердің күтпеген шығарындылары жағдайына арналған авариялық іс-шаралар жоспары көзделуі тиіс. Көрсетілген жоспар микроорганизмдерді оқшаулау, операторларды қорғау, жинау, деконтаминация жүргізу және пайдалануды қауіпсіз қалпына келтіру жөніндегі әдістер мен рәсімдердің сипаттамасын қамтуы тиіс.

Шығарындының тікелей жақын орналасқан дәрілік препараттарға және осындай шығарындыға ұшыраған аймақтардағы кез келген басқа дәрілік препараттарға әсері бағалануы тиіс.

8. Вирустық векторларды өндіруге арналған үй-жайларды басқа аймақтардан бөлу үшін шаралар көзделуі тиіс. Бөлу үшін қолданылатын шаралардың тиімділігі дәлелденуі керек. Барлық жерде, қажет болса, жабық жүйелерді пайдалану керек. Үлгілерді іріктеу, қоспалар енгізу және материалдарды беру кезінде вирустық материалдың шығарылуының алдын алуға тиіс.

9. Бір аймақта гендік терапияның әртүрлі векторларын қатар өндіруге жол берілмейді. Бір учаскеде вирусқа қарсы векторларды бір мезгілде өндіру сапа үшін қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес бақылануы тиіс. Компаниялар арасындағы ауысу процедураларының тиімділігі көрсетілуі керек.

10. Дәрілік препараттың бастапқы сатылардан (плазмидтер, мақсатты гендер және реттеушілік реттілік, жасуша банкілері, сондай-ақ вирустық немесе вирусқа қарсы векторлар қоры) және дайын дәрілік препаратқа дейін қадағалануын қамтамасыз ету үшін векторлар мен генетикалық түрлендірілген жасушалар өндірісінің егжей-тегжейлі сипаттамасы болуы тиіс.

11. Құрамында генетикалық түрлендірілген организмдер бар немесе олардан тұратын дәрілік препараттарды тасымалдау заңнама талаптарына сәйкес жүзеге асырылуы тиіс.

12. Ағзадан тыс жүргізілетін гендердің реципиент жасушаларға ауысуына келесі талаптар қойылады:

a) Тасымалдау процесі осы әрекеттерге арналған және оқшаулаудың тиісті деңгейі бар үй-жайларда жүргізілуі тиіс;

b) Әртүрлі пациенттерден алынған айқаспалы контаминация және жасушаларды араластыру мүмкіндігін азайту үшін шаралар (осы қосымшаның А бөлігінің 10-тармағының талаптарын қоса алғанда) қабылдау қажет. Сондай-ақ валидацияланған тазалау рәсімдерін пайдалану көзделуі тиіс. Әртүрлі вирустық векторларды бір мезгілде пайдалану сапа үшін қауіптерді басқару принциптеріне сәйкес бақылануы тиіс . Генетикалық түрлендірілген жасушаларды шығару үшін кейбір вирустық векторларды (мысалы, ретро және лентивирустар) оларда репликацияға қабілетті бөгде вектордың жоқтығын дәлелдегенге дейін пайдалануға рұқсат етілмейді;

c) бақылау талаптары сақталуға тиіс. Жасушалық шикізаттан бастап дайын дәрілік препараты бар контейнерге дейін өнім сериясын нақты анықтау қажет;

d) өндіру кезінде ген жеткізудің биологиялық емес құралдары пайдаланылатын дәрілік препараттардың физикалық-химиялық қасиеттері зерттелуі және құжатпен расталады.

В10. Соматикалық жасушалармен емдеудің дәрілік препараттары және тіндік инженерияның дәрілік препараттары

Гендік терапияның дәрілік препараттары ретінде айқындалмаған генетикалық түрлендірілген жасушалардың дәрілік препараттары үшін осы қосымшаның B9-бөлімінің кейбір ережелері де қолданылуы мүмкін.

1. Дәрілік препараттарды өндіру үшін мүмкіндігінше рұқсат етілген көздер (мысалы , рұқсат етілген дәрілік заттар немесе еуропалық стандарттарға сәйкестігін білдіретін CE таңбасы бар медициналық бұйымдар) қосымша материалдар (атап айтқанда, жасушалық өнімдер, биомолекулалар, биоматериалдар, демеуші жүйелер, матрицалар) пайдаланылуы тиіс.

2. Бұйымдар (оның ішінде тапсырыс бойынша өндірілетін бұйымдар) дайын өнімнің құрамдас бөлігі болып табылатын жағдайларда мынадай талаптар сақталуы тиіс:

a) жазбаша құжат нысанында дәрілік препаратты өндіруші мен медициналық бұйымды өндіруші арасындағы келісім қабылдануы тиіс, онда жоғары технологиялық дәрілік затты (ATMP) өндіру кезінде оның қасиеттерінің өзгеруін болдырмау үшін медициналық бұйым туралы жеткілікті ақпарат болуы тиіс. Көрсетілген келісім медициналық бұйымға ұсынылған өзгерістерді бақылау туралы талапты қамтуы тиіс;

b) көрсетілген келісім медициналық бұйымды өндіру кезінде орын алған ауытқулар туралы ақпарат алмасуды көздеуі тиіс.

3. Соматикалық жасушалар адамдардан (аутологиялық немесе аллогендік) немесе жануарлардан (ксеногендік) алынғандықтан, олардың жанама агенттермен ластану қаупі жоғары. Жұқтырған донорлардан алынған аутологиялық материалдарды оқшаулау үшін ерекше іс-шаралар көзделуі тиіс. Осындай бастапқы материалдар үшін бақылау және сынақ іс-шараларының сенімділігі қамтамасыз етілуі тиіс.

4. Дайын дәрілік препаратты стерильдеу стандартты әдістердің (мысалы, сүзгілеу) көмегімен жүргізу мүмкін болмаған кезде технологиялық процестің сатылары асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

5. Криоконсервацияның барлық сатылары үшін ерекше талаптарға (мысалы, мұздату және еріту кезіндегі температураның өзгеру жылдамдығы) тиісті назар аудару керек. Сақтау камерасының типі, материалдарды орналастыру тәсілдері және алу процестері айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтуы, дәрілік препараттардың сапасын қамтамасыз етуі және олардың дұрыс шығарылуына ықпал етуі тиіс. Құрамына оң серологиялық маркерлер кіретін дәрілік препараттармен жұмыс істеу қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін, сондай-ақ осы дәрілік препараттарды сақтау үшін жазбаша құжат нысанында қабылданған рәсімдер пайдаланылуы тиіс.

6. Құрамында антибиотиктері жоқ жасуша өсінділерінде немесе жасуша банкаларында бактериялық немесе зеңдік контаминацияның болмауы мәніне стерильділік сынақтары жүргізілуі тиіс. Сондай-ақ өсірудің арнайы жағдайларын талап ететін спецификалық микроорганизмдерді анықтау қажеттілігі ескерілуі тиіс.

7. Қажет болған жағдайда бақылау және мұрағаттық үлгілердің одан әрі сынақ жүргізуге жеткілікті мөлшерде болуын қамтитын тұрақтылық мониторингі бағдарламасы жүргізілуі тиіс.

Анықтамалар

Осы бөлімге осы қосымшада пайдаланылатын және кеңейтілген түсіндіруді талап ететін терминдер ғана енгізілген. Сондай-ақ, заңнамада немесе басқа көздерде бар анықтамаларға сілтемелер келтірілген. Осы бөлімде көрсетілген анықтамаларға қосымша тиісті өндірістік практика стандартының терминдері мен анықтамаларының жалпы сөздігі пайдаланылады.

"адъювант" (adjuvant) – антигенге иммундық реакцияны күшейтетін химиялық немесе биологиялық зат;

"белсенді фармацевтикалық субстанция" (active substance) – адам (мысалы, донорлық қан немесе донорлық қан препараттары), жануар (мысалы, микроорганизмдер, тұтас Жануарлар, ағзалардың бөліктері, жануарлардың құпиялары, токсиндер, сығындылар, қан препараттары), өсімдік (мысалы, микроорганизмдер, өсімдіктер, өсімдіктердің бөліктері, өсімдіктердің бөлінуі, сығындылар), химиялық (мысалы, қарапайым заттар, табиғи қосылыстар, химиялық модификация немесе химиялық синтез арқылы алынған қосылыстар).;

"аллергендер" (allergens) – ағзаны сенсибилизациялауға және аллергия туғызуға қабілетті антигендік немесе гаптендік сипаттағы заттар; "аллергоидтар" (allergoids) – иммуноглобулин Е (IgE) реактивтілігі төмен химиялық өзгертілген аллергендер);

"антигендер" (antigens) – белгілі бір иммундық реакцияларды тудыруы мүмкін заттар (мысалы, токсиндер, бөгде ақуыздар, бактериялар, тіндік жасушалар);

"антидене" (antibody) – белгілі бір антигендермен нақты байланысатын В-лимфоциттер шығаратын ақуыздар. Оларды өндіру әдістеріндегі негізгі айырмашылықтарға сүйене отырып, антиденелердің екі негізгі түрі бөлінеді: моноклоналды және поликлоналды антиденелер;

"жасушалар банкі" (cell bank) – мазмұны біртекті құрамы бар белгілі бір жағдайларда сақталатын тиісті контейнерлер жиынтығы. Әр контейнерде бір жасуша пулының аликвотасы бар;

"биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанция" (biological active substance) – физикалық, химиялық және биологиялық сынақтарды пайдалана отырып сипатталуы тиіс және сапасы осы сынақтармен анықталатын, оны өндіру процестерін бақылаумен ұштастыра отырып, биологиялық көзді пайдалана отырып өндірілген немесе биологиялық көзден алынған белсенді фармацевтикалық субстанция;

"биологиялық дәрілік препарат" (biological medicinal product) - белсенді фармацевтикалық субстанциясы биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанция болып табылатын дәрілік препарат;

"биологиялық жүктеме" (bio burden) – бастапқы шикізаттан, қоректік ортадан, биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялардан, аралық өнімдерден немесе дайын дәрілік препараттардан тұратын микроорганизмдердің деңгейі мен түрі (қолайсыз немесе рұқсат етілген микроорганизмдер);

"вектор" (vector) – генетикалық ақпаратты бір жасушадан немесе организмнен екіншісіне, мысалы, плазмидтер, липосомалар, вирустарға тасымалдайтын трансмиссия агенті;

"вирустық вектор" (viral vector) – вирустың кейбір, бірақ барлығын емес, аналық гендерін ұстап тұру үшін молекулалық биология әдістерін қолдана отырып, вирусты модификациялау арқылы шығарылған вектор. Вирустың репликация қабілетіне жауап беретін гендерді алып тастағанда, құрылған вектор репликацияға қабілетсіз;

"тірі организмнен тыс" (ex-vivo) – тірі организмнен тыс тіндерде немесе жасушаларда процедуралар жүргізілетін процесс, содан кейін тіндерді немесе жасушаларды тірі организмге қайтару;

"тірі организм ішінде" (in-vivo) - тірі организмдерде жүргізілетін емшаралар;

"қосымша зат" (excipient) – оған қажетті қасиеттер беру үшін дәрілік препараттың құрамына кіретін белсенді фармацевтикалық субстанцияларды қоспағанда зат болып табылады;

"гаптен" (hapten) – "тасымалдаушы молекуламен" конъюгация сәтіне дейін табиғаты бойынша антиген болып табылмайтын төмен молекулалық массасы бар молекула";

"ген" (ген) – бір немесе бірнеше ақуыздарды кодтайтын ДНҚ тізбегі;

"генетикалық түрлендірілген организм" (ГТО) (genetically modified organism (ГТО) – табиғи жұптасу және (немесе) табиғи рекомбинация кезінде алынатын генетикалық материалдан ерекшеленетін өзгертілген генетикалық материалы бар адамнан басқа кез келген организм;

"гибридома" (hybridoma) – қажетті (моноклоналды) антиденелер шығаратын және әдетте в лимфоциттерін ісік жасушаларымен жасанды біріктіру арқылы алынған жасушалардың иммортальданған ("Өлмейтін") сызығы;

"жасушалардың негізгі банкі" (master cell bank, (MCB)) – белгілі бір жағдайларда белгілі бір жасуша клонынан алынған, көптеген контейнерлерге таратылатын және белгілі бір жағдайларда сақталатын бір жасуша пулының аликвоты;

"негізгі вирустық тұқым" (master virus seed, (MVS))

- белгілі бір жағдайларда белгілі бір вирустық штаммнан алынған жеке субстам вирустарының аликвотасы көптеген контейнерлерге таратылады және белгілі бір жағдайларда сақталады;

"бас трансгендік банк" (master transgenic bank) – жасушалардың бас банкінің анықтамасына ұқсас, бірақ трансгендік өсімдіктер мен жануарларға қатысты;

"жабық жүйе" (closed system) – белсенді фармацевтикалық субстанция немесе дәрілік препарат өндірістік ортаның тікелей әсеріне ұшырамайтын жүйе;

"аймақ" (area) – бір немесе бірнеше дәрілік препараттар өндірілетін және ауаны дайындаудың жеке жүйесі бар бір ғимарат шегіндегі үй-жайлардың белгілі бір жиынтығы;

"жұқпа" (zoonosis) – белгілі бір жағдайларда адамға берілуі мүмкін жануарлардың жұқпалы және инвазиялық аурулары;

"оқшаулау жағдайында пайдалану" (contained use) – генетикалық түрлендірілген организмдер қандай да бір тәсілмен алатын, өсіретін, сақтайтын, тасымалдайтын, бұзатын, жоятын немесе пайдаланатын және осы организмдердің таралуын шектеу және халық пен қоршаған ортаның қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін арнайы оқшаулау шаралары қолданылатын кез келген қызмет;

"бастапқы шикізат" (raw materials) – белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіру немесе экстрагирлеу үшін пайдаланылатын, бірақ реагенттер, өсіруге арналған орта, бұзау эмбриондарының сарысуы, хроматографияға арналған қоспалар мен буферлер сияқты олардың көзі болып табылмайтын кез келген субстанциялар.;

"бастапқы материалдар" (starting materials) – белсенді фармацевтикалық субстанция өндірілетін немесе алынатын барлық материалдар. Биологиялық дәрілік препараттар үшін бастапқы материалдар өсімдік немесе жануар тектес микроорганизмдер, органдар мен тіндер, адам немесе жануар тектес жасушалар немесе сұйықтықтар (қан мен плазманы қоса алғанда), сондай-ақ бастапқы жасушаларды қоса алғанда, биотехнологиялық жасушалық субстраттар (рекомбинантты және табиғи) сияқты биологиялық текті кез келген субстанцияларды білдіреді;

"жасушалық қор" (cell stock) – аликвоттары іріктелетін және жасуша негізіндегі дәрілік препараттар сериялардың шектеулі санын өндіру үшін бастапқы материал ретінде пайдаланылатын жасушалардың берілген санына дейін ыдырайтын бастапқы жасушалар;

"моноклоналды антиденелер" (monoclonal antibodies (MAb) – лимфоциттердің жалғыз клонынан немесе рекомбинантты ДНҚ технологиясының көмегімен алынған жалғыз эпитопқа (антигендік детерминантқа) қосылуға қабілетті антиденелердің біртекті популяциясы;

"жауапты тұлға" (Responsible Person, (RP) - бұл анықтама Тиісті өндірістік практика стандартының № 14 қосымшада белгіленген мәнде пайдаланылады;

"гендердің ауысуы (gene transfer)" – генді жасушаларға беру процесі, оның ішінде вектор деп аталатын жеткізу жүйесіндегі өрнек жүйесі бар. Вектор вирустық және вирустық емес болуы мүмкін. Гендер берілгеннен кейін генетикалық түрлендірілген жасушалар "трансформацияланған жасушалар" деп те аталуы мүмкін";

"нәрлендіретін жасушалар" (feeder cells) – бағаналы жасушалардың плурипотенттілігін (көптеген мамандандырылған жасуша түрлеріне бөліну қабілеті)

сақтау үшін біріктірілген мәдениетте қолданылатын жасушалар. Адамның эмбрионалды бағаналы жасушаларының мәдениеті үшін әдеттегі қоректік қабаттар тышқанның эмбриональды фибробласттарынан (ЭФМ) немесе адамның эмбриональды фибробласттарынан (ЭФЧ) тұрады, оларда арнайы әдістермен бөлінудің алдын алады;

"плазмид" (plasmid) – бұл ДНҚ бөлігі, әдетте бактериялық жасушада жасуша хромосомасынан бөлінген сақина құрылымы түрінде болады. Плазмидті молекулалық биология әдістерімен өзгертуге болады, бактериялық жасушадан бөлініп, ДНҚ-ны басқа жасуша геномына беру және енгізу үшін қолданылады;

"қолдау жүйесі" (scaffold) – жасушалардың және (немесе) биологиялық белсенді молекулалардың құрылымын қамтамасыз ететін немесе қоныс аударуына, байлануына немесе тасымалдануына ықпал ететін қолдау құралы, жеткізу құралы немесе матрица;

"поликлональды антиденелер" (polyclonal antibodies) – лимфоциттердің бірнеше клондарынан алынған және антигенді енгізуге жауап ретінде адам немесе жануарлар ағзасы жасаған антиденелер;

"бірнеше дәрілік препараттарды өндіруге арналған үй-жай" (multi-product facility) – биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттардың әртүрлі топтарының науқандары қағидаты бойынша дәйекті өндіруге немесе өндіруге арналған және Пайдаланылатын жабдық жиынтығы субстанциялардың немесе дәрілік препараттардың әрбір жеке түрі үшін мамандандырылған немесе мамандандырылмаған болуы мүмкін үй-жай;

"қасақана шығару" (deliberate release) – бұл организмдердің таралуын шектеу және халық пен қоршаған ортаның қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін арнайы оқшаулау шаралары қолданылмайтын генетикалық түрлендірілген организмдерді қоршаған ортаға әдейі шығару;

"науқандар қағидаты бойынша өндіріс" (campaigned manufacture) – белгілі бір уақыт кезеңі ішінде бір дәрілік препараттың бірқатар серияларын дәйекті өндіру, одан кейін басқа дәрілік препарат өндірісіне ауысу алдында қатаң бақылау іс-шаралары жүргізіледі. Дәрілік препараттар бір мезгілде өндірілмейді, бірақ оларды өндіру үшін бір жабдық пайдаланылуы мүмкін;

"аралық өнім" (intermediate product) – бұл анықтама тиісті өндірістік практика стандартының "терминдер мен анықтамалар" бөлімінде және тиісті өндірістік практика стандартының II бөлімінің "терминдер мен анықтамалар" бөлімінде белгіленген мағынада пайдаланылады;

"ретроспективті талдау рәсімі" (look-back) – осы материалдарда контаминациялаушы агенттің болуына байланысты немесе осы материалдардың көзі болып табылатын жануарларда немесе адамдарда теріс факторлар анықталған кезде жарамсыз жануарларды немесе адам материалдарын пайдалану салдарынан

биологиялық белсенді фармацевтикалық субстанцияларды немесе сапасы сәйкес келмейтін дәрілік препараттарды қадағалауды қамтамасыз ететін құжатпен ресімделген рәсім;

"жасушалардың жұмыс банкі" (working cell bank(WCB) – белгілі бір контейнерлер санына біркелкі бөлінген жасушалардың бас Банкінен алынған микроорганизмдердің немесе жасушалардың гомогенді пулы. Жасушалардың жұмыс банкі оның тұрақтылығы мен өндірісте пайдаланылуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады;

"жұмыстық вирустық егу материалы" (working virus seed (WVS) – негізгі вирустық себу материалынан алынған және белгілі бір контейнерлерге біркелкі бөлінген вирустардың гомогенді пулы. Жұмыс істейтін вирустық себу материалы оның тұрақтылығын және өндірісте пайдаланылуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады;

"жұмысшы трансгендік банк" (working transgenic bank) – негізгі трансгендік банктен алынған және белгілі бір санға біркелкі бөлінген трансгендік өсімдіктер немесе жануарлар жасушаларының гомогенді пулы. Жұмыс трансгендік банкі оның тұрақтылығы мен өндірісте қолданылуын қамтамасыз ететін шарттарда сақталады;

"арнайы патогендерден бос" (specified pathogen free (SPF) – белгілі бір патогендерден бос Жануарлар тобынан (мысалы, табындар немесе табындар) алынған биологиялық дәрілік препараттарды өндіру немесе сапасын бақылау үшін пайдаланылатын жануарлар материалдары (мысалы, тауықтар, эмбриондар немесе жасуша дақылдары). Мұндай табындар немесе отарлар жалпы ортада өмір сүретін және оларға күтім жасайтын, белгілі бір патогендерден бос емес жануарлармен байланыста болмайтын жануарлар тобы ретінде анықталады;

"соматикалық жасушалар" (соматикалық жасушалар) – репродуктивті жасушалардан басқа адам немесе жануар денесінің барлық жасушалары. Бұл жасушалар аутологиялық (сол пациенттен), аллогендік (басқа адамнан) немесе ксеногендік (жануардан) соматикалық тірі жасушалар болуы мүмкін, олардың манипуляциялары немесе өзгеруі тірі организмнен тыс жағдайда жүргізілді, содан кейін терапевтік, диагностикалық немесе профилактикалық әсерге қол жеткізу үшін адам ағзасына енгізіледі;

"трансген" (transgenic) – биологиялық фармацевтикалық материалдарды білдіру үшін өзінің әдеттегі генетикалық құрылымында бөтен ген бар организм;

"биологиялық қауіпсіздік деңгейі" (biosafety level (BSL))-патогендіктің 4-ші тобынан бастап (адам ауруына әкелуі екіталай ең аз тәуекел) және патогендіктің 1-ші тобына дейін патогендіктің әртүрлі деңгейлеріндегі микроорганизмдермен қауіпсіз жұмыс істеу үшін талап етілетін оқшаулау шарттары (оңай таралатын ауыр ауруларды тудыратын ең жоғары қауіп));

"таза дақыл" (аксеникалық дақыл) (mono sepsis (axenic)) – құрамында бірдей микроорганизмдер бар және кез-келген басқа организмдермен ластанбаған дақыл.

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 3-қосымшасы

Радиофармацевтикалық дәрілік препараттарды өндіруге қойылатын Талаптар

Қағидаты

Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру тиісті өндірістік практика стандартының I және II бөліктерінде келтірілген қағидаттарға сәйкес ұйымдастырылуы тиіс. Осы қосымша радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге тән ережелерді белгілейді.

Осы қосымша радионуклидті генераторларды және заңнамаға сәйкес реагенттер жиынтығын пайдалана отырып, мамандандырылған дәріханаларда (ауруханалық немесе өз бетінше жұмыс істейтін) радиофармацевтикалық дәрілік заттарды дайындауға қолданылмайды.

Осы қосымша радионуклидті генераторларды және заңнамаға сәйкес реагенттер жиынтығын пайдалана отырып, мамандандырылған дәріханаларда (ауруханалық немесе өз бетінше жұмыс істейтін) радиофармацевтикалық дәрілік заттарды дайындауға қолданылмайды.

Радиациялық қауіпсіздік талаптарына сәйкес радиацияны медициналық мақсатта қолдану үшін жауапкершілік медицина қызметкерлеріне жүктеледі. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды диагностикалық және терапевтік мақсаттарда қолдану кезінде, қажет болған жағдайда, медициналық физика бойынша маманның болуы қамтамасыз етілуге тиіс.

Осы қосымша клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын радиофармацевтикалық дәрілік заттарға да қолданылады.

Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды тасымалдау Атом энергиясы жөніндегі халықаралық агенттіктің (МАГАТЭ) радиациялық қауіпсіздігі жөніндегі талаптарына және заңнама талаптарына сәйкес орындалады.

Осы қосымшада келтірілгеннен өзгеше, бірақ өнім сапасын қамтамасыз ету жөніндегі талаптарды орындауға мүмкіндік беретін әдістер пайдаланылуы мүмкін. Өзге әдістер валидациялануы және кем дегенде осы қосымшаның талаптарына баламалы сапа деңгейін қамтамасыз етуі тиіс.

Кіріспе

1. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру және олармен жұмыс істеу ықтимал қауіп төндіреді. Тәуекелдер деңгейі, атап айтқанда, иондаушы сәулелену түріне, сәулелену энергиясына және радионуклидтердің жартылай шығарылу кезеңіне байланысты. Айқаспалы контаминацияның алдын алуға, радиоактивті материалдардың қалдықтарын сақтауға және қалдықтарды жоюға ерекше назар аудару керек.

2. Кейбір радионуклидтердің сақтау мерзімі қысқа болғандықтан, олардың құрамында радиофармацевтикалық дәрілік заттарды сапаны бақылау сынақтары

аяқталғанға дейін айналымға шығаруға жол беріледі. Бұл жағдайда арнайы рәсімде персоналдың жауапкершілігін және сапаны қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігін үздіксіз бағалауды қоса алғанда, шығаруға рұқсат беру тәртібі нақты және егжей-тегжейлі айқындалуға тиіс.

3. Осы қосымшаның қолданылу саласы өнеркәсіп өндірістерінің, ядролық орталықтардың, мынадай өнім түрлерін өндіру және сапасын бақылау жөніндегі институттар мен ПЭТ-орталықтардың қызметі болып табылады:

радиофармацевтикалық дәрілік заттар;

ПЭТ үшін радиофармацевтикалық дәрілік заттар (позитронды-эмиссиялық томография); радиофармацевтикалық дәрілік препараттарды өндіру үшін радиоактивті прекурсорлар;

радионуклидті генераторлар.

Өндіріс түрі	Әрекет қолданылмайды *	Тиісті өндірістік практика стандартының II және III бөліктерінің талаптарын орындау қажет (өндіріс сатысы дайын өнімге жақындаған сайын талаптар күшейтіледі), оның ішінде жауап беретін қосымшалар			
Радиофармацевтикалық дәрілік заттар; ПЭТ арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттар;	реакторлар мен циклотрондар өнімдері**	химиялық синтез	тазалау кезеңдері	өңдеу, дайындау, мөлшерлеу	асептикалық өндіріс немесе соңғы зарарсыздандыру
Радионуклидті генераторлар	реакторлар мен циклотрондардың өнімі2	технологиялық процесс (колонканы, генераторды құрастыру, генераторды зарядтау және т. б.)			

* Циклотроннан синтез қондырғысына берілу нысаны мен жүйесін белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндірудің бірінші кезеңі ретінде қарастыруға болады.

** Радионуклидтің сәулеленген радиоактивті нысанадан радиохимиялық бөлінуі нәтижесінде алынған өнім.

.

*** Сәулеленген радиоактивті нысанадан аналық радионуклидтің радиохимиялық бөлінуі нәтижесінде алынған өнім.

4. Дайын радиофармацевтикалық дәрілік затты өндірушінің белсенді фармацевтикалық субстанцияны, дайын радиофармацевтикалық дәрілік затты өндірудің технологиялық процесінің сипаттамасы болуы және тиісті өндірістік практика стандартының (I немесе II бөлім) әртүрлі технологиялық операцияларға (сатыларға) қандай талаптары қолданылатынын көрсетуі тиіс.

5. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру радиациялық қауіпсіздік нормаларының талаптарына сәйкес орындалуы тиіс.

6. Парентералдық енгізуге арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру тиісті жағдайларда тиісті өндірістік практика стандартының № 1 қосымшасына сәйкес

өндірістің асептикалық шарттарын сақтай отырып, осындай дәрілік заттардың стерильділігіне қойылатын талаптарға сәйкес орындалуы тиіс.

7. Радиофармацевтикалық дәрілік заттардың сапасын бақылаудың ерекшеліктері мен әдістері Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопеясында не ұлттық фармакопеяларда немесе осы дәрілік заттардың тіркеу дерекнамасында белгіленеді.

Клиникалық зерттеулер

8. Клиникалық зерттеулерге арналған радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге тиісті өндірістік практика стандартының № 13 қосымшасының талаптары да қолданылады.

Сапаны қамтамасыз ету

9. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру кезінде сапаны қамтамасыз ету олардың ерекше ерекшеліктеріне, сериялардың аз көлеміне және кейбір жағдайларда сапаны бақылау аяқталғанға дейін оларды медициналық қолдану қажеттілігіне байланысты ерекше мәнге ие.

10. Өнімді контаминациядан және айқаспалы контаминациядан қорғау кез келген дәрілік заттарды өндіру кезіндегідей қамтамасыз етілуі тиіс. Бірақ бұл жағдайда өндірістік орта мен персоналды иондаушы сәулеленуден қорғау үшін қосымша талап қойылады. Бұл сапаны қамтамасыз ету жүйесі өте маңызды екенін білдіреді.

11. Үй-жайлар мен процестерді бақылау деректерін мұқият тіркеу өте маңызды. Бұл деректерді бағалау сериялады айналымға шығару процесінің бөлігі болып табылады.

12. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру кезінде қажетті көлемде біліктілік пен валидация жүргізу керек. Біліктілік және валидация бойынша жұмыс көлемін анықтау үшін тиісті өндірістік практика және радиациялық қауіпсіздік стандарты талаптарының комбинациясына ерекше назар аудара отырып, тәуекелдерді басқаруға негізделген тәсіл қолданылуы тиіс.

Персонал

13. Барлық технологиялық операцияларды радиациялық қауіпсіздік бойынша арнайы дайындығы бар персонал орындауы тиіс. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндірумен, сапасын бақылаумен және шығарумен айналысатын Персонал радиофармацевтикалық дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз ету жүйесінің ерекшеліктеріне байланысты тиісті оқудан өтуі тиіс. Уәкілетті тұлға радиофармацевтикалық дәрілік заттарды шығаруға толық жауапты болады.

14. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру аймақтарында жұмыс істейтін Персонал (жинаумен және техникалық қызмет көрсетумен айналысатындарды қоса алғанда) процестер мен өнімдердің ерекшелігіне байланысты қосымша оқудан өтуі тиіс
.

15. Егер өндірістік үй-жайлар мен жабдықтар зерттеу жүргізу үшін де пайдаланылса
, онда зерттеу персоналы тиісті өндірістік практика стандартын оқытудан өтуі тиіс.

Сапаны қамтамасыз ету қызметі олардың өндіріске қауіпті әсерін болдырмау үшін зерттеуге байланысты жұмыстарды қарауға және жүргізуге рұқсат беруі тиіс.

Үй-жайлар мен жабдықтар

Жалпы ережелер

16. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіру өндірістік ортаға және радиациялық қауіпсіздікке қойылатын талаптар орындалатын бақыланатын аймақтарда жүргізілуі тиіс. Барлық технологиялық операциялар радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге арналған үй-жайларда және жабдықтарда орындалуы тиіс.

17. Персоналдан, бастапқы шикізат пен материалдардан, радионуклидтерден және т.б. айқаспалы контаминацияны болдырмау жөнінде шаралар қабылдау керек. Ашық түрдегі жабдықты пайдалану кезінде немесе Жабдықты ашу кезінде контаминация қаупін барынша азайту бойынша шаралар қабылдау керек. Тәуекелдерді бағалау кезінде өндірістік ортаның тазалығы өнім түріне қойылатын талаптарды қанағаттандыратындығын көрсету керек.

18. Өндірістік аймақтарға кіру киім ауыстыруға арналған үй-жайлар (санөткізгіштер) арқылы жүзеге асырылуы тиіс және оларға кіруге құқығы бар персонал үшін ғана рұқсат етілуі тиіс.

19. Радиация деңгейіне, бөлшектер мен микроорганизмдердің концентрациясына қатысты жұмыс орындары мен өндірістік ортаға мониторинг жүргізу керек. Мониторинг жүргізу тәртібі пайдалану біліктілігі (PQ) кезінде белгіленеді.

20. Пайдаланылатын үй-жайлар мен жабдықтардың тиісті және біліктіліктен өткеніне кепілдік беру үшін профилактикалық техникалық қызмет көрсету, калибрлеу және біліктілік жүргізу қажет. Бұл жұмыстарды дайындалған персонал орындауы керек , ал оларды жүзеге асыру фактісі мен нәтижелері жазбаша құжат түрінде жасалуы керек .

21. Өндірістік аймақты радиоактивті ластанудан қорғау жөнінде шаралар қабылдау керек. Радиоактивті ластануларды дозиметрлердің көмегімен тікелей әдіспен немесе жанама түрде – белгіленген тәртіппен шайындылар әдісімен тиісті бақылауды ұйымдастыру керек.

22. Өніммен жанасатын жабдықтың беттері онымен реакцияға түспеуі, ештеңе бөлмеуі және радиофармацевтикалық дәрілік заттың сапасын өзгертпейтіндей етіп өнімді сіңірмеуі тиіс.

23. Радиофармацевтикалық дәрілік заттармен жұмыс орындалатын үй-жайлардан ауаны рециркуляциялау, рециркуляцияны қолдану негізделген жағдайларды қоспағанда , жол берілмейді. Сору жүйелерінде қоршаған ортаны радиоактивті бөлшектермен және газдармен ластанудан қорғау көзделуі тиіс. Бақыланатын аймақтарда бөлшектермен және микроорганизмдермен контаминациядан қорғау көзделуі тиіс.

24. Радиоактивті бөлшектердің таралуына жол бермеу мақсатында Ашық өнім орналасқан аймақтарда қоршаған аймақтарға қатысты теріс қысымды ұстап тұру қажет.

Сонымен қатар, өнімді өндірістік ортадан ластанудан қорғау керек. Бұған қысым каскады қағидаты бойынша жұмыс істейтін тосқауыл технологиясы мен әуе шлюздерін қолдану арқылы қол жеткізуге болады.

Стерильді өнім өндіру

25. Стерильді радиофармацевтикалық дәрілік заттар екі топқа бөлінеді: асептикалық жағдайларда шығарылатын дәрілік препараттар және мәрелік стерильдеуге жататын дәрілік препараттар. Өндірісте орындалатын операциялардың түріне сәйкес келетін өндірістік ортаның тазалық деңгейі сақталуы керек. Тиісті өндірістік практика стандартының № 1 қосымшасында келтірілген өнім немесе бастапқы (ішкі) қаптама қоршаған ауамен байланыста болуы мүмкін жұмыс аймақтарының тазалығына қойылатын талаптар сақталуы тиіс.

26. Қысымның өзгеруіне, ауа ағынының бағытына және оның сапасына қойылатын талаптарды анықтау үшін тәуекелдерді бағалау әдістерін қолдануға болады.

27. Әдетте, химиялық синтез қондырғыларын, тазарту жүйелерін, "желіде" зарарсыздандыратын сүзгілеуді орналастыратын ыстық камералар болып табылатын жабық автоматтандырылған жүйелерде тазалық сыныбын қамтамасыз ету жеткілікті. Асептикалық операциялар А сыныбының үй-жайында (аймағында) орындалуы тиіс.

28. Өндіріс басталғанға дейін стерильді жабдықтар мен компоненттерді (түтіктерді, стерильдеу сүзгілерін) құрастыру, сұйықтықтарды беру желілерін тығындалған герметикалық стерильді сауыттарға қосу асептикалық жағдайларда орындалуы тиіс.

Құжаттама

29. Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды өндіруге қатысты барлық құжаттар жазбаша құжат нысанында қабылданған рәсімге сәйкес әзірленуі, келісілуі, бекітілуі және берілуі тиіс.

30. Бастапқы шикізатқа, өлшеп-оралған материалдарына, таңбалауға арналған материалдарға, сапасы үшін сыни аралық материалдарға және дайын радиофармацевтикалық дәрілік заттарға қойылатын талаптар спецификацияларда көрсетілуге тиіс. Сондай-ақ өндіріс процесінде пайдаланылатын және өнім сапасына сыни әсер етуге қабілетті сапаға арналған сыни материалдар мен компоненттерге (қосалқы материалдар, тығыздағыштар, стерильдеулайтын сүзуге арналған жиынтықтар және т.б.) ерекшеліктер болуы тиіс.

31. Радиофармацевтикалық дәрілік заттар үшін шығарылу сәтіндегі және жарамдылық мерзімі кезеңіндегі ерекшеліктерді қоса алғанда (мысалы, радиохимиялық тазалық, көлемдік белсенділік, радионуклидтік тазалық және меншікті белсенділік үшін) қолайлылық өлшемдерін белгілеу керек.

32. Негізгі жабдықты пайдалану, тазалау, дезинфекциялау немесе стерильдеу, техникалық қызмет көрсету жөніндегі жазбаларда операцияны орындау күні мен уақыты көрсетілуі тиіс, жұмысты орындаған адамның қолы қойылуы тиіс және қажет болған жағдайда өнімнің атауы мен серия нөмірі көрсетілуі тиіс.

33. Егер заңнамада өзгеше көзделмесе, жазбалар кемінде 3 жыл сақталуы керек.

Өндіріс

34. Радиоактивті заттармен айқаспалы ластану немесе материалдарды араластыру қаупін барынша азайту мақсатында бір жұмыс аймағында (ыстық камерада, ламинарлық аймақта немесе шкафта) әртүрлі радиофармацевтикалық дәрілік заттарды бір мезгілде өндіруге жол берілмейді.

35. Тиісті өндірістік практика Стандартының № 11 қосымшасына сәйкес компьютерлендірілген жүйелердің валидациясын қоса валидацияға ерекше назар аудару керек. Жаңа процестер перспективалық валидациядан өтуі тиіс.

36. Критикалық параметрлерді, әдетте, валидация жүргізілгенге дейін немесе жүргізу процесінде анықтау керек. Бұл жағдайда тұрақты өндіріс үшін қажетті параметрлердің өзгеруінің рұқсат етілген шекті мәндерін анықтау керек.

37. Асептикалық жағдайларда толтырылатын өнімдер үшін Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету және сүзгілердің стерильділігін сақтау қажеттілігін ескере отырып, мембраналық сүзгілердің бүтіндігіне бақылау жүргізу керек.

38. Дайын өнімнің радиациялық белсенділігін ескере отырып, өндіріс басталғанға дейін бастапқы қаптамаға таңба салуға жол беріледі. Стерильді бос жабық құтыларға толтыру операциясына дейін ішінара ақпараты бар таңба салынуы мүмкін, бұл ретте стерильділік бұзылмауы тиіс және толтырылған құтыларды көзбен шолып бақылау үшін кедергі болмауы тиіс.

Сапаны бақылау

39. Кейбір радиофармацевтикалық дәрі-дәрмектер барлық химиялық және микробиологиялық сынақтар аяқталғанға дейін серияға арналған құжаттаманы бағалау негізінде шығарылуы және пайдаланылуы мүмкін.

Радиофармацевтикалық дәрілік заттарды шығаруға рұқсатты ресімдеу талдамалық бақылау толық көлемде аяқталғанға дейін және аяқталғаннан кейін 2 және одан да көп кезеңде орындалуы мүмкін:

a) тағайындалған тұлғаның серияны өндіру бойынша жазбаларды бағалауы, ол өндіріс жағдайын және радиофармацевтикалық дәрілік заттарды "карантин" дәрежесінде клиникалық бөлімшелерге тасымалдауға рұқсат беруге дейін өткізілген талдамалық бақылауды қамтиды;

b) уәкілетті тұлға құжатта рәсімделетін, негізделетін және бекітілетін талдамалық бақылаудың соңғы нәтижелерін, қалыпты үдерістен барлық ауытқуларды саралағаннан кейін шығаруға рұқсат береді. Егер бақылаудың кейбір нәтижелерін дәрілік затты қолданғанға дейін алу мүмкін болмаса, онда дәрілік затты қолданғанға дейін Уәкілетті тұлға оны шығаруға шартты түрде рұқсат береді және бақылаудың барлық нәтижелері алынғаннан кейін дәрілік затты шығаруға рұқсатты толық ресімдейді.

40. Радиофармацевтикалық дәрілік заттардың көпшілігі қысқа мерзімде қолданылады, бұл радионуклидтердің жартылай ыдырауының қысқа мерзімділігіне байланысты, сондықтан олардың пайдалану мерзімі нақты көрсетіледі.

41. Құрамында ұзақ мерзімде жартылай ыдырайтын радионуклидтері бар радиофармацевтикалық дәрілік заттардың барлық талаптарға сәйкес келуін Уәкілетті тұлға оны шығаруға рұқсат беруді ресімдегенге дейін бақылайды.

42. Активтілік деңгейін қажетті төмендетуді қамтамасыз ету үшін, сынаманы бақылау оны алғаннан кейін бірден жасалмайды. Бақылаудың барлық түрлері, стерильділігін бақылауды қоса, мейлінше жылдам жүргізіледі.

43. Өнімді және бақылау нәтижелерін бағалау тәртібін өнімді жібергенге дейін жазбаша түрде белгілейді.

44. Белгіленген талаптарға сәйкес келмейтін өнім қабылданбайды. Егер материалды қайта өңдеу қарастырылса, ол алдын ала бекітілген шара бойынша орындалады. Дайын өнім бекітілген талаптарға сәйкес келеді, бұл ол шыққанға дейін дәлелденеді. Қайтарылған өнімді қайта өңдеуге жол берілмейді, ол тек радиациялық қалдық ретінде қаралады.

45. Өнім түсірілгеннен кейін пайдалану мерзімі өтпей тұрып оның спецификациясының талаптарына сәйкес келмеуі анықталса, Уәкілетті тұлғаның әрекет ету тәртібі арнайы рәсімде анықталады. Мұндай жағдайлар тексеріледі, келешекте ұқсас жағдайларды болдырмау үшін қажетті алдын алу және түзету шаралары атқарылады. Бұл үдеріс құжатпен ресімделеді.

46. Қажет болған жағдайда медициналық мекеменің жауапты қызметкерін хабардар ету қажет. Бұған қолдау көрсету үшін радиофармацевтикалық дәрілік заттардың қозғалысын бақылау қамтамасыз етіледі.

47. Бастапқы шикізат пен материалдарды бақылау тәртібі бекітіледі. Жеткізушіні таңдаған және бекіткен кезде оның жеткізетін бастапқы шикізаты мен материалдары спецификация талаптарына тұрақты түрде сәйкес келетіндігіне көз жеткізу қажет. Сыни үдерістерге арналған бастапқы шикізат, қапталған материалдар мен қосымша материалдар тек қана бекітілген жеткізушілерден алынады.

Бақыланатын және архивтік үлгілер

48. Ашылмаған радиофармацевтикалық дәрілік заттардың әр сериясынан саны жеткілікті үлгілер алынады, егер қауіпті басқару үдерісінде басқасы белгіленбесе, олар дайын өнімнің жарамдылық мерзімі өткеннен кейінгі алты айдан кем емес уақыт бойы сақталады.

49. Өндірісте қолданылатын бастапқы шикізаттың үлгілері, еріткіштер, газдар мен сулардан басқасы, өнім шығарылғаннан кейін екі жылдан кем емес уақыт сақталады. Бұл мерзім, егер шикізат өзіндік ерекшелігінде тұрақтылықтың өте қысқа мерзімі көрсетілсе, қысқартылуы мүмкін.

50. Жеке тапсырыс бойынша немесе аз мөлшерде шығарылған немесе оны сақтау ерекше қиындық тудыратын болса, бастапқы шикізаттың, материалдар мен өнімнің сынамасын алу мен сақтаудың басқа тәртібі уәкілетті органмен келісіліп анықталады.

Өткізу

51. Радиофармацевтикалық дәрілік заттар үшін дайын өнімді барлық қажетті зерттеулердің нәтижелерін алғанға дейін бақыланатын жағдайда жеткізу мүмкіндігі бар . Осы қосымшаның 39-тармағына сәйкес бұл кезде сынақтың оң нәтижелері алынғанға және олар уәкілетті тұлғамен бағаланғанға дейін дәрілік зат медициналық мекемеде қолданылмайтынына кепілдік беріледі.

Терминдер мен анықтамалар

"Ыстық камера (hot-cell)" – радиоактивті материалдарды шығаруға және олармен жұмыс жасауға арналған экрандалған жұмыс орны. Ыстық камераның изолятор болуы міндетті емес;

"Дайындау (preparation)" – оған генератордан элюрленген радионуклидті енгізу арқылы, немесе бастапқы радиоактивті ізашарлардың көмегімен медициналық мекемеде жиынтық дайындау. Жиынтықтар, генераторлар және радиоактивті ізашарлар белгіленген тәртіпте тіркелген;

"Радиофармацевтикалық дәрілік заттар" – құрамында пайдалануға дайын түрдегі бір радионуклид немесе бірнеше радионуклидтер (радиоактивтік изотоптар) бар дәрілік заттар;

"Радиоактивті ізашарлар" (radiopharmaceutical precursor) – басқа затты қолданар алдында оған радионуклидтік белгіні енгізуге арналған радиоактивті зат;

"Уәкілетті тұлға" (Qualified Person) – дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған тұлға, ол дәрілік заттардың мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес келуін қадағалайды және дәрілік заттардың Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкес өндірілуіне кепілдік береді. Уәкілетті тұлғаның міндеттері осы Қағиданың I бөлімінің 2 тарауында және 16-қосымшасында толық сипатталған.

Тиісті өндірістік практика
(GMP) стандартына
№ 6-қосымша

Медициналық газдар өндірісіне қойылатын талаптар

Қағидаты

Дәрілік заттарға жататын газдарды (бұдан әрі – медициналық газдар) өндіру тиісті нормативтік құқықтық актілері бойынша жүзеге асырылады. Осы Қосымша газдарды активті фармацевтикалық субстанциялар (әрі қарай - БФС) ретінде өндіруге және медициналық қолдануға арналған газдар (медициналық газдар) өндіруге арналған.

БФС өндіру мен дәрілік препараттарды (медициналық газдар) өндіру арасындағы шектеу әрбір тіркеу құжаттамасында нақты белгіленеді. Әдетте өндіріс сатылары және

газдарды тазалау БФС өндіруге жатады. Дәрілік препараттарды өндіруге алғашқы сақталатын контейнерлерден түсетін газдар жатады.

Газдарды өндіру БФС ретінде осы Қағиданың II бөлімінің, осы Қосымшаның және осы Қағиданың басқа да тиісті Қосымшаларының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

Медициналық газдарды өндіру осы Қағиданың I бөлімінің, осы Қосымшаның және осы Қағиданың басқа да тиісті Қосымшаларының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

Төтенше жағдайларда үздіксіз үдерістер, БФС өндіруге арналған бастапқы шикізаттан бастап дәрілік препарат өндірісіне дейін, газдарды аралық сақтау мүмкін емес жерлерде, дәрілік препараттарды өндіру ретінде қарастырылады Бұл тіркеу дерекнамасында анық көрсетіледі.

Бұл Қосымша, егер мұндай үдеріс өнеркәсіптік өндіріс болып табылмаса, өндіріске және медицина мекемелерінде медициналық газдар айналысына таратылмайды. Дегенмен, осы Қосымшаның тиісті бөлімдері осы жұмысты ұйымдастыру үшін негіз ретінде пайдаланылады.

Активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдарды өндіру

Активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдар химиялық синтез жолымен немесе табиғи көздерден, қажет болғанда, оларды тазарту жолымен (мысалы, газдарды ауадан бөліп шығаратын зауыттарда) өндірілуі мүмкін.

1. Газдарды осы екі әдіспен алудың технологиялық үдерістерін осы Қағиданың II бөлімінің талаптарына сәйкес жүзеге асырған жөн, мұндайда:

a) активті фармацевтикалық субстанциялар үшін бастапқы шикізатқа қойылатын талаптар (стандарттың II бөлімі 7-тарау) активті фармацевтикалық субстанциялар – газдарды ауадан бөліп алу әдісіне қолдануға келмейді

(алайда өндіруші пайдаланылатын ауаның сапасы белгіленгенге сәйкес келетіндігіне және сыртқы ортадан алынған ауа сапасының өзгерулері БФС ретінде өндірілетін газдардың сапасына ықпалын тигізбейтіндігіне кепілдік берілуі тиіс);

b) сақтау шарттары мен жарамдылық мерзімін (немесе қайталап бақыланатын күні) (осы Қағиданың 2 бөлімі. 11.5-тармағы) айғақтау мақсатында қадағаланатын активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдардың тұрақтылығын үздіксіз зерттеуге қойылатын талаптары (осы Қағидалардың 2 бөлімі, 11.2-тармағы), егер тұрақтылығын алғаш зерттеу деректері ретінде әдебиеттегі деректер пайдаланылған жағдайда, қолданылмайды;

c) бақыланатын және мұрағаттық үлгілерге қойылатын талаптар (осы Қағидалардың 2 бөлімі, 11.7-тармағына), егер басқаша белгіленбесе, активті фармацевтикалық субстанциялар ретінде газдарға қолданылмайды.

2. Үздіксіз әдіспен өндірілетін (мысалы, ауаны бөлу) активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдардың сапасына тұрақты мониторинг жүргізген жөн.

Мониторинг нәтижелерін тенденцияларды бағалауды жүзеге асыруға мүмкіндік беретіндей түрде сақтаған жөн.

3. Бұдан басқа:

а) активті фармацевтикалық субстанциялар ретінде өлшеп құйылған газдарды тасымалдау мен жеткізу жағдайлары медициналық газдар үшін белгіленген талаптарға (осы Қосымшаның 19-21 тармақтары) сәйкес келеді;

b) баллондарды немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстарды активті фармацевтикалық субстанциялар ретіндегі газдармен толтыру операцияларын медициналық газдар үшін белгіленген талаптарға (осы Қосымшаның 22-37 тармақтары) , және осы Қағидалардың II бөлімінің 9-тарауының талаптарына сәйкес жүргізген жөн.

Медициналық газдарды өндіру

Медициналық газдарды өндіру, әдеттегідей, жабық құрал-жабдықта жүзеге асырылады. Осыған байланысты өндірістік ортадан осы өнімнің контаминациялану қаупі өте аз. Алайда, әсіресе ыдыстарды қайтадан пайдаланғанда контаминациялану (немесе басқа газдармен айқаспалы контаминация) қаупі болады.

1. баллондарға қойылатын талаптарды сондай-ақ баллондар топтарына (жалғамаларына) да қолданған жөн (арнайы контейнерлерде сақтаған және тасымалдаған жағдайларды қоспағанда).

Персонал

5. Медициналық газдарды өндірумен және таратумен айналысатын персонал өнімнің осы түріне қатысты ерекше, осы Қағидалармен тиісінше оқудан өтеді. Персонал сыни маңызды аспектілерді және емделушілер үшін ықтимал қауіпті біледі, олар медициналық газдар түріндегі дәрілік препараттар болуы мүмкін. Медициналық газдарды тасымалдайтын көлік жүргізушілері де тиісті бағдарлама бойынша оқытылады.

6. Медициналық газдардың сапасына ықпалын тигізетін мердігерлік персонал (мысалы, баллондармен немесе клапандармен техникалық қызмет көрсететін персонал) де тиісті оқудан өтеді.

Үй-жайлар және құрал-жабдық

Үй-жайлар

7. Баллондарды және тасымалданатын криогендік ыдыстарды медициналық емес газдармен жұмыс жасайтын аймақтардан қашық аймақтарда тексеру, дайындау толтыру және сақтау қажет. Осы аймақтар арасында баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) алмастыруға тыйым салынады. Алайда, егер медициналық газдарға қойылатын талаптарға сәйкес келсе, ал өндірістік операциялар осы Қағиданың талаптарына сәйкес жүзеге асырылатын болса, басқа газдарды сол бір жерде бақылауға, дайындауға, толтыруға және сақтауға рұқсат етіледі.

8. Алмастырып алу қаупіне жол бермеу үшін медициналық газдарды өндіру, сынақтар жүргізу және сақтау бойынша операциялар жасалатын бөлмелердің ауданы жеткілікті мол болады. Бөлмелерді жоспарлағанда мыналар қамтамасыз етілуі тиіс:

a) әртүрлі газдар үшін таңбаланған бөлек аймақтар;

b)бос баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) және өндірістің әртүрлі сатыларындағы (мысалы, "бақылауды күтуде", "толтыруды күтуде", "карантин", " рұқсат етілген", "қабылданбаған", "жөнелтуге дайын") баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) бір таңбамен көрсету және бөлек қою.

Бөлудің әртүрлі деңгейіне қол жеткізу үшін пайдаланылатын тәсіл технологиялық үдерістің сипатына, көлеміне және күрделілігіне байланысты. Бөлу шаралары еденге белгі қойылған аймақтар, қалқалар, тосқауылдар, таңбалар және т.б. болуы мүмкін.

9. Сұрыпталғаннан кейін немесе техникалық қызмет көрсеткеннен кейін бос баллондарды(тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) және толтырылған баллондарды(тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) жағымсыз ауа-райы жағдайларынан қорғау үшін шатырлардың астында сақтаған жөн. Толтырылған баллондарды(тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) олардың пайдаланылу шарттарына жауап беретіндей жағдайларда сақтайды.

10. Тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес келетін ерекше сақтау шарттары қамтамасыз етіледі (мысалы, қатқан жағдайда фазаларға бөлінетін газ қоспалары үшін).

Құрал-жабдықтар

11. Құрал-жабдық тиісті газдың тиісті контейнерге толтырылуына кепілдік беретіндей жобаланады. Әртүрлі газдар өтетін құбырлар арасында жалғамалар болмайды. Мұндай жалғамалар (мысалы, газ қоспаларын толтыру үшін пайдаланылатын құрал-жабдық) қажет болған жағдайда, біліктілік жолымен, әртүрлі газдардың айқаспалы контаминациясы қаупінің жоқтығына кепілдік беру қажет. Осыған қосымша бөліп тұратын коллекторлар спецификалық жалғама элементтермен жабдықталған. Бөліп тұратын коллекторларды және олардың баллонның клапандарымен жалғамаларын пайдалануға қойылатын талаптар тиісті нормативті құқықтық актілерде белгіленген. Бір өндіріс аймағында әртүрлі стандарттарға сәйкес келетін жалғамаларды пайдалануды, адаптерлерді пайдаланған кездегідей, мұқият бақылайды, оларды қолдану кейбір жағдайларда толтырудың спецификалық жүйелерін жалғағанда қажет болады.

12. Сақтауға арналған резервуарлар және жеткізуге арналған жылжымалы цистерналар сапасы анықталған газдың бір түріне ғана арналған болуы керек. Медициналық газдарды және осыған ұқсас медициналық емес газдарды, соңғысының сапасы ең кемінде медициналық газдардың сапасына баламалы болған және осы Қағиданың талаптары сақталған жағдайда бір резервуарда сақтауға немесе тасымалдауға рұқсат етіледі. Мұндай жағдайларда қауіптерді басқару рәсімдері жүзеге асырылады және құжатпен ресімделеді.

13. Медициналық және медициналық емес мақсаттағы коллекторлармен газдарды таратудың жалпы жүйесі газдардың медициналық еместен медициналыққа кері қайтуына жол бермеудің валидацияланған әдісі бар болған жағдайда ғана қолданылады
.

14. Бір медициналық газ үшін немесе белгілі бір медициналық газдар қоспасы үшін арнайы арналған толтыру коллекторлары бар. Төтенше жағдайларда медициналық газдарға арналған коллекторларды пайдаланып, егер мұндай мүмкіндік дәлелденген және барлық үдеріс бақылауда болса, басқа медициналық мақсаттарға арналған газдарды толтыруға рұқсат етіледі. Мұндай жағдайларда медициналық емес газдың сапасы, ең кемінде, медициналық газдың талап етілетін сапасына тең болады және осы Қағиданың талаптары сақталады. Толтыру өндірістік циклдер ұйымының қағидаты бойынша жүзеге асырылады.

15. Жөндеу және құрал-жабдықтармен техникалық қызмет көрсету жұмыстары (тазарту мен үрлеп желдету) медициналық газдардың сапасына ықпалын тигізбейді. Атап айтқанда, жөндеуден кейін және герметизациялау жүйелері іске қосылатын техникалық қызмет көрсетуден кейін жүргізілетін шаралар жасалады және құжатпен ресімделеді. Құрал-жабдықтың кез келген контаминациядан бос екендігін көрсету ерекше маңызды болып табылады, ол таратылуға шығарылғанға дейін дайын өнімнің сапасына ықпалын тигізуі мүмкін. Жүргізілген жұмыстардың жазбалары сақталады.

16. Медициналық газдармен жұмыс жасау аймағына цистерналар қайтарылғанда (осы Қосымшаның 12 тармағында көрсетілген жағдайларда, немесе техникалық қызмет көрсету операцияларынан кейін медициналық емес газдарды тасымалдаудан кейін) жүзеге асырылатын рәсімдер жасалады және құжатпен ресімделеді. Мұндай рәсімдермен өнімнің қалдығының бар-жоғын анықтайтын талдамалық сынақтар қамтылуы тиіс.

Құжаттама

17. Толтырылған баллондардың (тасымалдайтын криогендік ыдыстар) әрбір сериясының дерекнамасына енгізілген деректер әрбір толтырылған баллондар үшін толтырудың тиісті сатыларының барлық негізгі параметрлері жөніндегі ақпараттың қадағалануын қамтамасыз етеді. Серияға қатысты жазбаларда (серияға дерекнама), әдеттегідей, келесі ақпарат бар:

a) өнімнің атауы;

b) серия нөмірі;

c) толтыру операцияларының жүргізілген күні және уақыты;

d) процестің маңызды кезеңдерін (мысалы, желіні тазарту, бастапқы шикізатты және материалдарды алу, толтыру желісін дайындау, толтыру және т.б.) орындайтын қызметкер;

e) осы Қосымшаның 22-тармағына сәйкес, оның статусын (толтыруға рұқсатын) қоса алғанда , толықтыру операциялары үшін газдардың серияларының нөмір(лер)іне сілтеме;

f) пайдаланылған құрал-жабдық (мысалы, толтыру коллекторы);

g) әрбір ыдыстың идентификациялық деректерін және оның геометриялық көлемін қоса, толтыру операциясына дейінгі баллондар (тасымалдайтын криогендік баллондар) саны;

h) толтыруға дейін орындалған операциялар (осы Қосымшаның 30 тармағы бойынша);

i) стандартты жағдайларда толтыру операциыяларын жүргізудің дұрыстығын айғақтау үшін қажетті негізгі параметрлер;

j) баллондардың (тасымалдайтын криогендік ыдыстардың) толтырылғанына кепілдік беретін тиісті зерттеу нәтижелері;

k) сериялар заттаңбасының үлгісі;

l) дәрілік заттың спецификациясы және сапасын бақылау бойынша сынақтардың нәтижелері (сынақтар барысында пайдаланылған құрал-жабдықтардың калибровкасының ағымдағы жағдайына сілтемені қоса);

m) қабылданбаған баллондардың (тасымалдайтын криогендік ыдыстардың) саны, олардың идентификациялық деректері және қабылданбау себептері келтірілген;

n) Барлық мәселелер мен ауытқулар жөніндегі нақты мәліметтер, толтыру нұсқаулығынан кез келген ауытқуға бекітілген рұқсат;

o) Сериясын шығаруға Уәкілетті тұлғаның рұқсаты, күні және қолы.

18. Медициналық мекемелерде резервуарларды толтыруға арналған газдың әрбір сериясына дерекнама сақталады. Осы дерекнаманың болуына қойылатын талаптар нормативті құқықтық актілер талаптарына байланысты, бірақ, әдеттегідей, келесі ақпаратты қамтиды:

a) өнімнің атауы;

b) серия нөмірі;

c) сериясы таратуға рұқсат етілген ыдыстардың (цистерналардың) идентификациялық нөміріне сілтеме;

d) толтыру операциясының күні және уақыты;

e) ыдыстарды (цистерналарды) толтырған қызметкер;

f) газдар алынған ыдыс (цистерна) жөнінде ақпарат, толтыру үшін пайдаланылған газ жөнінде ақпарат;

g) толтырудың барлық маңызды бөлшектері туралы мәліметтер;

h) дайын дәрілік затқа өзіндік ерекшелік және сапасын бақылау нәтижелері (сынақтар барысында пайдаланылған құрал-жабдықтар калибровкасының ағымдағы жағдайына сілтемені қоса);

i) барлық мәселелер мен ауытқулар жөніндегі нақты мәліметтер, толтыру жөніндегі нұсқаулықтардан кез келген ауытқуға бекітілген рұқсат қағаз;

j) сериясын шығаруға уәкілетті тұлғаның рұқсаты, күні және қол қоюы.

Өндіріс

Криогендік және сұйытылған газды тасымалдау және жеткізу

19. Криогендік және сұйылтылған газдарды, орнынан ауыстырар алдындағы бақылауды қоса, алғашқы сақталған жерінен тасымалдауды мүмкін болатын контаминацияға жол бермеу мақсатында жасалған валидацияланған рәсімдерге сәйкес жүзеге асырады. Газдарды орнынан тасымалдайтын құбырлар кері клапанмен немесе басқа да тиісті құрылғылармен жабдықталуы тиіс. Иілгіш жалғамалар, стационарлық емес жалғама шлангілер және жалғауға арналған заттар пайдаланылу алдында тиісті газ ағынымен шайылады.

20. Резервуарларды және цистерналарды толтыру үшін пайдаланылатын шлангілер осы өнім үшін арнайы жалғамаларға арналған заттармен жабдықталған. Резервуарларды және цистерналарды іске қосуға мүмкіндік беретін адаптерлерді пайдалану тиісті түрде бақыланады.

21. Газдарды сапа деңгейі осыған ұқсас газдары бар резервуарларға беру берілетін газдың сапасына сынақтардың оң нәтижелері бар болған жағдайда жүзеге асырылады. Үлгі-нұсқа берілетін газдан да, сонымен қатар газды беру аяқталғаннан кейін резервуардан да іріктеп алынуы мүмкін. Тұтынушыда орналасқан резервуарларды толтыруға қатысты ерекше шаралар осы Қосымшаның 42-тармағында көрсетілді.

Баллондарды (тасымалдайтын криогендік ыдыстарды) толтыру және таңбалау

22. Баллондарды және тасымалдайтын криогендік ыдыстарды толтыру алдында газ(дар)дың серия(лар)ы өзіндік ерекшеліктерге сәйкес сәйкестендіріледі және бақыланады және толтыру үшін рұқсат беріледі.

23. Осы Қосымшаның "Қағидаты" бөлімінде анықтамасы берілген үздіксіз процестер жағдайында газдың өзіндік ерекшелігіне сәйкестігін қамтамасыз ету үшін өндірісті бақылаудың тиісті нүктелері белгіленеді.

24. Баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар және клапандар белгіленген техникалық спецификацияларға және тіркеу дерекнамасының талаптарына жауап береді. Олар бір медициналық газға немесе медициналық газдардың белгілі бір қоспаларына ғана арналады. Баллондар тиісті стандарттар бойынша түрлі түсті таңбаларды пайдаланып таңбаланады. Контаминациялардан тиісінше қорғауды қамтамасыз ету үшін баллондар ағындардың кері бағытына жол бермеу механизмдері бар ең төмен қысымды ұстайтын клапандармен жабдықталады.

25. Баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар және қақпақшалар өндірісте пайдаланар алдында тексеріледі және оған тиісінше қызмет көрсетіледі. Медициналық бұйымды пайдаланған кезде техникалық қызмет көрсету өндірушінің нұсқаулығына сәйкес жүзеге асырылады.

26. Тексеру және техникалық қызмет көрсету операциялары дәрілік препараттың сапасына және қауіпсіздігіне теріс ықпалын тигізбейді. Баллондарды гидростатикалық қысыммен сынау үшін пайдаланылатын су ең кемінде ішуге сапалы болып табылады.

27. Контаминацияның жоқтығына кепілдеме беру үшін клапанды орнатқанға дейін баллондардың ішкі жағдайы су қалдықтарының және басқа контаминанттардың жоқтығын көзбен қарап көру керек болады. Бұл операция тексерудің жіне техникалық қызмет көрсетудің бір бөлігі ретінде жасалады. Ол мынадай жағдайларда жүзеге асырылады:

- медициналық газдар үшін алғаш пайдаланылатын жаңа баллондар;
- гидростатикалық қысыммен сынақ немесе клапан демонтажымен баламалы сынақ жүргізуден кейін;
- клапанды әр алмастырған сайын.

Орнатылғаннан кейін клапан кез келген контаминацияға жол бермеу үшін жабық күйінде болады. Кез келген күмән пайда болған жағдайда баллонның ішкі жағдайына қатысты клапанды қайта құрастырады, ал баллон контаминацияның жоқтығына сенімділігін қамтамасыз ету үшін ішін тексеруге тартылады.

28. Дәрілік препараттарды өндіруші техникалық қызмет көрсетуге және баллондарды, тасымалдайтын криогендік ыдыстарды және клапандарды жөндеу жауапкершілігін мойнына алады. Келісімшарт бойынша осы жұмыстарды бұған бекітілген орындаушылар ғана атқарады. Мұндай жұмыстарды орындаудың техникалық жағдайлары көрсетілген келісімшарттар бар. Олардың тиісті стандарттарды орындаудағы сенімділігін қамтамасыз ету үшін келісімшартты орындаушылар аудитін жүргізеді.

29. Баллондардың, тасымалдайтын криогендік ыдыстардың және клапандардың қадағалануын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін жүйе бар.

30. Толтыру операцияларының алдындағы тексерулер мыналарды қамтиды:

а) баллондар жағдайында, белгіленген рәсімдер бойынша әрбір баллон үшін артық қалдық қысымның бар-жоқтығын тексеру:

егер баллон ең төмен қысымды ұстап тұратын клапанмен жабдықталса, онда артық қалдық қысымның бар екендігін айғақтайтын дабыл болмаған жағдайда клапанды тексеру жүргізіледі (егер клапан функциясын дұрыс атқармаса, баллон техникалық қызмет көрсетуге жөнелтіледі);

егер баллон ең төмен қысымды ұстап тұру клапанымен жабдықталмаса және және баллонда артық қалдық қысым байқалмаса, мұндай баллон сумен немесе басқа заттармен контаминациясының жоқ екендігін тексеру мақсатында қосымша сынақтар жүргізуга жөнелтілуі тиіс (қосымша шараларға баллондардың ішкі жағдайын көзбен тексеру жатады, ол валидацияланған әдісті пайдаланып тазартылғаннан кейін жүргізіледі);

b) бұдан бұрынғы сериялarында идентификациялық заттаңбалардың жоқ екендігіне кепілдік беру үшін тексеру;

c) өнімнің бүлінген идентификациялық заттаңбаларының барлығы алып тасталынған және ауыстырылғанын тексеру;

d) қуысты, дәнекерлеуден күйген жерлерін, басқа да бүлінулерді және майлармен контаминациялануын анықтау мақсатында, әрбір баллонды, тасымалдайтын криогендік ыдысты және клапанды сыртынан көзбен тексеру, қажет болған жағдайда тазарту;

e) әрбір баллонның немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстың қысқа құбырлық жалғамаларының толтырылатын газды жалғау типіне сәйкестігін тексеру;

f) клапанға (мезгіл-мезгіл тексеру жүргізілетін клапандар үшін) жүргізілетін келесі сынақ күнін тексеру;

g) тиісті нормативтік құқықтық актілермен талап етілетін барлық қажетті сынақтарды жүргізуге кепілдік беруді қамтамасыз ету үшін баллондарды немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстарды тексеру (мысалы, гидростатикалық қысыммен немесе баламалы сынақпен тексеру), және осы сынақтардың нәтижелерінің растығын тексеру;

h) әрбір баллонның түрлі түсті таңбасының тіркеу дерекнамасымен сәйкестігін тексеру (тиісті нормативті құқықтық актілерге сай түрлі түсті кодтау).

31. Сериялар өлшемі толтыру операцияларына байланысты анықталады.

32. Қайта құюға оралатын баллондар, контаминация қаупін барынша азайту мақсатында, тіркеу дерекнамасының талаптары бойынша мұқият дайындалады. Айдау және (немесе) үрлеу әдістемелері валидацияланады.

Сығылған газдар үшін толтырудың 200 бар қысымында қоспалардың теориялық мөлшері 150С-де миллионға шаққанда 500-ден аспайтын көлем бөлігін құрайды. Басқа қысымдар үшін баламалы мәндер белгіленеді.

33. Қайта құюға оралатын тасымалдайтын криогендік ыдыстар, контаминация қаупін барынша азайту мақсатында, тіркеу дерекнамасында сипатталған рәсімдер бойынша мұқият дайындалады. Атап айтқанда, қалдық қысымдары жоқ тасымалдайтын ыдыстар валидацияланған әдісті пайдаланып дайындалады.

34. Әрбір баллонның/тасымалдайтын криогендік ыдыстың дұрыс толтырылуына кепілдік беруді қамтамасыз ету үшін тиісті тексерулер жүргізеді.

35. Алғаш ашылғаны бақыланатын қондырғыны орналастырғанға дейін (Қосымшаның 36-тармағы) әрбір толтырылған баллонның ішіндегісінің кеміп қалмағаны тиісті әдіспен тексеріледі. Пайдаланылатын бақылау әдісі баллон клапанының келте құбыры сыртының контаминациясына әкелмейді, және мүмкіндігінше, мұндай тексеру сапаны бақылауға арналған барлық үлгілерді таңдап алғаннан кейін жүзеге асырылады.

36. Толтырылғаннан кейін контаминациядан қорғау үшін баллон клапандарының келте құбыры қалпақшалармен жабылады. Баллондарға (тасымалдайтын криогендік ыдыстарға) алғаш ашылғаны бақыланатын құрылғы орналастырылады.

37. Әрбір баллон (тасымалдайтын криогендік ыдыс) заттаңбалар жәрдемімен таңбаланады. Серия нөмірі және жарамдылық мерзімі бөлек заттаңбада көрсетіледі.

38. Медициналық газдарды екі немесе одан көп әртүрлі газдарды араластыру жолымен өндіргенде (баллондарды тікелей толтыруға арналған желілерде) араластырудың валидацияланған әдісі пайдаланылуы тиіс, ол газдардың әрбір баллонда тиісінше араластырылғанына және қоспаның гомогенділігі қамтамасыз етілгеніне кепілдік береді.

Сапаны бақылау

39. Медициналық газдың әрбір сериясы (баллондар, тасымалдайтын криогендік ыдыстар, медицина мекемелеріндегі резервуарлар) тіркеу дерекнамасына сәйкес бақыланады және шығаруға Уәкілетті тұлғадан рұқсат алынады.

40. Жүргізілетін сынақтың көлемін және үлгіні таңдау жоспары баллондарға қатысты келесі талаптарға жауап береді (егер тіркеу дерекнамасында басқаша белгіленбесе):

a) егер бір ғана медициналық газ баллондарға бір мезгілде бірнеше баллон жалғасатын коллекторды пайдаланып толтырылатын болса, ең кемінде, түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін бір баллоннан алынған газ бақыланады ; коллекторға қосылған баллондарды алмастырғанда толтырудың бір айналымынан үлгілер алынады;

b) егер белгілі бір уақыт аралығында бір өндірістік айналым шегінде баллондарға бір ғана медициналық газ толтырылса, онда, толтырудың әрбір үздіксіз айналымында түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін, ең кемінде, бір баллон тексерілуі тиіс. Толтырудың үздіксіз айналымының үлгісі бір құрал-жабдықты және ыдысқа құйылған газдың бір сериясын пайдаланып бір смена ішінде және бір қызметкермен өндіру болып табылады;

c) егер медициналық газ бөліп тарататын бір коллектордан екі немесе одан көп әртүрлі газдарды араластыру жолымен дайындалатын болса, онда газ қоспасының барлық компоненттерінің түпнұсқаға сай екендігін анықтау және мөлшерін белгілеу үшін әрбір баллоннан алынған газ тексеріледі. Қосымша заттарға (олар бар болған жағдайда) қатысты дұрыстығын сынау толтыру айналымының ішінен бір баллонға ғана (немесе толтырудың әрбір үздіксіз айналымы үшін) жасалуы мүмкін. Баллондардың аз мөлшері толтырудың валидацияланған автоматтандырылған жүйесін пайдаланған жағдайда сынаққа алынады;

d) толтыруға дейін араластырылатын газдарға қатысты, толтыру үшін пайдаланылатын газдар қоспасын үздіксіз бақылау жүзеге асырылатын желілерде, бір газбен толтыруға қатысты қағидаттарды орындаған жөн.

Толтыру сатысына дейін араластырылатын газдарға қатысты, желілерде толтыру үшін пайдаланылатын газдар қоспасын үздіксіз бақылау болмаған жағдайда, араластырылуы баллондарда жүргізілетін газдар үшін де сол қағидаттарды ұстанған жөн.

Егер басқаша белгіленбесе, судың бар-жоқтығына сынақ жасалады.

Сапаны қамтамасыз етудің, ең кемінде, осындай деңгейі бар болғанда үлгілерді іріктеудің және сынақтардың басқа әдістемелері пайдаланылуы мүмкін.

41. Тасымайдайтын криогендік ыдыстардың қорытындылаушы сынақтары, егер тіркеу дерекнамасында басқаша қарастырылмаса, әрбір ыдыстың түпнұсқаға сай екендігін анықтауға және мөлшерін белгілеуге арналған сынақтарды қамтиды. Егер қайтадан толтыру алдында қалдық газдың сыни сипаттамасы өзгеріссіз қалғанын көрсеткен жағдайда ғана, серия бойынша ішінара іріктеп тексеру пайдаланылуы мүмкін .

42. Жеткізілуге жөнелтілген цистернаның ішіндегі заттың сапасын айғақтайтын құжат болған жағдайда, пайдаланылатын жердегі арнайы цистернадан (медициналық мекемелердегі резервуарлар немесе тасымалдайтын криогендік ыдыстар) тұтынушылардың криогендік ыдысына қайтадан толтырылғаннан кейінгі үлгілерге сұрыптау жүргізу қажет емес. Алайда мұндайда жүйелі қайталап толтырылғаннан кейін ыдыстардағы газдың сапасы белгіленген деңгейде сақталатындығын көрсеткен жөн.

43. Егер құжаттамада қарастырылмаса, өнімдер сериясының бақыланатын және мұрағаттық үлгілерін сақтау қажет емес.

44. Егер тұрақтылығын алғаш зерттеу библиографиялық деректермен алмастырылса , тұрақтылығына әрі қарай зерттеу жүргізудің қажет жоқ.

Газдарды тасымалдау

45. Толтырылған газ баллондары және тасымалдайтын криогендік ыдыстар тасымалдану кезінде қорғалады, атап айтқанда, тапсырыс берушіге әрі қарай пайдалану шарттарына сәйкес келетін таза күйінде жеткізіледі.

Терминдер және анықтамалар

Амбулаторлық криогендік ыдыс (home cryogenic vessel): Сұйылтылған оттегіні сақтау үшін және пациенттің үйінде газ тәрізді оттегіні пайдалану үшін құрастырып жасалған тасымалдайтын термиялық оқшау контейнер.

Баллон (cylinder): Сығылған, сұйылтылған немесе еріген газға ыңғайлап жасалған, атмосфералық қысымда және бөлме температурасында газдың өздігінен ағуын реттеу үшін бейімдеп жабдықталған, әдетте цилиндр пішінді болатын контейнер.

Газ (gas): 1,013 бар қысымда және +20 0С температурада толық газ күйінде болатын және +50 0С-де олардың буларының қысымы 3 бардан асып кететін зат немесе заттар қоспасы.

Активті фармацевтикалық субстанция ретіндегі газ (active substance gas): Дәрілік препаратты өндіру үшін активті фармацевтикалық субстанция ретінде пайдалануға арналған газ.

Баллондар тобы (жалғама) (cylinder bundle): бірге жиналған және бекітілген, тарататын коллектор арқылы қосылған және біртұтас ретінде пайдаланылатын және тасымалданатын баллондар.

Гидростатикалық қысыммен сынақ (hydrostatic pressure test): баллондардың немесе резервуарлардың жоспарланған жоғары қысымға шыдамдылығын тексеруге арналған ұлттық және халықаралық нормалар талаптарына сәйкес қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында жүргізілетін сынақ.

Клапан (valve) – контейнерді ашуға және жабуға арналған қондырғы.

Қалдық қысымды ұстап қалатын клапан (minimum pressure retention valve): Баллонға орналастырылған және баллонның ішкі аумағының контаминациясына жол бермеу мақсатында атмосфералықтан жоғары болатын қысымды пайдаланылған баллонда ұстап тұратын клапан.

Контейнер (container) – медициналық газбен тікелей жанасып тұратын криогендік ыдыс (бак, цистерна немесе басқа типті мобильді криогендік ыдыс) баллон, баллондар жалғамасы немесе медициналық газбен тікелей байланысып тұрған кез келген басқа қаптама.

Криогендік газ (cryogenic gas) – 1,013 бар қысымда 1500С-ден төмен температурада сұйылатын газ.

Қоспалардың ең жоғары теориялық қалдық деңгейі (maximum theoretical residual impurity): Толтырар алдында баллонды алдын ала өңдегеннен кейін кері ағуы мүмкін қалған газдардан алынған газ тәрізді қоспа. Қоспалардың ең жоғары теориялық деңгейін есептеу кемшіліксіз деп болжам жасалған сығылған газдар үшін ғана маңызды болады.

Клапан (valve) – контейнерді ашуға және жабуға арналған қондырғы.

Қалдық қысымды ұстап қалатын клапан (minimumpressureretentionvalve): Баллонға орналастырылған және баллонның ішкі аумағының контаминациясына жол бермеу мақсатында атмосфералықтан жоғары болатын қысымды пайдаланылған баллонда ұстап тұратын клапан.

Контейнер (container) – медициналық газбен тікелей жанасып тұратын криогендік ыдыс (бак, цистерна немесе басқа типті мобильді криогендік ыдыс) баллон, баллондар жалғамасы немесе медициналық газбен тікелей байланысып тұрған кез келген басқа қаптама.

Кері клапан (non-returnvalve) – ағынның бір бағытта өтуіне мүмкіндік беретін клапан.

Айдау (evacuate) –контейнерден/жүйеден қалдық газды 1,013 бардан аз қысымға дейін вакуумның жәрдемімен жою.

Тасымалдайтын криогендік ыдыс (mobile cryogenic vessel): Заттарды сұйық күйінде сақтауға арнап құрастырылған тасымалдайтын термиялық оқшау контейнер. Осы Қосымшаның мәнмәтінінде бұл термин "цистерна" (tanker) түсінігіне қосылмайды.

Үрлеу (purge) – контейнерден/жүйеден қалдық газды пайдаланылатын газ жәрдемімен қысымды ең алдымен айдап шығару, әрі қарай қысымды 1,013 барға дейін түсіру жолымен жою.

Ауаны бөлу (air separation) – атмосфералық ауадан оны құрайтын газдарды криогендік температураларда фракциялық дистилляция жолымен бөлу.

Тарататын коллектор (manifold): бір немесе одан да көп контейнерлерді бір мезгілде босату немесе толтыруға арнап құрастырылған құрал-жабдық немесе құрылғы.

Резервуар (tank) – сұйылтылған немесе криогендік газды сақтауға арналған, сондай-ақ "стационарлы криогендік ыдыс" (fixed cryogenic vessel) деп аталатын стационарлы термиялық оқшау контейнер.

Қысымды түсіру (vent) – контейнерден/жүйеден қалдық газды 1,013 бар шамасына дейін контейнерді/жүйені атмосфералық ауамен жалғау арқылы жоятын операция.

Сығылған газ (compressed gas) – минус 50 0С-ден жоғары температурада толық газ күйінде қалатын, тасымалдау мақсатында қысыммен құйылған газ.

Сұйылтылған газ (liquefied gas) – минус 50 0С-ден жоғары температурада ішінара сұйық немесе қатты күйінде қалатын, тасымалдау мақсатында құйылған газ.

Цистерна (tanker) – осы Қосымшаның мәнмәтінінде – сұйылтылған немесе криогендік газды тасымалдау үшін көлік затына орналастырылған термиялық оқшау контейнер.

Тиісті өндірістік практика
стандартына (GMP)
7-қосымша

Дәрілік өсімдік препараттарының өндірісінің талаптары

Қағидаты

Өсімдік тектес дәрілік препараттардың шығу тегі күрделі және сипаттамалары әртүрлі, осыған байланысты оларды өндірген кезде бастапқы материалдарды, сақтау шарттарын және қайта өңдеуді бақылау маңызды рөл атқарады.

Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірген кездегі бастапқы материалдар өңделмеген өсімдіктер, өсімдік шикізаты немесе аралық өнімдер болып табылады. Өсімдік шикізатының қажетті сапасы бар, ал бұл деректерді растайтын мәліметтер өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушіге беріледі. Өсімдік шикізатының сапасының тұрақты болуын қамтамасыз ету үшін оны алу (өсіру) тәсілі туралы барынша егжей-тегжейлі ақпарат керек. Тұқымдарды іріктеу, өсіру шарттары және түсімді жинау өсімдік шикізаты сапасының маңызды аспектілері болып табылады және дайын дәрілік препараттың сапасының тұрақты болуына әсер етеді. Тиісінше өсіру және өсімдіктерді жинау Стандарты бойынша сапаны қамтамасыз ету тиісті жүйесіне

қатысты ұсынымдар HMPC құжатында келтірілген (TheCommitteeonHerbalMedicinalProducts – Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттіктің Өсімдік тектес дәрілік препараттар жөніндегі комитеті) " GuidelineonGoodAgriculturalandCollectionPracticeforstartingmaterialsofherbalorigin" (" Тиісінше өсіру және өсімдік тектес бастапқы шикізатты жинау стандарты жөніндегі нұсқаулық").

Бұл қосымша өсімдік тектес барлық бастапқы материалдарға қолданылады: дәрілік өсімдіктер, өсімдік шикізаты және өсімдік шикізатынан жасалған аралық өнімдер.

Әртүрлі Қағидаларды, соның ішінде дәрілік өсімдік тектес препараттар өндірісіне қатысты Тиісті өндірістік практика Стандартын қолдану иллюстрациясы кестеде келтірілген.

Жұмыс түрлері	Тиісті өсіру және жинау қағидалары (GACP)	IIбөлім Тиісті өндірістік практика стандарты	I бөлім Тиісті өндірістік практика стандарты
өсімдіктер, балдырлар, саңырауқұлақтар Және лишайниектерді, Экссудаттар жиынтығы (бөлінділер) өсіру және жинау			
Өсімдіктерді, балдырларды, лишайниктерді және экссудаттарды кесу және кептіру, бөлінділерді)*			
Өсімдіктерді сығу және қайта өңдеу **			
экссудаттар, экстракция өсімдіктер, фракциялау, тазалау, шоғырландыру немесе өсімдік субстанциялары ферментациялауды			
Дәрілік препараттың қаптамасын қоса алғанда дәрілік түрі үшін одан арғы өңдеу			

* Өндірушілер бұл сатылардың белгіленген талаптарға сәйкес жүзеге асырылатынына кепілдік береді. Бастапқы сатылар үшін өсімдік тектес бастапқы материалдар үшін өсіру және жинау тиісті практикасының стандарттары қолданылады (GACP). Осы Қағидаларда кесу мен кептірудің өндірістік сатыларына қолданылады.

** Өсімдіктерді сығу мен ажырату сатыларына қатысты (егер бұл жұмыстар бекітілген өзіндік ерекшелік аясында өнімнің сапасын сақтау мақсатында дайындау

операциясының ажырамас бөлігін құрауы қажет болса) егер өсіру GACP-ке сәйкес жүзеге асырылса, оларды дайындау жағдайындажүргізу тиімді болып саналады. Бұл талаптарды ерекше ретінде қарастыру керек және тіркеу дерекнамасының құжаттарында негіздеу қажет. Дайындау жағдайында жүзеге асырылатын мұндай жұмыстар үшін осы Қағидалардың қағидаттарына сәйкес тиісті құжаттаманы, бақылауды және валидацияны қамтамасыз ету қажет. Қадағалау органдары осы Қағидаларға сәйкес келуді бағалау мақсатында мұндай жұмыстарды инспекциялауды жүргізе алады.

Үй-жайлар және жабдықтар

Сақтау аймақтары

1. Өсімдік шикізаты жеке аумақта сақталады. Бұл аумақтар жәндіктер мен жануарлардың, әсіресе кеміргіштердің кіріп кетуінен қорғалған. Ферментация немесе өңездің өсуін, сондай-ақ айқаспалы контаминацияны болдырмас үшін өсімдік шикізатымен бірге келетін кез келген осындай жануарлар мен микроорганизмдердің таралуының алдын алуға тиімді шаралар қабылданады және пайдалануға рұқсат етілген өсімдік шикізаты мен келіп түскен өсімдік шикізатының карантині үшін бөлініп берілген аумақтарды пайдалану керек.

2. Сақтау аумағы жақсы желдетіледі. Қаптамаларды орналастыру тәртібі ауаның еркін айналымына кедергі келтірмейді.

3. Сақтау аумағының, әсіресе шаң түзілетін жерлердің тазалығына және тиісінше қызмет көрсетілуіне ерекше назар аударылады.

4. Бастапқы материалдар мен өсімдік тектес препараттарды сақтау үшін ылғалдылыққа, температураға және жарықтан қорғауға қатысты ерекше жағдайлар қажет; мұндай жағдайларды қамтамасыз ету және бақылау керек.

Өндірістік аймақ

2.Сынамаларды іріктегенде, өлшегенде, араластырғанда және өсімдік шикізаты мен аралық өніммен шаңның түзілуімен қатар жүретін басқа да технологиялық операциялар жүргізгенде тазалықты ұстап тұруға, сондай-ақ айқаспалы ластануды болдырмауға қатысты ерекше шаралар (шаңды кетіру, арнайы Үй-жайлар бөлу және т.б.) қолданылады.

Құжаттама

Бастапқы шикізатқа қатысты өзіндік ерекшеліктер

7.Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушілер осы Қағидаларға және тіркеу дерекнамасына (осы қосымшаның кестесіне сәйкес) сәйкес өндірілген өсімдік тектес бастапқы материалдарды ғана пайдаланатындарына сендіреді. Өсімдік тектес дәрілік препараттарды өндірушілердің өздері немесе олардың тапсырмасымен жүргізілген өсімдік тектес бастапқы материалдарды жеткізушілер аудитіне қатысты түбегейлі құжаттама бар. Өсімдік шикізатына қатысты жүргізілген аудит нәтижелері бастапқы материалдар сапасы үшін негіз болып табылады. Өсімдік шикізатын/препаратын

жеткізушілер өсімдіктерді тиісті өсіру және жинау қағидасына (GACP) сәйкес жұмыс істейтініне өндіруші көз жеткізіп алуы тиіс.

8. Осы Қағиданың I бөлігінде (4- тарау) белгіленген талаптарға сәйкес келу үшін өсімдік шикізатына/препаратына арналған спецификацияға мыналарды енгізу керек:

- бинарлық жүйеге сәйкес өсімдіктің ғылыми атауы (тегі, түрі, қосалқы түрлері/ әртүрлілігі, сондай-ақ авторлары (мысалы, Линней); қажет болғанда сұрыптың атауы және хемотипиялық әртүрлілігі сияқты басқа да тиісті ақпаратты беру керек;

- өсімдіктің шығу тегі туралы осы тектес деректер (өнімнің немесе өскен елі немесе аймағы, дайындау уақыты және тәсілі, ықтималды пайдаланылған пестицидтер, болуы мүмкін радиоактивті ластанулар және т.б.);

- өсімдіктің қандай бөліктері пайдаланылатыны туралы мәліметтер;

- егер кептірілген өсімдіктер пайдаланылса, кептіру тәсілі туралы ақпарат;

- өсімдік шикізатын сипаттау, сондай-ақ оның макро-және микроскопиялық зерттеулер деректері;

- қажет болғанда белгілі емдік белсенділігі немесе маркері бар ингредиенттер үшін түпнұсқалыққа жүргізілетін сынақтарды қоса, түпнұсқалыққа жүргізілетін қажетті сынақтар туралы деректер. Егер өсімдік шикізатын фальсификациялауға/алмастыруға болатын болса, онда спецификалық дифференциялайтын сынақтар қажет. Түпнұсқалығын анықтау үшін салыстыруға арналған түпнұсқалық дәлдіктегі үлгі қолда болу қажет;

- фармакопеялық талаптарға сәйкес анықталатын өсімдік шикізатындағы ылғал мөлшері;

- белгілі емдік белсенділігі компоненттерді немесе егер қажет болса, маркерлерді сандық анықтау әдістемелері; пестицидтермен ықтималды контаминациялауды анықтауға жарамды әдістержәне фармакопеялық талаптарға сәйкес тиімділік шектері немесе фармакопеялық талаптар болмағанда егер басқасы негізделмесе, тиісті валидацияланған әдіс;

- афлатоксиндерді, басқа да микотоксиндерді және паразиттермен инвазияны қоса, зеңдік және/немесе микробтық контаминацияны анықтау жөніндегі сынақтар әдістемелері, сондай-ақ егер қажет болса, жол берілетін шектер;

- уытты металдардың, сондай-ақ егер қажет болса, ықтималды контаминанттар мен қоспалардың болуына жүргізілетін сынақтар әдістемесі;

- егер қажет болса бөгде материалдардың болуына жүргізілетін сынақтар әдістемесі;

- фармакопеялық талаптарға сәйкес бақылаудың басқа түрлері.

Зеңдік және/немесе микробтық контаминацияны немесе басқа инвазияны төмендету үшін жүргізілген кез келген өңдеуді құжатпен ресімдейді. Өңдеу үдерісі мен сынақтар, сондай-ақ қалдық контаминацияның шектік мәндері туралы егжей-тегжейлі мәліметті қамтитын спецификациялар мен әдістемелер қолда болуы тиіс.

Технологиялық нұсқаулықтар

9. Технологиялық нұсқаулықтарда тазалау, кептіру, ұсақтау және себу сияқты өсімдік шикізатымен жүзеге асырылатын түрлі операциялар, сондай-ақ үзінділер немесе бөлшектер көріністерінің өлшемін бақылау үшін пайдаланылатын әдістер мен кептіру температурасы және ұзақтығы туралы деректер сипатталады.

10. Өсімдік шикізаты бар әрбір ыдыстың қандай да бір фальсификация/ алмастыруды немесе металл не шыны кесіндісі, жануарлардың қалдықтары немесе олардың экскременттері сияқты бөгде материалдардың, тастар, құм және т.б., немесе іріп-шіру белгілерінің болуын табу мақсатында тексерілгеніне кепілдік беретін жазбаша нұсқаулықтар мен жазбалар бар.

11. Технологиялық нұсқаулықтарда рұқсат етілген өсімдік шикізаты ретінде оны сақтау алдында немесе өндірісті бастар алдында бөгде материалдарды жою әдістері және өсімдік тектес материалды тазалау/іріктеудің тиісті әдістемелері бар.

12. Өсімдік тектес препараттарды өндіру жөніндегі нұсқаулықтар еріткіш, экстракциялау ұзақтығы және температурасы туралы нақты мәліметтерді, концентрациялаудың кез келген сатысы және пайдаланылатын тәсілдер туралы ақпаратты қамтиды.

Сапаны бақылау

Сынамаларды іріктеу

13. Өсімдік шикізаты шығу тегіне байланысты біртекті болмағандықтан, олардан сынамаларды іріктеп алуды арнайы білімі бар қызметкер жүзеге асырады. Әр серияны осы серияға берілген құжаттама бойынша сәйкестендіреді.

14. Өсімдік шикізатының бақылау үлгілерін сақтау керек. Ұнтақтарды өндіру кезінде ұсақталмаған өсімдік шикізатының үлгілерін сақтау керек.

15. Сапаны бақылауды жүргізетін персоналдың қоспалардың түпнұсқалығына және болуына сынақ жүргізу, алынған шикізатта саңырауқұлақтардың өсуін анықтау, қамба зиянкестерімен залалдану, шикізаттың әртектілігін анықтау және т. б. үшін өсімдік шикізатымен, аралық өнімдермен немесе дәрілік өсімдік препараттарымен жұмыс істеу тәжірибесі және арнайы дайындығы болуы тиіс.

16. Өсімдік шикізатының, аралық өнімдер мен дәрілік өсімдік препараттарының түпнұсқалығы мен сапасын нормативтік құжаттамаға сәйкес айқындаған жөн.

Тиісті өндірістік практика
стандартының №8-қосымшасы

Шығыс материалдан және қаптама сынама алуды іріктеу талаптары

Қағидаты

Сынамаларды іріктеу - бұл партияның кішкене бөлігі ғана алынатын маңызды операция. Тұтас партия үшін сенімді қорытындылар репрезентативті емес үлгілерде жүргізілген сынақтарға негізделуі мүмкін емес. Осылайша, дұрыс іріктеу сапаны қамтамасыз ету жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады.

Іріктеу Ірі өндірістік тәжірибе стандартының I бөлімінің 6 тарауының абзацтарында талқыланады. Бұл қосымшада бастапқы материалдар мен орама материалдарынан сынамалар алу бойынша қосымша нұсқаулар берілген.

Персонал

1. Сынамаларды іріктеуді жүргізетін персонал алғашқы дайындықтан өтуі керек, содан кейін үнемі дұрыс іріктеуге қатысты пәндер бойынша оқудан өтуі керек.

Мұндай оқыту мына мәселелерді қарастыруды қамтуы керек:

сынама алу процедурасы;

сынама алуға арналған жазбаша нұсқаулық;

сынама алу кезінде қолданылатын әдістер мен жабдықтар; көлденең ластану қаупі;

тұрақсыз және / немесе стерильді заттарға қатысты сақтық шаралары;

материалдардың, орамдардың және заттаңбаның сыртқы түрін визуалды бағалау нәтижелерін ескерудің маңыздылығы;

кез-келген күтпеген немесе ерекше жағдайларды құжаттандырудың маңыздылығы.

Бастапқы материалдар

2. Бастапқы материалдардың тұтас партиясының шынайылығына, әдетте, барлық ыдыстардан жеке сынамалар алынған кезде және әр сынама үшін жеке куәлікті тексергенде ғана кепілдік беруге болады. Контейнерлердің ішкі жиынтығынан сынама алуға болады, егер ешқандай контейнердің дұрыс таңбаланбауын қамтамасыз ететін тексерілген процедура жасалған болса.

3. Мұндай тексеру кем дегенде келесі аспектілерді ескеруі керек:

өндіруші мен жеткізушінің деректері (типі және ағымдағы жағдайы), сондай-ақ олардың өндірістік тәжірибе стандартының талаптарын түсінуі;

шикізат өндірушіде сапаны қамтамасыз ету жүйесінің болуы;

шикізат өндірілетін және бақыланатын өндірістік жағдайлар;

өндіріске қолданылатын бастапқы материалдар мен дәрі-дәрмектердің табиғаты мен қасиеттері.

Мұндай жүйемен әр келген контейнердегі шикізаттың түпнұсқалығын сынауды босататын тексерілген рәсім төмендегілер үшін қолайлы болуы мүмкін:

бір өндірушінің немесе бір кәсіпорынның шикізаты;

жеткізуші мінсіз беделге ие болған кезде және өндірушінің сапаны қамтамасыз ету жүйесін сатып алушы (дәрілік затты өндіруші) немесе ресми аккредиттелген орган үнемі тексеріп отырса, тікелей өндірушіден немесе өндірушінің мөрімен бекітілген контейнерден келетін шикізат.

Мұндай процедураны қанағаттанарлық түрде растауға және қолдануға болмайды:

өндіруші белгісіз немесе тексерілмеген кезде делдалдар жеткізетін бастапқы материалдар;

парентеральды дәрілік заттарды өндіру үшін қолданылатын бастапқы материалдар.

4.Бастапқы материалдар партиясының сапасын репрезентативті үлгіні алу және сынау арқылы бағалауға болады. Осы мақсат үшін түпнұсқалықты тексеру үшін алынған үлгілерді пайдалануға болады. Өкілдік іріктемені алу үшін алынған сынамалардың саны статистикалық түрде анықталып, іріктеу жоспарында көрсетілуі керек. Орташа үлгіні қалыптастыру үшін араластыруға болатын жекелеген сынамалардың саны, сондай-ақ шикізат түрін, жеткізушілер туралы ақпаратты және орташа үлгінің біркелкілігін ескере отырып анықталуы керек.

Қаптама материалдары

5. Қаптама материалдарының сынамаларын алу жоспары кем дегенде мыналарды ескеруі керек:

алынған саны; талап етілетін сапа;

материалдың табиғаты (мысалы, бастапқы орама материалдары және / немесе баспа материалдары);

өндіріс әдістері;

аудит нәтижелері бойынша қаптама материалы өндірушісінің сапа кепілдігі жүйесі туралы ақпарат.

Алынатын сынамалардың саны статистикалық түрде анықталып, іріктеу жоспарында көрсетілуі керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартының №9 Қосымшасы

Сұйық және жұмсақ дәрілік нысандарды өндіру кезінде қойылатын талаптары

Қағидаты

Сұйық және жұмсақ дәрілік формалар әсіресе микробтық және басқа ластануларға сезімтал. Сондықтан кез-келген ластануды болдырмау үшін арнайы шаралар қабылдау қажет.

Үй-жайлар мен жабдықтар

1. Өнімдерді өндіру және өңдеу кезінде ластанудан қорғау үшін жабық жүйелерді қолданған жөн. Құрамында ашылмаған өнімдері немесе ашық таза орамдары бар өндіріс аймақтары, әдетте, сүзгіленген ауамен тиімді түрде желдетілуі керек.

2. Реакторлардың, цистерналардың, құбыржолдардың және сорғылардың дизайны мен орналасуы тазартудың қарапайымдылығын қамтамасыз етуі керек

қажет болған жағдайда зарарсыздандыру. Атап айтқанда, жабдықты жобалау микроорганизмдердің көбеюіне жағдай тудырып, өнімнің қалдықтары жиналатын қол жетімсіз жерлердің немесе аудандардың болуын барынша азайтуы керек.

3. Мүмкіндігінше шыны аппараттардан аулақ болу керек. Жалпы, жабдықтың өніммен жанасатын бөліктері жоғары сапалы баспайтын болаттан жасалуы керек.

Өндіріс

4. Пайдаланылатын судың сапасы химиялық және микробиологиялық тазалығы тұрғысынан белгіленіп, бақылануы керек. Микробтардың көбею қаупін болдырмау

үшін суды тазарту жүйелерін дұрыс күтіп ұстау керек. Суды тазарту жүйелерін кез-келген химиялық санитариядан өткізгеннен кейін оларды дезинфекциялау құралдарын толық кетіруді қамтамасыз ету үшін тексерілген процедураға сәйкес жуу қажет.

5. Көлемі үлкен ыдыстарда алынған шикізаттың сапасы оларды сақтау ыдысына өткізбес бұрын тексерілуі керек.

6. Шикізаттың құбырларға берілуін олардың дұрыс жерге жетуін қадағалау керек.

7. Ашылмаған өнімдері немесе ашық пакеттері бар үй-жайларда талшықтар мен басқа ластаушы заттарды бөлуге болатын материалдарды табуға жол берілмейді (мысалы, картон немесе ағаш паллет).

8. Толтыру кезінде қоспалардың, суспензиялардың және т.с.с. біртектілігі сақталуын қамтамасыз ету қажет. Араластыру және құю процестері расталуы керек. Толтыру процесінің басында, аялдамалардан кейін және аяқталғаннан кейін біртекті қоспаны қамтамасыз етуге ерекше назар аудару қажет.

9. Егер дайын өнім дереу оралмаған болса, онда орамға дейін рұқсат етілген ең ұзақ уақытты, сондай-ақ сақтаудың тиісті жағдайларын белгілеу қажет, оны қатаң сақтау керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартының №10 Қосымшасы

Ингаляцияға арналған қысыммен мөлшерленген аэрозольді дәрілік заттарды өндірісіне қойылатын талаптары

Қағидаты

Ингаляцияға арналған өлшеу клапандары бар қысыммен аэрозольді дәрілік заттарды өндіру осы дәрілік түрдің ерекшелігіне байланысты арнайы назар аударуды қажет етеді. Ол микробтардың және бөлшектердің ластануын минимизациялайтын жағдайларда орындалуы керек. Сондай-ақ, клапан бөлшектерінің сапасымен, ал суспензия жағдайында олардың біртектілігін қамтамасыз ету керек.

Жалпы талаптар

1. Әдетте өндірудің және толтырудың 2 әдісі бар:

а) Екі сатылы құю жүйесі (қысыммен құю). Белсенді фармацевтикалық ингредиент жоғары қайнау температурасы бар отынға тоқтатылады, суспензияның дозасы ыдысқа жіберіледі, клапан енгізіліп, қысылады, ал дайын қайырылған дәрі-дәрмектің өнімін алу үшін клапан өзегі арқылы төмен қайнау температурасы бар қозғалтқыш енгізіледі. Сонымен бірге буландыру салдарынан шығынды азайту үшін жанармайдағы белсенді фармацевтикалық субстанция суспензиясының жеткілікті төмен температурасы сақталады;

б) бір рет құю процесі (салқын толтыру). Белсенді фармацевтикалық зат отын қоспасында тоқтатылады және суспензия қысыммен немесе төмен температурада,

немесе қысыммен және төмен температурада бір мезгілде болады. Содан кейін пакет 1 қадамда суспензиямен толтырылады.

Үй-жайлар мен жабдықтар

2. Өндіру және толтыру мүмкіндігінше жабық жүйелерде жүргізілуі керек.

3. Өнімдер немесе таза компоненттер ашық ұсталатын аймақ сүзгіленген ауамен қамтамасыз етілуі керек және кем дегенде D сыныбындағы жұмыс ортасына қойылатын талаптарға сай болуы керек. Аймақ ауа құлыптары арқылы енуі керек.

Өндіріс және сапаны бақылау

4. Аэрозольді өлшейтін клапандар фармацевтикалық өндірісте қолданылатын көптеген құрылғыларға қарағанда күрделі. Бұл олардың сипаттамаларында, сондай-ақ сынамалар мен сынақтарда ескерілуі керек. Есептегіш клапан өндірушісінің сапа кепілдігі жүйесінің аудиті ерекше маңызды.

5. Барлық сұйықтықтарды (мысалы, сұйық немесе қысымдағы газ тәрізді отындар) 0,2 микроннан үлкен бөлшектерден тазарту үшін сүзгілеу керек. Мүмкіндігінше, толтыру алдында қосымша сүзгілеу жүргізген жөн.

6. Контейнерлер мен клапандарды есірткіні мақсатты қолдану үшін сәйкес келетін және ешқандай ластанудың болмауын қамтамасыз ететін (мысалы, технологиялық көмекші құралдармен (мысалы, майлағыш материалдармен) немесе микробтық ластану) тексерілген рәсімге сәйкес тазалау керек. Тазалап болғаннан кейін клапандарды таза, жабық ыдыстарда сақтау керек. Сонымен қатар, сынамалар алу сияқты келесі операциялар кезінде ластанудың алдын-алу үшін сақтық шараларын қабылдау қажет. Бумалар толтырар алдында толтыру сызығына мұқият кіруі немесе сапта тазалануы керек.

7. Толтыру процесінде суспензияның құю нүктесінде біртектілігіне көз жеткізіңіз.

8. 2 сатылы толтыру әдісін қолданғанда, дұрыс құрамға жету үшін, екі кезеңде де енгізілген заттардың дұрыс салмағын қамтамасыз ету қажет. Сондықтан көптеген жағдайларда массаны әр кезеңде 100% -да бақылау ұсынылады.

9. Толтырудан кейін тексеру ағып кетудің жоқтығын растауы керек. Ағып кетуді тексеру микробтардың ластануын немесе ылғалдың қалдықтарын болдырмайтындай етіп жасалуы керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 11-қосымшасы

Компьютерленген жүйелерге қойылатын талаптар

Қағидаты

Осы қосымша Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарын ескере отырып, қызметте қолданылатын компьютерленген жүйелердің барлық түрлеріне қолданылады. Компьютерленген жүйе дегеніміз - белгілі бір функцияларды орындау үшін бірлесіп жұмыс жасайтын бағдарламалық және аппараттық компоненттердің жиынтығы.

Компьютерленген жүйені қолдану расталуы керек және ақпараттық технологиялар инфрақұрылымы білікті болуы керек.

Егер компьютерленген жүйе қолмен басқаруды алмастырса, бұл өнім сапасының төмендеуіне, процестің бақылауына немесе сапа кепілдігіне әкелмеуі керек. Жалпы процестің қаупі жоғарыламауы керек.

Жалпы талаптар

1. Тәуекелдерді басқару

Тәуекелдерді басқару компьютерленген жүйенің бүкіл өмірлік циклінде қолданылуы керек және пациенттердің қауіпсіздігі, мәліметтердің тұтастығы және өнім сапасы ескерілуі керек. Тәуекелдерді басқару жүйесінің бөлігі ретінде тексеру тестілеуінің және деректердің тұтастығын бақылаудың көлемі туралы шешімдер компьютерленген жүйенің дұрыс және құжатталған тәуекелді бағалауына негізделуі керек.

2. Персонал

Процесске қатысатын барлық тиісті қызметкерлер (мысалы, процесс иесі, жүйе иесі, уәкілетті техникалық (IT) қызметкерлері) арасында тығыз ынтымақтастық сақталуы керек. Барлық персонал тиісті біліктілікке, қол жетімділік деңгейіне ие және өздеріне жүктелген міндеттерді орындау үшін белгілі бір жауапкершіліктерге ие болуы керек.

3. Өнім берушілер және көрсетілетін қызметтер провайдерлері

3.1. Үшінші тараптар қатысқанда (мысалы, жеткізушілер, қызмет көрсетушілер), мысалы жабдықтау, орнату, конфигурация, интеграция, валидация, техникалық қызмет көрсету (мысалы, қашықтан қол жеткізу арқылы), компьютерлендірілген жүйелерді өзгерту немесе қызмет көрсету, байланысты қызметтер немесе деректерді өңдеу кезінде өндіруші мен кез келген үшінші тұлғалар арасында тиісті түрде жасалған келісімшарттар болуы керек. Бұл келісімшарттар үшінші тұлғалардың жауапкершілігін нақты белгілеуі керек. Осындай талаптарды өндірушінің IT-бөлімдеріне де қою керек.

3.2. Сатушының құзыреттілігі мен сенімділігі бағдарламалық өнімді немесе қызмет көрсетушіні таңдаудың негізгі шарттары болып табылады. Аудиттің қажеттілігі тәуекелді бағалауға негізделуі керек.

3.3. Сатудан тыс сатылатын бағдарламалық жасақтама өнімдерімен бірге жүретін құжаттаманы тапсырыс берушінің уәкілетті өкілдері пайдаланушының талаптарына сәйкестігін қарауы керек.

3.4. Сапа жүйесі және бағдарламалық жасақтама жеткізушілерінің немесе әзірлеушілерінің аудиттері және орнатылған компьютерленген жүйелер туралы ақпарат инспекторларға сұраныс бойынша ұсынылуы үшін қол жетімді болуы керек.

Жоба кезеңі

4. Валидация

4.1. Валидация құжаттары мен есептері компьютерленген жүйенің өмірлік циклінің тиісті кезеңдерін қамтуы керек. Өндірушілер өз стандарттарын, хаттамаларын,

қабылдау өлшемшарттарын, рәсімдерін мен жазбаларды тәуекелді бағалау негізінде негіздей алуы керек.

4.2. Тексеру құжаттамасына өзгерістерді бақылау жазбалары (егер қажет болса) және валидация процесінде анықталған кез келген ауытқулар туралы есептер енгізілуі керек.

4.3. Стандарттың талаптарымен реттелетін функционалдығын көрсететін барлық қолданылатын компьютерленген жүйелердің ағымдағы тізімі (регистрі) болуы керек.

Маңызды компьютерленген жүйелер үшін физикалық және логикалық байланыстардың, мәліметтер ағындарының және басқа жүйелермен немесе процестермен интерфейстердің, компьютердің барлық жабдықтары мен бағдарламалық жасақтамасының қажетті ресурстарының және қауіпсіздіктің қолда бар шаралары туралы егжей-тегжейлі сипаттама болуы керек.

4.4. Пайдаланушы талаптарының сипаттамалары стандартталғанға сәйкестігі тұрғысынан құжатталған тәуекел мен әсерді бағалау негізінде компьютерленген жүйенің қажетті функцияларын сипаттауы керек. Пайдаланушының талаптары компьютерлендірілген жүйенің өмірлік циклінде байқалуы керек.

4.5. Сатып алушы компьютерленген жүйенің тиісті сапа менеджменті жүйесіне сәйкес жасалғанына көз жеткізу үшін барлық шараларды қабылдауы керек. Жеткізуші тиісті түрде бағалануы керек.

4.6. Тапсырыс бойынша жасалған немесе теңшелген компьютерлендірілген жүйелерді растау мақсатында компьютерлік жүйенің өмірлік циклінің барлық кезеңдерінде тиісті есеп берумен оның сапасы мен өнімділігін бағалау үшін құжатталған процедура әзірленуі керек.

4.7. Компьютерленген жүйеге арналған әдістер мен тестілік схемалардың сәйкестігін дәлелдеу керек. Атап айтқанда, жүйенің (процестің) параметрлер шектері, мәліметтер шекаралары және қателіктермен жұмыс істеуді ескеру қажет. Құжатталуы керек

тестілеудің автоматтандырылған құралдары мен олардың жұмыс режимдерін қолдану сәйкестігін бағалау.

4.8. Егер деректер басқа форматқа немесе деректер жүйесіне берілсе, тексеруге көшу кезінде деректердің мәні мен мағынасының өзгеріссіз қалуын тексеру кіруі керек.

Пайдалану кезеңі

5 Деректер

Деректерді басқа жүйелермен электронды түрде алмасатын компьютерленген жүйелер тәуекелдерді азайту үшін деректердің дұрыс және қауіпсіз енгізілуі мен өңделуі үшін тиісті кіріктірілген басқару элементтерін қамтуы керек.

6. Дәлдікті бақылау

Қолмен енгізілген маңызды деректер үшін деректерді енгізу дәлдігін қосымша бақылау қамтамасыз етілуі керек. Бұл бақылауды екінші оператор немесе тексерілген

электронды құралдар арқылы жүзеге асыруға болады. Қате немесе қате деректерді жүйеге енгізудің ауырлығы мен ықтимал салдарын тәуекелдерді басқару жүйесі шешуі керек.

7. Деректерді сақтау

7.1. Деректер зақымданудан физикалық және электронды құралдармен қорғалуы керек. Сақталған деректердің қол жетімділігі, оқылатындығы және дәлдігі үшін тексерілуі керек. Деректерге қол жетімділік оларды сақтаудың бүкіл кезеңінде қамтамасыз етілуі керек.

7.2. Барлық қажетті деректердің сақтық көшірмесін үнемі жасап отыру керек. Сақтық көшірмелердің қауіпсіздігі мен дәлдігі, сондай-ақ деректерді қалпына келтіру мүмкіндігі тексеру барысында тексеріліп, мезгіл-мезгіл бақылануы керек.

8. Басып шығару

8.1. Электрондық түрде сақталған деректердің нақты қағаз көшірмелерін алу мүмкіндігі қажет.

8.2. Топтамалық шығарылымға ілеспе жазбалар үшін бастапқыда енгізілген кезден бастап мәліметтердің өзгерген-өзгермегенін көрсететін басып шығаруды алуға мүмкіндік беру керек.

9. Бақылау іздері

Тәуекелді бағалау негізінде жүйеге Стандарттың қолданылу аясымен байланысты барлық маңызды өзгерістер мен өшірулер туралы жазбаны құру мүмкіндігін қарастыру қажет (аудиторлық іздерді құратын жүйе). Ережеге қатысты деректердің мұндай өзгеруінің немесе жойылуының себептері құжатталуы керек. Аудиторлық жолдар қол жетімді, пайдаланушыларға түсінікті формаға айналдырылып, үнемі тексеріліп отырылуы керек.

10. Өзгерістер мен конфигурацияны басқару

Компьютерленген жүйеге, оның ішінде жүйенің конфигурациясына кез-келген өзгерістер тек белгіленген тәртіпке сәйкес басқарылатын тәртіпте жүзеге асырылуы керек.

11. Мерзімді бағалау

Компьютерленген жүйелер олардың тексеріліп тұрғандығына және олардың Стандарт талаптарына сәйкестігіне көз жеткізу үшін мезгіл-мезгіл бағалануы керек. Мұндай бағалау қажет болған жағдайда функционалдылықтың ағымдағы диапазонын, ауытқулар, ақаулар, проблемалар жазбаларын, тарихты жаңарту (жаңарту), пайдалану, сенімділік, қауіпсіздік және валидация туралы есептерді бағалауды қамтуы керек.

12. Қорғау

12.1. Компьютерленген жүйеге тек уәкілетті адамдар ғана қол жеткізе алатындығын қамтамасыз ету үшін физикалық және / немесе логикалық бақылау қажет. Жүйеге

рұқсатсыз қол жеткізуді болдырмаудың қолайлы әдістері кілттерді, кіру карталарын, парольдермен жеке кодтарды, биометриялық деректерді, компьютерлік жабдықтарға және деректерді сақтау аймақтарына кіруді шектеуді қамтуы мүмкін.

12.2. Қорғау дәрежесі компьютерленген жүйенің сыншылдығына байланысты.

12.3. Қатынасу құқығын құру, өзгерту және қайтарып алу тіркелуі керек.

12.4. Жазбаға кіретін операторларды анықтау, сондай-ақ деректерді, күнді және уақытты қоса, өзгертулерді, растауларды немесе өшірулерді тіркеу үшін мәліметтер мен құжат айналымы жүйесі жасалуы керек.

13. Оқиғаларды басқару

Барлық инциденттер (күтпеген оқиғалар), соның ішінде жүйенің ақаулары мен деректер қателері тіркеліп, бағалануы керек. Критикалық ақаулардың негізгі себебі анықталып, түзету және алдын алу шаралары үшін негіз ретінде қолданылуы керек.

14. Электрондық қолтаңба

Электрондық жазбаларға электронды түрде қол қоюға болады.

Электронды қолтаңба:

а) кәсіпорын ішінде қолмен жазылған қолтаңбамен бірдей мағынаға ие;

б) байланысты жазбалармен ажырамас байланыста болу;

в) олар жеткізілген уақыт пен күнді қосыңыз.

15. Серияның шығуы

Егер партияны мақұлдау және шығару процедурасын жазу үшін компьютерленген жүйе қолданылса, ол тек уәкілетті адамға партияны шығаруға рұқсат беруі керек және партияны мақұлдаған және шығарған адамды нақты анықтап, жазуы керек. Бұл әрекеттер электронды қолтаңбаны қолдану арқылы жүзеге асырылуы керек.

16. Жұмыстың үздіксіздігі

Қиын процестерді қоса жүретін компьютерленген жүйелердің жұмыс қабілеттілігін қамтамасыз ету үшін, жүйенің істен шығуы жағдайында (мысалы, қолмен немесе альтернативті жүйені қолдану арқылы) осы процестердің сақталуын қамтамасыз ететін сақтық шараларын қолдану қажет. Баламалы құралдарды іске асыруға кететін уақыт тәуекелге сезімтал және нақты компьютерлендірілген жүйеге және одан кейінгі жұмыс процесіне сәйкес келуі керек. Бұл шаралар тиісті түрде құжатталуы және тексерілуі керек.

17. Мұрағаттау

Деректерді мұрағаттауға болады. Бұл мәліметтер қол жетімділікке, оқуға және тұтастыққа тексерілуі керек. Егер компьютерленген жүйеге елеулі өзгерістер енгізу қажет болса (мысалы, компьютерлік жабдық немесе бағдарламалық жасақтама), деректердің қалпына келуі қамтамасыз етіліп, тексерілуі керек.

Анықтамалар

"Процесс иесі" (process owner) - жұмыс процесіне жауапты тұлға;

"Жүйенің иесі" (system owner) - компьютерлендірілген жүйенің жұмыс істеуі мен қызмет етуі, сондай-ақ ондағы деректердің қорғалуы үшін жауапты тұлға;

"Өмірлік цикл" (lifecycle) - жобалауды, нақтылауды, бағдарламалауды, тестілеуді, орнатуды, пайдалануды және техникалық қызмет көрсетуді қоса алғанда, бастапқы талаптарды қалыптастырудан бастап жұмысты тоқтатуға дейінгі компьютерленген жүйенің барлық кезеңдері;

"Ақпараттық технологиялар инфрақұрылымы" (IT-infrastructure) (IT-инфрақұрылым) - қосымшалардың жұмысын қамтамасыз ететін желілік бағдарламалық жасақтама және операциялық жүйелер сияқты компьютерлік аппараттық және бағдарламалық қамтамасыз ету;

"Тапсырыс бойынша компьютерлендірілген жүйе" (Bespoke (Customized) computerized system) - бұл белгілі бір жұмыс процесін қолдауға арналған жеке құрастырылған компьютерленген жүйе;

"Қосымша" (application) - белгілі бір платформада орнатылған бағдарламалық жасақтама (компьютерлік жабдық) және арнайы функционалдылықты қамтамасыз етеді ;

"Сөре бағдарламалық жасақтамасының коммерциялық қызметі" (commercial of the shelf software) - көптеген қолданушылар қолдануға жарамды деп танылған коммерциялық қол жетімді бағдарламалық жасақтама;

"Үшінші тұлға" (third party) - дәрілік заттарды өндіру үшін лицензиатқа тікелей бағынбайтын тараптар.

Тиісті өндірістік практика
стандартының №12 Қосымшасы

Дәрілік заттар өндірісінде иондаушы сәулеленуді қолдану кезінде қойылатын талаптар

Иондаушы сәулелену технологиялық процестің ажырамас бөлігі болып табылатын өнімді өндіруші де дәрілік заттар өндірісінде иондаушы сәулеленуді пайдалануды реттейтін актілерді басшылыққа алуы керек.

Кіріспе

Ионды сәулелену өндіріс процесінде әр түрлі мақсаттарда қолданылуы мүмкін, соның ішінде биобүршікті азайту және шикізатты зарарсыздандыру, компоненттерді немесе өнімдерді орау, қан өнімдерін өңдеу.

Иондаушы сәулеленудің екі түрі қолданылады: радиоактивті көзден гамма-сәулелену және үдеткіштен пайда болатын жоғары энергиялы электронды сәуле (бета-сәулелену).

Гамма-сәулелену кезінде екі түрлі өңдеу режимін пайдалануға болады:

серия режимі: өнімдер сәулелену көзінің айналасында бекітілген күйде орналасады және оларды иондаушы сәулелену көзі ашық кезде жүктеуге немесе түсіруге болмайды ;

үздіксіз режим: автоматтандырылған жүйе өнімді сәулелену камерасына иондаушы сәулеленудің ашық көзінен өткізіп, алдын-ала белгіленген маршрут бойынша тиісті жылдамдықпен жылжытады, содан кейін оны камерадан шығарады.

Электрондық үдеткіштері бар сәулелену қондырғылары: өнім өнімнің қозғалысына перпендикуляр екі бағытта да сканерленетін үздіксіз немесе пульсацияланатын жоғары энергиялы электронды сәуле (бета-сәулелену) арқылы қозғалады.

1. Радиациялық өңдеуді тікелей дәрілік заттарды өндіруші жүзеге асыра алады немесе қарамағында радиациялық қондырғы бар ұйыммен келісімшарт бойынша жүзеге асырылуы мүмкін. Сонымен қатар, олардың әрқайсысында тиісті өндіріс лицензиясы және (немесе) заңнамада көзделген басқа да рұқсаттар болуы керек.

2. Дәрілік заттарды өндіруші өнімнің сапасына, оның ішінде иондаушы сәулеленудің әсеріне жауап береді. Радиациялық өңдеу ұйымы әр қаптаманың өндіруші белгілеген дозаны (оның ішінде сәулелену көзінен ең алыс өнім пакетін қоса алғанда) алуына жауапты.

3. Дәрілік препараттың тіркеу құжатында ақылға қонымды шегі бар қажетті доза көрсетілуі керек.

Дозиметрия

4. Дозиметрия - дозиметрлердің көмегімен иондаушы сәулеленудің сіңірілген дозасын өлшеу. Пайдалану қағидаттарын түсіну және техниканы дұрыс қолдану валидация, іске қосу және процесті бақылау үшін өте қажет.

5. Жұмыс дозиметрлерінің әрбір партиясын калибрлеу ұлттық немесе халықаралық стандарттарға сәйкес болуы керек. Калибрлеудің жарамдылық мерзімі белгіленуі, негізделуі және қатаң сақталуы керек.

6. Сәулеленуден кейін және оларды калибрлеу кезінде стандартты дозиметрлер көрсеткіштерінің өзгеруін анықтау үшін, ереже бойынша, сол құрал қолданылуы керек. Әр түрлі құралдарды қолданған кезде оларды абсолютті сіңіру бірліктерінде калибрлеу керек.

7. Қолданылатын дозиметр түріне байланысты ықтимал қателік көздерін, оның ішінде ылғалдылықты, температураның өзгеруін, әсер ету мен өлшеу арасындағы уақытты және сіңірілген дозаның жылдамдығын ескеру қажет.

8. Өзгерістерді өлшеу үшін қолданылатын құралдың толқын ұзындығы

дозиметрлердің сіңу жылдамдығы және ағынның тығыздығын өлшеу үшін қолданылатын құрал аспаптың тұрақтылығына, мақсатына және пайдалану әдісіне негізделген белгіленген уақыт аралығында калибрлеу арқылы үнемі тексеріліп отырылуы керек.

Процесті тексеру

9. Валидация - бұл процестің, яғни өнімнің белгілі бір сіңірілген дозаны алуының күткен нәтижеге қол жеткізетіндігін дәлелдеу әрекеті. Валидацияға қойылатын

талаптар дәрілік заттарды өндіруде иондаушы сәулеленуді қолдану туралы актілерде толығырақ келтірілген.

10. Валидацияға сәулеленген контейнер ішіндегі сіңірілген дозаның ішіндегі өнімдердің белгілі бір орналасуына арналған өнімдермен үлестірілуін белгілеу үшін дозалық дала картасын дайындауды қамтуы керек.

11. Сәулелену процесіне қойылатын техникалық талаптар кем дегенде мыналарды қамтуы керек:

а) өнімнің қаптамасының бөлшектері;

б) өнімді сәулелендіру контейнеріне орналастыру схемасы (-тары). Егер сәулеленген контейнерде әр түрлі өнім түрлері болса, тығыз өнімдердің толық дозасын алуына және басқа өнімдерді қорғамауға ерекше назар аудару қажет. Өнімнің әртүрлі түрлерін ыдысқа салудың әрбір әдісі техникалық құжаттамада сипатталуы және дәлелденуі керек;

в) контейнерлерді сәулелендіру камерасының ішіндегі сәулеленген объектілердің көзі (серия режимі) немесе бағыты бойынша орналастыру (үздіксіз режим);

г) өнімдерге сіңірілген сәулелену дозасының жоғарғы және төменгі шектері (және онымен байланысты дозиметрия әдістері);

д) сәулеленетін контейнер үшін сәулеленудің сіңірілген дозасының жоғарғы және төменгі шектері және осы сіңірілген дозаны бақылауға байланысты дозиметрия әдістері ;

f) процестің басқа параметрлері, соның ішінде сіңірілген доза жылдамдығы, экспозицияның максималды уақыты, әсер ету саны, сәулелену циклдарының саны және т.б.

Егер сәулелену келісімшартына ие болса, келісімшарт сәулелену процесіне қойылатын техникалық талаптарды реттейтін d) және e) тармақшаларын сипаттайды.

Зауытты пайдалануға беру

Жалпы талаптар

12. Іске қосу радиациялық қондырғы технологиялық сипаттамаларға сәйкес жұмыс істеген кезде алдын-ала белгіленген шектерде үздіксіз жұмыс істейтіндігі туралы эксперименталды түрде алынған және құжатталған дәлелдемелер алынады. Осы қосымшаға сәйкес, алдын ала белгіленген шектер - бұл сәулеленген ыдысқа сіңіруге арналған дозаның максималды және минималды рұқсат етілген мәні. Контейнерге сіңірілген дозаның мәндерінің осы шектерден асып кетуіне әкелуі мүмкін қондырғының жұмысындағы өзгерістер, ешбір жағдайда оператордың хабарынсыз болмауы керек.

Гамма-сәулелену көздері

Жобалау

14. Сәулеленген контейнердің белгілі бір бөлігінің эмитенттің айналасындағы белгілі бір нүктесінде алған сіңірілетін дозасы, ең алдымен, келесі факторларға байланысты:

а) сәулелену көзінің белсенділігі мен геометриясы; б) көзден контейнерге дейінгі арақашықтық;

в) таймермен немесе конвейер жылдамдығымен басқарылатын сәулеленудің ұзақтығы;

г) ыдыстың көзі мен көрсетілген бөлігі арасындағы басқа өнімді қоса алғанда, материалдың құрамы мен тығыздығы.

15. Жалпы сіңірілген доза сонымен қатар контейнерлер үздіксіз сәулелену режимінде қозғалатын жолға немесе партиялық сәулелену режиміндегі жүктеу схемасына, сондай-ақ сәулелену циклдарының санына байланысты.

16. Белгіленген маршрутпен (үздіксіз сәулеленумен) немесе тіркелген жүктеме схемасымен (топтамалық сәулеленумен), сондай-ақ өнімнің тұрақты қуат көзі және түрі оператормен басқарылатын қондырғының негізгі параметрі конвейер жылдамдығы немесе таймерде орнатылған уақыт болып табылады.

17. Дозалық өрісті картаға түсіру кезінде сәулелену камерасы муляждары бар контейнерлермен немесе біркелкі тығыздықтағы өнімдердің репрезентативті үлгілерімен толтырылуы керек. Дозиметрлер таратқыш арқылы өтетін кем дегенде үш толтырылған ыдыста орналасуы керек. Бұл контейнерлерді ұқсас контейнерлермен немесе өнімнің муляждарымен қоршау керек. Егер өнімдер біркелкі емес қабаттасса, дозиметрлерді көбірек ыдысқа салу керек.

18. Дозиметрлердің орналасуы сәулеленген ыдыстың көлеміне байланысты. Мысалы, өлшемі 1 × 1 × 0,5 м контейнерлер үшін дозиметрлер контейнердің сыртқы бетін ескере отырып, 20 см қадаммен үш өлшемді тордың түйіндерінде орналасуы мүмкін. Егер максималды және минималды дозалары бар күтілетін аймақтар алдыңғы тәжірибелерден белгілі болса, онда дозиметрлердің бір бөлігін орташа дозасы бар зоналардан алып тастауға және 10 см қадаммен экстремалды дозалары бар аймақтарға орналастыруға болады.

19. Осы процедураның нәтижесінде өнім мен контейнер бетіне сіңетін минималды және максималды дозалар берілген орнату параметрлері, өнімнің тығыздығы және жүктеме үлгісі үшін анықталуы керек.

20. Ең дұрысы, дозаның өріс картасын анықтау үшін анықтамалық дозиметрлер қолданылуы керек, өйткені олар дәлірек. Кәдімгі дозиметрлердің қолданылуы да қолайлы, бірақ олардың жанына анықтамалық дозиметрлерді минималды және максималды дозалар күтілетін жерлерде және әр модель сәулелену контейнерінде қалыпты бақыланатын жерде орналастыру ұсынылады. Сіңірілген дозаның алынған мәндерінде кездейсоқ қателік болады, оны қайталап өлшеу арқылы анықтауға болады.

21. Стандартты дозиметрмен өлшенетін, барлық сәулеленген контейнерлердің минималды қажетті дозаны алуын қамтамасыз ету үшін қажетті минималды бақыланатын дозаны стандартты дозиметрлерді өлшеудің кездейсоқ қателігі туралы білімге негіздеу керек.

22. Дозалық өрістің картасын анықтау кезінде қондырғының параметрлері тұрақты болып, бақылануы және жазылуы керек. Бұл жазбалар дозиметрия нәтижелерімен және алынған басқа жазбалармен бірге сақталуы керек.

Электронды үдеткіші бар радиациялық қондырғылар

Жобалау

23. Өнімдегі иондаушы сәулеленудің сіңірілген дозасы ең алдымен келесі негізгі факторларға байланысты:

а) сәуленің сипаттамалары, атап айтқанда: электрон энергиясы, орташа сәуле ағыны , сыпыру ені және сыпыру ені бойынша сәуленің біртектілігі;

б) конвейер жылдамдығы;

в) өнімнің құрамы мен тығыздығы;

г) шығу терезесі мен өнімнің сәулеленген бөлігі арасындағы материалдың құрамы, тығыздығы және қалыңдығы;

д) шығу терезесінен контейнерге дейінгі арақашықтық.

24. Оператор басқаратын негізгі параметрлер - сәуленің сипаттамалары және конвейер жылдамдығы.

Дозалық өрісті кескіндеу

25. Доза өрісін картаға түсіру кезінде дозиметрлерді нақты өнімдерді имитациялайтын біртекті абсорбер қабаттары арасында немесе максималды электрондар шегінде кемінде 10 өлшеулер жүргізілетін етіп, біркелкі тығыздықтағы нақты репрезентативті өнімдер қабаттары арасында орналастыру керек. Сондай-ақ, осы қосымшаның 18 - 21-тармақтарында көрсетілген талаптарды сақтау қажет.

26. Дозалық өрістің картасын анықтау кезінде радиациялық қондырғының параметрлері тұрақты болып, бақылануы және жазылуы керек. Бұл жазбалар дозиметрия нәтижелерімен және алынған басқа жазбалармен бірге сақталуы керек.

Зауытты қайта іске қосу

27. Қайта пайдалануға енгізу процедурасы немесе сәулелендіру қондырғысының параметрлері өзгерген сайын сәулеленген контейнерде сіңірілген дозаның таралуына әсер етуі мүмкін өзгерістер болған сайын қайталануы керек (мысалы, сәулелендіргіш штангаларын ауыстыру кезінде). Қайта кіруге арналған жұмыс көлемі

жұмыс сәулелендіргіштің құрылымына немесе жүктеу конфигурациясына енгізілген өзгерістердің деңгейіне байланысты. Егер күмәндансаңыз, қондырғыны қайта іске қосу қажет.

Үй-жай

28. Үй-жайлар көлденең ластануды болдырмау үшін сәулеленген контейнерлерді сәулеленбеген контейнерлерден бөліп тұратындай етіп жобалануы және жұмыс істеуі керек. Егер материалдар сәулелену үшін жабық контейнерлерде өңделсе, онда келесі ластану қаупі болмаса, фармацевтикалық және фармацевтикалық емес материалдарды бір-бірінен бөлудің қажеті жоқ.

Өнімдердің радионуклидтермен ластануының кез-келген мүмкіндігі алынып тасталуы керек.

29. Өнімдері бар контейнерлер валидация процесінде белгіленген тиеу схемасына сәйкес тиелуі керек.

30. Процесс барысында сәулеленген ыдыстарға сәулелену дозасын валидацияланған дозиметрия әдістерін қолдану арқылы бақылау керек. Бұл дозаның контейнер ішіндегі өнімнің сіңіретін дозасы арасындағы байланыс процедураны растау және радиациялық қондырғыны іске қосу кезінде орнатылуы керек.

31. Сәулеленген және сәулеленбеген ыдыстарды ажырату үшін иондаушы сәулеленудің индикаторларын қолдану қажет. Алайда оларды кемсітудің жалғыз құралы ретінде немесе өңдеудің қанағаттанарлық нәтижелерінің қанағаттанарлық индикаторы ретінде қолдануға болмайды.

32. Әр түрлі өнімнің сәулелену камерасындағы бір жүктемеде бір уақытта өңдеу қондырғы жұмысының нәтижелері немесе басқа мәліметтер бойынша әрбір жеке ыдыста сіңірілген доза белгіленген шектерде болатындығы анықталған кезде ғана жүргізілуі керек.

33. Егер қажетті сәулелену дозасы бірнеше экспозицияда немесе сәулелену камерасы арқылы бірнеше өткенде алынған болса, бұл тіркеу куәлігінің иесімен келісілуі керек; сонымен қатар, бұл дозаны алдын-ала белгіленген уақыт ішінде алу керек. Маркетингтік рұқсат иесіне сәулелену кезінде жоспарланбаған үзілістер туралы хабарлау қажет, егер олар сәулелену процесін алдын-ала белгіленген уақыттан тыс ұзартса.

34. Сәулеленген өнімдерді әрқашан сәулеленбеген өнімдерден бөліп алу керек. Мұны орындау тәсілдеріне сәулелену индикаторларын (осы қосымшаның 31-тармағы) және бөлменің тиісті орналасуын (осы қосымшаның 28-тармағы) пайдалануды жатқызуға болады.

Гамма-эмитент

35. Сәулелендірудің үздіксіз режимінде дозиметрлер бүкіл процесте бір мезгілде кемінде екі дозиметр радиацияға ұшырайтындай орналасуы керек.

36. Периодты режимде минималды дозаны алатын жерлерде кемінде екі дозиметр иондаушы сәулеленуге ұшырауы керек.

37. Үздіксіз сәулелену үшін көздің қажетті жұмыс жағдайын көрсету керек. Көздің орналасуы мен конвейердің қозғалысы бір-біріне бекітілуі керек. Конвейердің жылдамдығын үнемі қадағалап, жазып отыру керек.

38. Партияның сәулеленуі үшін өнімнің әр партиясы үшін көздің қозғалуын және әсер ету уақытын бақылау керек.

39. Қажетті дозаны алу үшін сәулелену уақыты мен конвейердің айналу жылдамдығы сәулелену көзінің ыдырауын немесе қосымша зарядталуын ескере отырып реттелуі керек. Зауыт параметрлерінің жарамдылығы немесе конвейер жылдамдығы құжатталуы және қатаң сақталуы керек.

Электронды үдеткіші бар радиациялық қондырғылар

40. Әр ыдысқа дозиметр қойылуы керек.

41. Орташа сәуле ағыны, электрондар энергиясы, сыпыру ені және конвейер жылдамдығы үздіксіз тіркелуі керек. Бұл параметрлер, конвейердің жылдамдығын қоспағанда, іске қосу кезінде анықталған белгіленген шектерде бақылануы керек, өйткені олар өздігінен өзгеріске ұшырайды.

Құжаттама

42. Сәулеленуден өткен және объекттен шығарылған контейнерлер мен ыдыстардың саны ілеспе құжаттамада көрсетілген мәндерге сәйкес келуі керек. Кез келген сәйкессіздіктер тіркеліп, зерттелуі керек.

43. Радиациялық қондырғының операторы әр контейнерге әр жүктемеде немесе өнім партиясында алынған сіңірілген дозалар диапазонын жазбаша куәландырады.

44. Сәулеленген өнімнің әрбір партиясы үшін технологиялық жазбалар мен бақылау жазбалары белгіленген адаммен тексеріліп, қол қойылып, сақталуы керек. Сақтау әдісі мен орны сәулелендуді жүргізген ұйым мен дәрілік затқа тіркеу куәлігінің иесі арасында келісілуі керек.

45. Радиациялық объектіні валидациялауға қатысты құжаттар жарамдылық мерзімі аяқталғаннан кейін 1 жыл ішінде немесе сол объектте сәулеленген соңғы өнімді шығарғаннан кейін кемінде 5 жыл ішінде қайсысының ұзағырақ сақталуы керек.

Микробиологиялық бақылау

Микробиологиялық бақылауға дәрі өндіруші жауап береді. Бұл бақылау өндірістік құжаттамада көрсетілгендей өндірістік ортаны және сәулеленуге дейінгі өнімді бақылауды қамтуы мүмкін.

Тиісті өндірістік практика
стандартының №13-қосымшасы

Клиникалық зерттеу үшін дәрілік препараттарға қойылатын Талаптар

Қағидаты

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар Тиісті өндірістік практика стандартына сәйкес өндірілуі тиіс. Дәрілік препаратты әзірлеу сатысына байланысты басқа да сәйкес нұсқауларды назарға алу керек. Жұмыс әдістері процесс туралы білімнің кеңеюіне қарай өзгерістер енгізу мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін және дәрілік препаратты әзірлеу сатысына жауап беру үшін икемді болуы тиіс.

Клиникалық зерттеулерде тіркелген дәрілік препараттарды қабылдайтын пациенттермен салыстырғанда зерттеу субъектілері үшін қосымша тәуекелдер туындауы мүмкін. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды өндіруге Тиісті өндірістік практика стандартын қолдану зерттеу субъектілеріне тәуекелдердің болмауына кепілдік беру үшін, сондай-ақ клиникалық зерттеулер нәтижелеріне тиісті емес өндірістің салдары болып табылатын қауіпсіздіктің, сапаның немесе тиімділіктің жеткіліксіздігі әсер етпеуі үшін қажет. Осы талаптар бірдей шамада бір немесе әртүрлі клиникалық зерттеулерде пайдаланылатын клиникалық зерттеулер үшін, сондай-ақ, осындай дәрілік препаратты әзірлеу процесінде өзгерістерді құжаттық ресімдеу және негіздеу үшін бір дәрілік препараттың сериясынан сериясына тұрақтылығын қамтамасыз етуге арналған.

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өндіру белгіленген емшаралардың, клиникалық зерттеулердің әртүрлі схемаларының болмауынан және соның салдарынан қаптамаларға қойылатын әртүрлі талаптардың, рандомизация және " соқыр" әдісті (бүркемелеу) пайдалану қажеттілігінен, сондай-ақ айқаспалы контаминация мен дәрілік препараттарды шатастырудың үлкен тәуекелінен тіркелген дәрілік препараттармен салыстырғанда қосымша күрделілікпен байланысты.

Бұдан басқа, дәрілік препараттың тиімділігі мен уыттылығы туралы деректер толық болмауы мүмкін, процестің толық валидациясы болмауы мүмкін немесе қайта оралған немесе кейбір жолмен өзгертілген тіркелген дәрілік препараттар пайдаланылуы мүмкін. Осыған байланысты персонал клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға қатысты тиісті өндірістік практика стандартын толық көлемде түсінуі және тиісті оқудан өтуі тиіс. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың сапасын қоса алғанда, клиникалық зерттеулер мәселелері бойынша барлық жауапкершілік жүктелген клиникалық зерттеулердің демеушілерімен өзара іс-қимыл белгіленуі тиіс. Технологиялық процестердің күрделілігінің артуы сапаны қамтамасыз етудің жоғары тиімді жүйесін қолдануды талап етеді.

Осы қосымшада, сондай-ақ Тиісті клиникалық практика стандартын өзара байланысты және толықтыратын клиникалық зерттеулерге арналған материалдарды ресімдеуге, жөнелтуге, тасымалдауға және қайтаруға қойылатын талаптар белгіленген.

Зерттелетін затқа жатпайтын дәрілік препараттар

Клиникалық зерттеулер субъектілеріне сыналатын препарат, плацебо немесе салыстыру препараты болып табылмайтын дәрілік препараттар берілуі мүмкін. Мұндай дәрілік препараттар қатарлас терапия үшін немесе профилактика, диагностика немесе емдеу мақсатында және (немесе) зерттеу субъектілері үшін көзделген барабар медициналық күтімді қамтамасыз ету қажеттілігі салдарынан медициналық көмек көрсету үшін қолданылуы мүмкін. Мұндай құралдарды зерттеу хаттамасына сәйкес физиологиялық реакцияны тудыру үшін қолдануға рұқсат етіледі. Бұл дәрі-дәрмектер клиникалық зерттеулерге арналған дәрі емес және оны демеуші немесе зерттеуші

ұсынуы мүмкін. Демеуші осы дәрілік препараттардың клиникалық зерттеу жүргізуге рұқсат беру сұрауына (өтініміне) сәйкес келуін зерттеу мақсаты үшін талап етілетін сапаға кепілдік беруі тиіс. Бұл ретте ол дәрілік препараттардың деректі көзін, олардың тіркелген дәрілік препараттар болып табылатындығын және олардың қайта оралғандығын назарға алуы тиіс. Бұл жұмысқа уәкілетті тұлғаны тарту және оның пікірін ескеру ұсынылады.

Өндірісті лицензиялау және қолдануға дайындық

Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды өндірудің толық өндірісі де, жекелеген кезеңдері де, сондай-ақ оларды бөлудің, өлшеп-оралғандің немесе берудің әртүрлі процестері де лицензиялауға жатады. Алайда, егер бұл процестерді медициналық мекемелерде фармацевтер немесе осындай процестерді жүзеге асыруға өкілеттігі бар басқа тұлғалар жүзеге асырса, сондай-ақ егер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар тек осы мекемелерде пайдалануға арналған болса, дәрілік препараттарды пайдалану немесе өлшеп-оралған алдында қолдануға дайындау үшін мұндай лицензиялау талап етілмейді.

Көрсетілген ережелер аясында қолдануға дайындық ретінде мынадай қарапайым үдерісті түсіну керек:

дәрілік препаратты сынақ субъектісіне енгізу үшін клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препаратты еріту немесе диспергирлеу, немесе клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды (дәрілік препаратты) дәрілік препаратты енгізу мақсатында тасымалдаушы ретінде қолданылатын басқа затпен (заттармен) сұйылту немесе араластыру.

Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препаратты алу мақсатында әсер етуші затты қоса алғанда, бірнеше ингредиенттерді бірге араластыру қолдануға дайындық болып табылмайды.

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препарат қолдануға дайындық процесіне дейін болуы тиіс.

Қолдануға дайындық процесін мүмкіндігінше тікелей енгізу алдында жүзеге асыру керек.

Мұндай процесс клиникалық зерттеулер жүргізуге арналған өтініште (зерттелетін дәрілік препараттың досьесі) және клиникалық зерттеу хаттамасында немесе клиникалық базадағы тиісті құжатта көрсетілуі тиіс.

Анықтамалар

"зерттелетін препаратқа құжаттама" (product specification file) – клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препаратты өндіру, өлшеп-оралған, сапасын бақылау, серияларды шығаруға рұқсат беру және жөнелту жөніндегі егжей-тегжейлі нұсқаулықтарды жасау үшін қажетті барлық ақпаратты (немесе тиісті құжаттарға сілтемелер) қамтитын құжаттар жиынтығы;

"Тапсырыс" (order) – клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттардың белгілі бір бірліктерін өндіруге, орауға және (немесе) жеткізуге арналған тапсырма;

"зерттеуші" (investigator) – медициналық мекемеде клиникалық зерттеу жүргізуге жауапты тұлға. Адамдар тобы клиникалық зерттеу жүргізген кезде зерттеуші жауапты зерттеуші деп аталуы мүмкін топ жетекшісі болып табылады;

"клиникалық зерттеу" (clinical trial) – клиникалық зерттеулер үшін және (немесе) оған жағымсыз реакцияларды анықтау үшін және (немесе) оның қауіпсіздігін және (немесе) тиімділігін бағалау мақсатында оның сіңірілуін, таралуын, шығарылу метаболизмін зерттеу үшін дәрілік препараттардың клиникалық, фармакологиялық және (немесе) басқа фармакодинамикалық әсерлерін анықтау немесе растау үшін зерттеу субъектілері – адамдарда жүргізілетін зерттеу;

"рандомизация коды" (randomization code) – рандомизацияны ескере отырып, әрбір зерттеу субъектісіне тағайындалған ем сипаттамасын қамтитын тізбе;

"клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препарат" (investigational medicinal product) – клиникалық зерттеу жүргізу кезінде зерттелетін немесе салыстыру препараты ретінде пайдаланылатын дәрілік түрдегі немесе плацебо белсенді фармацевтикалық субстанция. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға, егер оларды қолдану немесе өндіру тәсілі (дәрілік түрі немесе қаптамасы) тіркелгеннен өзгеше болса, сондай-ақ олар әлі мақұлданбаған көрсетілімдер бойынша пайдаланылған жағдайда немесе тіркелген дәрілік нысан туралы қосымша ақпарат алу үшін тіркелген дәрілік препараттар да жатады;

"тиеп – жөнелту" (shipping) - клиникалық зерттеулер үшін тапсырыс берілген дәрілік препараттарды тиеп-жөнелтуге арналған өлшеп-оралған жөніндегі және тасымалдау жөніндегі операциялар;

"салыстыру препараты" (comparator product) – зерттелетін немесе тіркелген дәрілік препарат (яғни, Белсенді бақылау) немесе клиникалық зерттеуде бақылау ретінде пайдаланылатын плацебо; "клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратты өндіруші (импорттаушы)" (manufacturer (importer) of investigational medicinal products) - белгіленген тәртіппен берілген клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препаратты өндіруге лицензиясы немесе әкелуге рұқсаты бар тұлға; "рандомизация" (randomisation) – объективті емес қорытынды мүмкіндігін барынша азайту мақсатында кездейсоқтық элементін пайдалана отырып, зерттеу субъектілерін негізгі және бақылау топтары бойынша бөлу процесі;

"соқыр" зерттеу ("соқыр" әдіс) (blinding) – зерттеуге қатысатын бір немесе одан да көп тарап жүргізілген терапевтік тағайындау туралы хабардар етілмеген клиникалық зерттеулер рәсімі. Қарапайым "соқыр" әдіс зерттеу субъектісінің хабардарлығын, ал қосарлы "соқыр" әдіс – зерттеу субъектісінің, зерттеушінің, бақылаушылардың және кейбір жағдайларда алынған деректерді талдайтын адамдардың жүргізілетін терапевтік тағайындауы (тағайындаулары) туралы хабардарлықты білдіреді. Клиникалық

зерттеулерге арналған дәрілік препаратқа қатысты "соқыр" зерттеу әдісі демеушінің нұсқауларына сәйкес осы дәрілік препараттың сәйкестігін әдейі бүркемелеуді білдіреді. Декодтау (бүркемелеуді алу) дәрілік препараттың ұқсастығы туралы ақпаратты ашуды білдіреді;

"демеуші" (sponsor) – клиникалық зерттеудің басталуына, оны ұйымдастыруға және (немесе) қаржыландыруға жауапты жеке тұлға, кәсіпорын, мекеме немесе ұйым.

Сапаны басқару

1. Өндіруші немесе импорттаушы әзірлеген және тексерген сапаны қамтамасыз ету жүйесі клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға жататын осы стандарттың талаптарына сәйкес келуі тиіс, жазбаша рәсімдер түрінде құжатпен ресімделуі және клиникалық зерттеудің демеушісіне қол жетімді болуы тиіс.

2. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға арналған спецификациялар мен технологиялық нұсқаулықтар оларды әзірлеу процесінде өзгеруі мүмкін, бірақ бұл ретте олардың барлық өзгерістердің қадағалануын толық бақылауды қамтамасыз ету қажет.

Персонал

3. Зерттеуге арналған дәрілік препараттармен байланысты барлық персонал, осы өнім түрінің ерекшелігіне байланысты тиісті оқудан өтуі тиіс.

Тартылған персоналдың саны аз болған жағдайда да, әр серияны өндіру үшін өндіріс пен сапаны бақылауға жауапты жеке персонал анықталуы керек.

4. Уәкілетті тұлға осы қосымшаның талаптарына жауап беретін тиісті жүйелердің болуын қамтамасыз етуі тиіс. Бұл үшін уәкілетті тұлғаның дәрілік препараттарды әзірлеу және клиникалық зерттеулер жүргізу саласында жақсы дайындығы болуы тиіс. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды Бағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаға арналған нұсқаулық осы қосымшаның 38-41 – тармақтарында келтірілген.

Үй-жай және жабдықтар

5. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттармен жұмыс істеу кезінде уыттылығы, белсенділігі және сенсибилизациялайтын қасиеттері туралы ақпарат толық болмауы мүмкін, осыған байланысты айқаспалы контаминация қаупін барынша азайтуға ерекше назар аудару керек. Жабдықтар мен үй-жайлардың конструкциясы, сынау және бақылау әдістері және тазалаудан кейін қалдықтардың рұқсат етілген шоғырлануының шектері осы қауіптердің сипатын ескеруі тиіс. Егер мүмкін болса, өндірістік циклдармен (науқандармен) жұмысты ұйымдастыруға назар аудару керек. Жуғыш затты таңдағанда дәрілік препараттың ерігіштігін ескеру керек.

Құжаттама

Өзіндік ерекшелік және нұсқаулықтар

6. Өзіндік ерекшелік (бастапқы шикізатқа, бастапқы өлшеп-оралған материалдарына, аралық өнімдерге, өлшеп-оралмаған және дайын өнімге), регламенттер, технологиялық нұсқаулықтар және өлшеп-оралған жөніндегі

нұсқаулықтар өнім туралы қазіргі білім деңгейіне мүмкіндік беретіндей толық болуы тиіс. Дәрілік препаратты әзірлеу барысында оларды мезгіл-мезгіл бағалап, жаңартып отыру керек (қажет болған жағдайда). Әрбір жаңа нұсқада қазіргі уақытта қолданылатын ең соңғы деректер, технология, нормативтік және фармакопеялық талаптар ескерілуі керек, жаңа нұсқада қадағалауды қамтамасыз ету үшін алдыңғы нұсқаға сілтеме болуы керек. Дәрілік препараттың сапасы үшін, атап айтқанда оның тұрақтылығы мен биоэквиваленттілігі үшін салдары болуы мүмкін кез келген өзгерістерді жазбаша рәсімге сәйкес енгізу керек.

7. Өзгерістер енгізу себептерін құжатпен рәсімдеу керек, дәрілік препараттың сапасына және кез келген ағымдағы клиникалық зерттеулерге қатысты өзгерістердің салдарлары зерттелуі және құжатпен рәсімделуі тиіс.

Тапсырыс

8. Тапсырыста өнім бірлігінің белгілі бір санын өндіруге және (немесе) орауға және (немесе) оны тиеуге қойылатын талап болуға тиіс. Өндірушіге тапсырысты демеуші немесе оның атынан әрекет ететін адам береді. Тапсырыс жазбаша түрде рәсімделуі керек (бірақ электронды түрде берілуі мүмкін) және әр түрлі оқуды болдырмау үшін жеткілікті түрде айқын болуы керек. Тапсырыс ресми түрде бекітіліп, дәрілік препараттың дерекнамасына және клиникалық зерттеулер хаттамасына сілтеме болуы тиіс.

Дәрілік препаратқа дерекнама

9. Дәрілік препаратқа дерекнама алдыңғы нұсқалардың тиісті қадағалануын қамтамасыз ете отырып, дәрілік препараттың әзірленуіне қарай үздіксіз жаңартылуы тиіс. Құжаттар жинағында мынадай құжаттар (немесе оларға сілтемелер болуы тиіс):

бастапқы шикізат пен өлшеп-оралған материалдарына арналған ерекшеліктер мен талдамалық әдістемелер;

аралық, өлшеп-оралмаған және дайын өнімге арналған ерекшеліктер мен талдамалық әдістемелер;

технологиялық нұсқаулықтар;

өндіріс процесіндегі бақылау әдістемесі; заттаңбаның бекітілген көшірмесі;

клиникалық зерттеулердің тиісті хаттамалары және рандомизация кодтары (қажет болған жағдайда);

Тапсырыс берушілермен тиісті техникалық келісімдер (қажет болған жағдайда);

тұрақтылық деректері;

сақтау және тасымалдау шарттары.

Жоғарыда келтірілген тізбе шектеулерді белгілеуге арналмаған және толық болып табылмайды. Ол препаратқа және оның даму сатысына байланысты өзгеруі мүмкін. Құжаттар жинағында қамтылған ақпарат осы ақпаратқа рұқсаты болуы тиіс уәкілетті тұлғаның нақты серияны қабылдауға және шығаруға рұқсат беруге әзірлігін бағалау кезінде негіз болуы тиіс. Егер өндіріс процесінің әртүрлі сатылары әртүрлі уәкілетті

тұлғалар жауапты болатын әртүрлі учаскелерде жүзеге асырылса, тиісті учаскелердегі қызметке қатысы бар шектеулі ақпараты бар жеке дерекнама жүргізуге жол беріледі.

Регламент және технологиялық нұсқаулар

10. Әрбір өндірістік операция немесе жөнелту операциясы нақты және жеткілікті толық жазбаша нұсқаулыққа сәйкес орындалуы керек және жазбалармен бірге жүруі керек. Егер операция қайталанбаса, онда ережелер мен технологиялық нұсқаулықтарды жасау қажет емес. Жазбалардың тіркеу куәлігін алғаннан кейін сериялық өндірісте қолданылатын құжаттардың соңғы мәтіндерін дайындау үшін ерекше маңызы бар.

11. Дәрілік препаратқа дерекнамадағы ақпаратты өндіру, өлшеп-оралған, сапаны бақылау үшін сынақтар, сақтау және тасымалдау шарттары жөніндегі егжей-тегжейлі жазбаша нұсқаулықтарды әзірлеу кезінде пайдалану керек.

Қаптама бойынша нұсқаулар

12. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар, әдетте, әрбір зерттеу субъектісі үшін жеке буып-түйілуі тиіс. Буып-түйілетін өнім бірлігінің саны өлшеп-оралған жөніндегі операциялар басталғанға дейін сапаны бақылауды жүргізуге қажетті бірліктер санын және сақтауға арналған мұрағаттық үлгілерді ескере отырып анықталуы тиіс. Өлшеп-оралған және таңбалау аяқталғаннан кейін өндірістің әр кезеңі үшін өнімнің әр түрін дұрыс есепке алуды қамтамасыз ету үшін материалдық балансты жасау қажет.

Өнім сериясының қаптамасын өндіру, бақылау жөніндегі жазбалар (серияға дерекнама)

13. Өнім серияларын өндіру, бақылау және өлшеп-оралған жөніндегі жазбаларда (серияға арналған дерекнамада) операциялардың дәйектілігін дәл бақылау үшін жеткілікті толық ақпарат болуға тиіс. Бұл жазбаларда дәрілік препарат туралы бар білімді кеңейтетін және өндірістік операцияларды жетілдіруге мүмкіндік беретін пайдаланылған рәсімдерді немесе енгізілген өзгерістерді негіздейтін барлық елеулі ескертулер болуы тиіс.

14. Өнім серияларын өндіру, бақылау және өлшеп-оралған жөніндегі жазбалар (серияға арналған дерекнама) осы серия пайдаланылған соңғы клиникалық зерттеу аяқталғаннан немесе ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде 5 жыл сақталуы тиіс.

Өндіріс

Қаптама материалдары

15. Сапаны бақылау өзіндік ерекшеліктері мен әдістемелерінде қаптама материалдарының әртүрлі серияларының сыртқы түрінің айырмашылығына байланысты кездейсоқ кодтаудың алдын алу жөніндегі арнайы шараларды көздеген жөн.

Технологиялық операциялар

16. Дәрілік препаратты әзірлеу сатысында өндіріс процесінде бақылаудың критикалық параметрлері мен түрлерін анықтау керек. Өндіріс процесінде бақылаудың

уақытша параметрлері мен түрлері алынған тәжірибеден, оның ішінде алдыңғы даму зерттеулерінен алынуы мүмкін. Негізгі персонал өндіріс процесінде алынған тәжірибені ескере отырып, оларды үнемі жетілдіруге қажетті нұсқаулықтарды әзірлеуге ерекше назар аударуы керек. Белгіленген және бақыланатын параметрлер осы уақытта бар ақпаратқа сәйкес негізделуі тиіс.

17. Сериялық өндіріс үшін көзделген көлемде зерттеулер үшін дәрілік препараттарды өндірудің технологиялық процестеріне валидация жүргізу міндетті емес , бірақ жабдық үй-жайлары білікті болуы тиіс. Стерильді дәрілік препараттар үшін стерильдеу процестерін валидациялау тіркелген дәрілік препараттарға арналған стандарттар бойынша жүргізілуі тиіс. Қажет болған жағдайда, биотехнологиялық дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне кепілдік беру үшін вирустардың және (немесе) биологиялық текті басқа да қоспалардың осы салада қолданылатын тиісті нұсқаулықтарда жазылған ғылыми принциптер мен әдістерге сәйкес инактивациялануын (жойылуын) дәлелдеу керек.

18. Асептикалық процестердің валидациясы өнім сериялarының шағын өлшемінде ерекше қиындық тудырады. Мұндай жағдайларда орталармен толтырылатын бастапқы қаптамалардың саны өнім сериясының ең үлкен мөлшеріне тең болуы мүмкін. Мүмкіндігінше (оның ішінде үдерісті имитациялау үшін) нәтижелердің барынша шынайылығын қамтамасыз ету үшін өнім бірліктерінің көп санын орталармен толтыру керек. Толтыру және тығыздау көбінесе стерильділік қаупін тудыратын қолмен немесе жартылай автоматты операциялар болып табылады. Осыған байланысты персоналды оқытуға және әрбір оператордың қатысуымен асептикалық өндіріс әдістеріне валидация жүргізуге баса назар аудару керек.

Салыстыру препаратына қойылатын талаптар

19. Дәрілік препарат өзгергенде ол туралы ақпарат көлемі (мысалы, тұрақтылықты зерттеу нәтижелері, еріту кинетикасының салыстырмалы тесті, биожетімділігі бойынша) осы өзгерістердің осы дәрілік препарат сапасының бастапқы параметрлеріне елеулі әсер етпейтінін дәлелдеу үшін жеткілікті болуы тиіс.

20. Бастапқы қаптамада көрсетілген салыстыру препаратының жарамдылық мерзімі басқа қаптамаға қайта оралған препарат үшін бірдей бола алмайды, ол қорғаудың баламалы деңгейін қамтамасыз етпеуі мүмкін немесе препаратпен үйлеспеуі мүмкін. Сондықтан демеуші немесе оның атынан әрекет ететін тұлға препаратты қолдануға болатын қолайлы күнді анықтауы тиіс; бұл ретте препараттың табиғатын, контейнердің сипаттамасын және препарат сақталатын жағдайды назарға алу керек. Жаңа жарамдылық мерзімі негізделуі керек және бастапқы қаптамада көрсетілген жарамдылық мерзімінен аспауы керек. Жарамдылық мерзімі клиникалық зерттеу ұзақтығымен келісілуі тиіс.

Кодтау бойынша операциялар ("соқыр" әдіс)

21. Егер дәрілік препараттарды кодтайтын болса, кодтауға қол жеткізуді және сақтауды қамтамасыз ететін, бірақ қажет болған жағдайда кодталған ("соқыр") өнімді, оның ішінде кодтау жөніндегі операцияға дейін дәрілік препарат сериясының нөмірін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін жүйелер болуы тиіс. Шұғыл жағдайларда дәрілік препаратты жылдам сәйкестендіру мүмкіндігін көздеген жөн.

Рандомизация коды

22. Нұсқаулықта клиникалық зерттеулер үшін оралған дәрілік препараттар үшін пайдаланылған кез келген рандомизация кодын жасау, қорғау, бөлу, өңдеу және сақтау жөніндегі барлық рәсімдер, сондай-ақ кодты ашу әдістері сипатталуы тиіс. Тиісті жазбаларды енгізу керек.

Қаптама бойынша операциялар

23. Дәрілік препаратты клиникалық зерттеулер үшін буып-түйген кезде бір және сол қаптама желісінде әртүрлі өнімдердің бір мезгілде айналысы қажет болуы мүмкін. Тиісті рәсімдерді орындау және (немесе) арнайы жабдықты қолдану және персоналды тиісті оқыту жолымен дәрілік препараттарды араластыру қаупі барынша азайтылуы тиіс.

24. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды өлшеп-оралған және таңбалау жөніндегі операциялар тіркелген дәрілік препараттарды өндіруге қарағанда қателерге неғұрлым күрделі (оларды анықтау қиын) болуы мүмкін. Бұл әсіресе "соқыр" әдісті қолданған кезде ұқсас сыртқы түрі бар дәрі-дәрмектерге қатысты. Осыған байланысты таңбалаудағы қателіктердің алдын алу үшін арнайы шаралар қабылдау қажет, мысалы, затбелгі балансын, желіні тазарту және өндіріс процесінде арнайы оқытылған персоналды бақылау арқылы.

25. Қаптама аралық межелі пункттерде тасымалдау және сақтау кезінде клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттың тиісті жағдайда сақталуына кепілдік беруі тиіс. Қайталама (тұтынушылық) қаптама оны бірден ашу немесе тасымалдау кезінде кез келген өзге араласу байқалатындай болуы тиіс.

Таңбалануы

26. 1-кестеде осы қосымшаның 26-30-тармақтарындағы талаптар жинақталған. Таңбалау зерттеу субъектісін қорғауды, дәрілік препаратты қадағалау және сәйкестендіру және зерттеу мүмкіндігін қамтамасыз етуі және дәрілік препаратты клиникалық зерттеулер үшін дұрыс қолдануға ықпал етуі тиіс. Заттаңбаларда, егер оның болмауы негізделмесе (мысалы, рандомизацияланған кодтаудың орталықтандырылған электрондық жүйесі болған кезде) мынадай ақпарат болуы тиіс):

а) демеушінің, келісімшарттық зерттеу ұйымының немесе зерттеушінің атауы (аты), мекен-жайы және телефон нөмірі (дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл кодтауға қатысты ақпарат үшін негізгі байланыстағы тұлға);

b) дәрілік түрі, енгізу тәсілі, дозаланған бірліктердің саны және ашық зерттеу жүргізілген жағдайда-дәрілік препараттың атауы (шифры) және оның дозасы (белсенділігі));

c) ішіндегісін сәйкестендіруге арналған серия нөмірі және (немесе) Код және қаптама бойынша операция;

d) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеуді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйкестендіруге мүмкіндік беретін зерттеу нөмірі (коды);

e) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі (емдеу нөмірі) және қажет болған жағдайда сапар нөмірі;

f) зерттеушінің тегі және аты-жөні (егер a) немесе d) тармақтарында көрсетілмесе);

g) қолдану жөніндегі нұсқаулық (қосымша параққа сілтеме не клиникалық зерттеу субъектісіне немесе дәрілік препаратты енгізетін тұлғаға арналған басқа да түсіндірме құжат келтірілуі мүмкін);

h) "тек клиникалық зерттеулер үшін" деген жазу немесе ұқсас тұжырым;

i) сақтау шарттары;

j) кез келген белгісіздікті болдырмайтындай етіп ай мен жылды көрсете отырып, пайдалану мерзімі (дәрілік препаратты пайдалану қажет болатын күн, жарамдылық мерзімі немесе қайта бақылау күні көрсетілуі мүмкін);

k) дәрілік препарат тек стационар жағдайында ғана пайдалануға арналған жағдайларды қоспағанда, "Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау" деген жазу.

27. Егер зерттеу субъектісіне қолдану жөніндегі Нұсқаулық немесе осы деректер көрсетілген карточка ұсынылса, сондай-ақ оларды өзімен бірге тұрақты ұстап тұру нұсқаулығы берілсе, дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл кодтауға қатысты ақпаратты беру үшін негізгі байланыста болған адамның мекен-жайы мен телефон нөмірі заттаңбада көрсетілмеген болуы мүмкін.

28. Деректер клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препарат қолданылатын елдің ресми тілінде (тілдерінде) келтірілуі тиіс. Осы қосымшаның 26-тармағында келтірілген деректер бастапқы (ішкі), сондай-ақ қайталама (тұтынушылық) қаптамада (осы қосымшаның 29 және 30-тармақтарында сипатталған жағдайлардан басқа) болуы тиіс. Бастапқы (ішкі) және қайталама (тұтынушылық) қаптамалардағы заттаңбалардың мазмұнына қойылатын талаптар 1-кестеде келтірілген. Сондай-ақ, жапсырмаларда басқа тілдерде ақпарат берілуі мүмкін.

29. Егер дәрілік препарат зерттеу субъектісі немесе дәрілік препаратты енгізетін тұлға үшін дайындалған болса, қайталама (тұтынушылық) қаптамамен бірге бастапқы контейнерде бірге қалдыру керек және қайталама (тұтынушылық) қаптамада осы қосымшаның 26-тармағында келтірілген деректер болса, бастапқы контейнердің заттаңбасында (немесе бастапқы контейнері бар кез келген тығындалған мөлшерлегіш құрылғыда) мынадай ақпарат көрсетілуі тиіс:

a) демеушінің, келісімшарттық зерттеу ұйымының немесе зерттеушінің атауы (аты);

b) дәрілік түрі, енгізу тәсілі (ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түрлер үшін көрсетпеуге болады), дозаланған бірліктердің саны және ашық зерттеу жүргізілген жағдайда дәрілік препараттың атауы (шифрі) және оның дозасы (белсенділігі);

c) ішіндегісін сәйкестендіруге арналған серия нөмірі және (немесе) код және қаптама бойынша операция;

d) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеуді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйкестендіруге мүмкіндік беретін зерттеу нөмірі (коды);

e) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі (емдеу нөмірі) және қажет болған жағдайда сапар нөмірі.

1-кесте

a) демеушінің атауы (аты), мекенжайы және телефон номері
келісім шарттық зерттеу ұйымының
немесе зерттеуші (ақпарат үшін негізгі байланыс ЖАЛПЫ ЖАҒДАЙ
тұлғасы дәрілік препаратқа қатысты Бастапқы (ішкі) қаптама
Клиникалық зерттеу және шұғыл декодтау); және қайталама (тұтынушылық)
b) ашық зерттеу жүргізу кезіндегі дәрілік түрі, қаптама (26 тармақ)
Енгізу тәсілі, бірлік өлшемі
– Дәрілік препараттың атауы (шифр)
және оның мөлшері (белсенділігі);
c) серия номері және (немесе) құрамындағы идентификация коды
және қаптамадағы опреация нұсқамасы; Ақпарат,
d) зерттеу (код) номері, зерттеуді a1-k
Сәйкестендіруге мүмкіндік беретін, медициналық ұйым, тармақта
зерттеушінің және демеушінің, егер бұл басқа жерде көрсетілмесе;
e) субъект сәйкестендіру нөмірі (емдеу номері) БАСТАПҚЫ (ІШКІ)
клиникалық зерттеу және келу керек болған
ҚАПТАМА
жағдайдағы номер;
Егер бастапқы (ішкі)
f) зерттеушінің тегіжәне аты-жөні (егер
қаптама және қайталама
d) тармағында көрсетілмесе);
(тұтынушылық) қаптамасымен бірге
g) қолдану жөніндегі нұсқаулық (қосымша параққа сілтеме
сақтайды (29 тармақ) 5
Берілуі мүмкін немесе басқа түсіндірме
құжат, клиникалық зерттеу субъектісіне немесе жеке, Ақпарат,
дәрілік препарат енгізуші;
a2 b3cde

Тармақта көрсетілген
h) жазу "Тек клиникалық зерттеу үшін" немесе
ұқсас тұжырым;
i) сақтау шарты; БАСТАПҚЫ(ІШКІ)
j) кез-келген жағдайдан шығу үшін ҚАПТАМА
Қолдану мерзімін күні, айын көрсету Блистерлер немесе қаптамаса аз
(дәрілік препаратты қолдану күні, Өлшемде болса (30тармақ) 5
Жарамдылық мерзімі немесе қайта
бақылаудан өту күні); Ақпарат,
k) "Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек" жазуы, a2 b3,4cde
стационар жағдайында қолдануға Тармақта көрсетілген
арналған дәрілік препараттарды қоспағанда.
Ескертпелер.

1 Егер зерттеу субъектісіне дәрілік препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулық немесе осы деректер көрсетілген карточка ұсынылса, сондай-ақ оларды барлық уақытта өзімен бірге ұстау нұсқаулығы берілсе, дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл кодтауға қатысты ақпарат алу үшін негізгі байланыста болған адамның мекен-жайы мен телефон нөмірі заттаңбада болмауы мүмкін (осы қосымшаның 27-тармағын қараңыз).

2 Дәрілік препаратқа, клиникалық зерттеуге және шұғыл декодтауға қатысты ақпарат үшін негізгі байланыс тұлғасының мекен-жайы мен телефон нөмірін орналастырудың қажеті жоқ.

3 Ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түрлер жағдайында енгізу жолын көрсетпеуге болады.

4 Дәрілік түрін және дозаланған бірліктердің санын көрсетпеуге болады.

5 Егер қайталама (тұтынушылық) қаптамада осы қосымшаның 26-тармағында келтірілген ақпарат болса.

30. Егер бастапқы қаптама блистер болып табылса немесе оның мөлшері аз болса, мысалы осы қосымшаның 26-тармағында келтірілген деректер орналастырылмайтын ампулалар, осы деректерді қамтитын затбелгісі бар қайталама қаптама көзделуі тиіс. Дегенмен, бастапқы (ішкі) қаптамада көрсетілуі керек:

a) демеушінің, келісімшарттық зерттеу ұйымының немесе зерттеушінің атауы (аты) ;

b) енгізу тәсілі (ішке қолдануға арналған қатты дәрілік түрлер үшін көрсетпеуге болады), ашық зерттеу жүргізген жағдайда дәрілік препараттың атауы (шифрі) және оның дозасы (белсенділігі);

c) ішіндегісін сәйкестендіруге арналған серия нөмірі және (немесе) код және қаптама бойынша операция;

d) егер бұл басқа жерде көрсетілмесе, зерттеуді, медициналық мекемені, зерттеушіні және демеушіні сәйкестендіруге мүмкіндік беретін зерттеу нөмірі (коды);

е) клиникалық зерттеу субъектісінің сәйкестендіру нөмірі (емдеу нөмірі) және қажет болған жағдайда визит нөмірі.

31. Жоғарыда көрсетілген ақпаратты түсіндіру үшін символдар немесе пиктограммалар пайдаланылуы мүмкін. Қосымша ақпарат, сақтандырулар және (немесе) дәрілік препаратпен жұмыс істеу жөніндегі нұсқаулықтар ұсынылуы мүмкін.

32. Клиникалық зерттеулер жағдайында, өндірістің немесе қаптаманың жекелеген процестеріне қажеттілік болмаған жағдайда, зерттеу кезінде заңнамаға сәйкес тіркелген , өндірілген немесе импортталған дәрілік заттар пайдаланылады, зерттеуге тіркеу кезінде бекітілген қолдану көрсеткіштеріне сәйкес келетін аурулары бар пациенттер түпнұсқа заттаңбаны жаппайтындай етіп түпнұсқа контейнерде қатысады, қосымша мынадай деректер келтірілуі тиіс:

демеушінің, келісімшарттық зерттеу ұйымының немесе зерттеушінің атауы (аты);

медициналық мекемені, зерттеушіні және зерттеу субъектісін сәйкестендіруге мүмкіндік беретін зерттеу нөмірі (коды).

33. Егер клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препаратты пайдалану қажет болатын күнді өзгерту қажет болса, қаптамаға қосымша заттаңба салу керек. Қосымша заттаңбада дәрілік препаратты пайдалану қажет жаңа күн көрсетілуі, сондай-ақ серия нөмірі қайта көрсетілуі тиіс. Қосымша жапсырманы ескі пайдалану күніне жабыстыруға болады, бірақ ол сапаны бақылау үшін қажет серияның бастапқы нөмірін жаппауы керек. Бұл операция дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорында жүзеге асырылуы керек. Алайда, егер негізделген болса, клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препаратты сақтауды жүзеге асыратын ұйымға аутсорсингке берілуі немесе зерттеу орталығының фармацевті немесе оның бақылауымен, сондай-ақ заңнама талаптарына сәйкес басқа медицина қызметкері жүргізуі тиіс. Егер бұл мүмкін болмаса, операцияны тиісті оқудан өткен клиникалық зерттеу мониторы (лері) жүзеге асыра алады. Мұндай операцияны арнайы және стандартты операциялық рәсімдерге сәйкес және егер қолданылатын болса, келісімшарт бойынша тиісті өндірістік практика стандартының қағидаттарына сәйкес жүзеге асыру керек; операцияны жүргізуді екінші тұлға бақылауы тиіс. Қосымша заттаңба жазуды клиникалық зерттеу құжаттарында да, серияға (серияға дерекнама) қатысты жазбаларда да тиісті түрде құжатпен ресімдеген жөн.

Сапаны бақылау

34. Процестер стандартталмаған немесе толық валидацияланбаған болуы мүмкін болғандықтан, өнімнің әрбір сериясы оның сипаттамасына сәйкес келетініне кепілдік беру үшін сынақтардың мәні артады.

35. Сапаны бақылауды дәрілік препараттың дерекнамасына сәйкес және клиникалық зерттеу жүргізуге өтінім берген кезде уәкілетті органға демеуші ұсынған

ақпаратқа сәйкес жүзеге асыру қажет. Кодтаудың тиімділігін тексеру және оның нәтижелері құжатталған болуы керек.

36. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың үлгілері екі мақсатта сақталады: біріншіден, аналитикалық сынақтарға арналған үлгінің болуын қамтамасыз ету үшін, екіншіден, дайын дәрілік препарат үлгісінің болуын қамтамасыз ету үшін. Осылайша үлгілерді екі санатқа бөлуге болады:

Бақылау үлгісі (reference sample): бастапқы шикізаттың, қаптама материалдарының, дәрілік препараттың бастапқы қаптамадағы немесе осындай қажеттілік туындаған жағдайда талдау жүргізу үшін сақталатын дайын дәрілік препарат сериясының үлгілері. Егер үлгілердің тұрақтылығы мүмкіндік берсе, өндірушінің бақылау аймағынан тыс жеткізілетін үлгілерді сыни аралық сатылардан (мысалы, одан кейін талдамалық зерттеулер жүргізу және шығаруға рұқсат беру көзделетін) және аралық өнімдердің үлгілерін сақтау керек.

Архивтік үлгі (retention sample) - дайын өнім сериясынан іріктелген соңғы қаптамадағы үлгі. Оны сақтайды мақсатында сәйкестігін растау. Мысалы, Серияның сақтау мерзімі ішінде үлгіні немесе қаптаманы, таңбалауды, қолдану нұсқаулығын тексеру, серия нөмірі мен жарамдылық мерзімі туралы ақпарат алу қажет болуы мүмкін .

Көптеген жағдайларда дайын өнімнің бақылау және мұрағат үлгілері бірдей және соңғы қаптамадағы өнім бірлігі болып табылады. Мұндай жағдайларда бақылау және мұрағат үлгілері өзара алмастырылатын ретінде қаралуы мүмкін. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың, оның ішінде кодталған дәрілік препараттың бақылау және мұрағаттық үлгілері осы серия пайдаланылған соңғы клиникалық зерттеу аяқталғаннан немесе ресми тоқтатылғаннан кейін кемінде екі жыл сақталуы тиіс (кезеңдердің қайсысы ұзағырақ болуына байланысты).

Күтпеген жағдайларды немесе осындай зерттеулердің қарама-қайшы нәтижелерін тексеру кезінде қажет болатын дәрілік препараттың сәйкестігін растау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін клиникалық зерттеу жүргізу туралы есеп жасалғанға дейін мұрағаттық үлгілерді сақтауға назар аудару керек.

37. Бақылау және мұрағаттық үлгілерді сақтау орны демеуші мен өндіруші(лер) арасындағы Техникалық келісімде анықталуы тиіс, оларға уәкілетті органның уақтылы қол жеткізуін қамтамасыз ету қажет.

Дайын дәрілік препараттың бақылау үлгілері, егер мемлекет пен үшінші экспорттаушы ел арасында дәрілік препаратты өндіруші клиникалық зерттеулерге арналған тиісті өндіріс стандартының, кем дегенде тиісті өндірістік практика стандартына баламалы талаптарын ұстанатынына кепілдік беретін келісімдер болса, мемлекетте немесе үшінші елде сақталуы тиіс. Ерекше жағдайларда дайын дәрілік препараттың бақылау үлгілері үшінші елде өндірушіде сақталуы мүмкін, мұндай жағдайда бұл үшінші елде дәрілік препараттың демеушісі, импорттаушысы және

өндірушісі арасындағы Техникалық келісім түрінде негізделуі және құжатпен ресімделуі тиіс.

Бақылау үлгілерінің саны клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат алу үшін уәкілетті органға берілген дәрілік препарат дерекнамасының талаптарына сәйкес өнім сериясына кемінде екі рет талдамалық бақылау жүргізу үшін жеткілікті болуы тиіс.

Мұрағаттық үлгілер үшін, егер мұндай жазбалар жеткілікті ақпаратты қамтамасыз етсе, дәрілік препараттардың түпкілікті оралған бірліктеріне қатысты ақпаратты жазбаша немесе электрондық жазбалар түрінде сақтауға жол беріледі. Соңғы жағдайда сақтау жүйесі

Тиісті өндірістік практика стандартының № 11 қосымшасының талаптарына сәйкес келуі керек.

Серияны шығаруға рұқсат беру

38. Уәкілетті тұлға осы қосымшаның белгіленген талаптары мен талаптарының орындалуын куәландырғанға дейін (осы қосымшаның 39-тармағы) зерттеулер үшін дәрілік препараттарды шығаруға рұқсат беруге жол берілмейді (осы қосымшаның 43-тармағы). Уәкілетті тұлға осы қосымшаның 40-тармағында келтірілген факторларды ескеруі тиіс.

39. Уәкілетті тұлғаның клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға қатысты өз міндеттерін орындауына төменде аталған әртүрлі факторлар әсер етеді:

а) дәрілік препарат өндірілген, бірақ мемлекетте тіркелмеген. Клиникалық зерттеулер жүргізуге өтініш берген кезде клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препарат тиісті өндірістік практика стандартының, дәрілік препараттың дерекнамасының талаптарына сәйкес жүргізілгенін және тексерілгенін, сондай-ақ демеушінің уәкілетті органға берген тиісті ақпараты бар екенін куәландыру қажет.

b) дәрілік препарат тіркелген, дәрілік препарат қай жерде өндірілетініне қарамастан Мемлекетте орналасқан дистрибьюторлар жеткізіледі. Жоғарыда көрсетілген міндеттер сол күйінде қалады, бірақ ұсынылған деректердің көлемі дәрілік препараттың осы зерттеу үшін кодтау, арнайы қаптаманы немесе таңбалауды жүзеге асыру мақсатында клиникалық зерттеулер жүргізуге және кез келген кейінгі өңдеуге арналған өтінішке сәйкес келетіндігін растаумен шектелуі мүмкін. Дәрілік препаратқа дерекнама көлемі бойынша да шектеулі болуы мүмкін (қараңыз. осы қосымшаның 9-тармағы).

с) дәрілік препарат тікелей үшінші елден импортталды: оның тиісті өндіріс стандартына, кем дегенде тиісті өндірістік практика стандартына, дәрілік препарат досьесіне баламалы тиісті өндіріс стандартына сәйкес өндірілгенін және тексерілгенін, сондай-ақ клиникалық зерттеу жүргізуге өтініш берген кезде уәкілетті органға демеуші ұсынған тиісті ақпараттың бар екенін куәландыру қажет. Егер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар үшінші елден әкелінсе және мемлекет арасында қабылданған, мысалы, өзара тану туралы келісім сияқты келісімнің объектісі болып табылса, кез келген осындай келісім тиісті өндірістік практика стандартына баламалы

осы дәрілік препаратқа қатысты талаптарды қолдануды көздейді. Өзара тану туралы келісім болмаған кезде уәкілетті тұлға өндірушінің сапа жүйесі туралы ақпарат негізінде тиісті өндірістік практика стандарттарына баламалы талаптар қолданылатынын белгілеуі тиіс. Бұл ақпарат, әдетте, өндірушілердің сапа жүйелерінің аудитіне қатысу арқылы алынады. Бірінші және екінші жағдайда да уәкілетті тұлға сәйкестікті бағалауды басқа елден өндіруші ұсынған құжаттама негізінде орындай алады (осы қосымшаның 40-тармағын қараңыз).

d) салыстыру препараттарын әкелу кезінде, өнімнің әрбір сериясы тиісті өндірістік практика стандартына баламалы талаптарға сәйкес өндірілгеніне кепілдік алу мүмкін болмаған кезде, уәкілетті тұлға әрбір жүргізілген серия оның сапасын растау үшін қажетті бақылау мен сынақтардың барлық қажетті түрлерінен өткенін, сондай-ақ клиникалық зерттеулер жүргізуге өтініш берген кезде уәкілетті органға демеуші берген тиісті ақпараттың бар екенін куәландыруы тиіс.

40. Өнімнің әрбір сериясын бағалау кезінде шығаруға рұқсат берер алдында мыналарды қарастырған жөн:

серияға (серияға дерекнама) жататын жазбалар, оның ішінде сапаны бақылау жөніндегі жазбалар, өндіріс процесіндегі бақылау жөніндегі жазбалар және дәрілік препаратқа дерекнаманың Тапсырыс, зерттеу хаттамасы және рандомизация кодына сәйкестігі туралы куәландыратын шығаруға рұқсат жазбалары. Бұл жазбаларға барлық ауытқулар немесе жоспарлы түрде енгізілген өзгерістер, сондай-ақ кез келген қосымша тексерулер немесе сынақтар енгізілуі тиіс. Жазбалар толық және сапа жүйесіне сәйкес осыған уәкілеттік берілген қызметкерлермен келісілуі керек;

өндірістің шарты;

жабдықтың, процестердің және әдістемелердің валидациясы туралы деректер; соңғы қаптаманы тексеру;

импорттаудан кейін жүргізілген кез келген талдаулардың немесе сынақтардың нәтижелері, егер қажет болса;

тұрақтылық туралы есептер;

жеткізуші және сақтау және тасымалдау шарттарын тексеру туралы деректер;

өндірушінің сапа жүйесінің аудит есептері;

экспорттаушы елдің уәкілетті органдары берген, өндірушінің экспортқа клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды (салыстыру препараттарын қоса алғанда) өндіруге құқығын растайтын құжаттар;

қажет болған жағдайда тіркеу құжаттамасына қатысты нормативтік талаптар, тиісті өндіріс стандартының қолданылатын талаптары және тиісті өндіріс стандарты талаптарының орындалуын кез келген ресми растау;

уәкілетті тұлға серия сапасы үшін маңызды деп санайтын барлық басқа факторлар.

Жоғарыда келтірілген факторлардың маңыздылығы дәрілік препарат өндірілетін елге, өндіруші кәсіпорынға, дәрілік препаратты тіркеу мәртебесіне, сондай-ақ әзірлеу

кезеңіне байланысты. Демеуші серияны бағалауды орындайтын уәкілетті тұлға назарға алған барлық факторлар клиникалық зерттеулер жүргізуге өтініш берген кезде уәкілетті органға берілген ақпаратқа сәйкес келетініне кепілдік беруі тиіс (осы қосымшаның 44-тармағы).

41. Егер клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар әртүрлі уәкілетті тұлғалар жауапты болатын әртүрлі учаскелерде өндірілсе және буып-түйілсе, Тиісті өндірістік практика стандартының № 16 қосымшасының талаптарын орындау қажет.

42. Егер заңнамаға сәйкес өлшеп-оралғанді немесе таңбалауды клиникалық зерттеу жүргізуге қатысатын фармацевт немесе оның бақылауымен не басқа медицина қызметкері жүзеге асыратын болса, онда бұл қызметті бақылау уәкілетті адамның міндетіне кірмейді. Алайда, демеуші жұмыстың тиісті түрде құжатталған және тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкес орындалғанына кепілдік береді. Бұл мәселе бойынша ол уәкілетті тұлғадан ақпарат алуы керек.

Тасымалдау

43. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар шығаруға рұқсат берудің екі кезеңдік рәсімі аяқталғанға дейін демеушінің бақылауында болуы тиіс: уәкілетті тұлғаның сәйкестігін бағалау және демеушінің заңнама талаптары сақталғаннан кейін клиникалық зерттеулерде пайдалану үшін шығаруға рұқсат беруі. Екі кезең де құжатталуы керек, ал жазбалар тікелей демеушіде немесе оның атынан әрекет ететін адамда сақталуы керек. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың қозғалысын жеңілдетуге арналған сериялар сертификатының Үйлестірілген форматы осы Қосымшаға 1-толықтыруда келтірілген. Демеуші клиникалық зерттеу жүргізуге арналған өтінішке қоса берілген барлық егжей-тегжейлі ақпаратты уәкілетті тұлға қарайтынына және уәкілетті органдар бекіткен ақпаратқа жауап беретініне кепілдік беруі тиіс. Осы талапты орындау туралы тиісті келісім жасалуы керек. Практикалық тұрғыдан алғанда, осы талаптарды орындаудың ең жақсы тәсілі дәрілік препарат дерекнамасындағы өзгерістерді бақылау болып табылады, ол уәкілетті тұлға мен демеуші арасындағы Техникалық келісімге енгізілуі тиіс.

44. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды тасымалдауды демеушінің немесе оның атынан әрекет ететін тұлғаның иелігіне берілген нұсқаулықтарға сәйкес жүзеге асыру керек.

45. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды зерттеулер жүргізілетін жерге жеткізгенге дейін оған уәкілетті персонал дәрілік препараттарды декодтау жөніндегі ережені белгілеуі тиіс.

46. Өндіруші немесе импорттаушы жасаған жөнелтілген өнімнің толық тізімін сақтау керек. Алушының атауы мен мекен-жайын көрсетудің дәлдігіне ерекше назар аудару керек.

47. Зерттеу үшін дәрілік препараттарды зерттеу жүргізілетін бір жерден екінші жерге беруді тек ерекше жағдайларда ғана жүргізу керек. Мұндай беру тәртібі

стандартты операциялық рәсіммен белгіленуі тиіс. Дәрілік препарат туралы ол өндірушінің бақылауынан тыс болған кезеңдегі мәліметтердің жиынтығын, мысалы, клиникалық зерттеулердің мониторингі туралы есептердің немесе зерттеулер жүргізудің алдыңғы орнында сақтау шарттарын тіркеудің көмегімен тексеру керек. Мұндай тексеру өнімді беру мүмкіндігін бағалау кезінде ескерілуі керек. Тексеруге қатысуға уәкілетті адамды тарту қажет. Қажет болған жағдайда дәрілік препаратты өндірушіге немесе сол құқығы бар басқа өндірушіге қайта таңбалау және оны уәкілетті тұлға бағалау үшін қайтару керек. Жазбаларды сақтап, осындай берілістердің толық қадағалануын қамтамасыз ету керек.

Шағымдар

48. Дәрілік препараттың сапасы бойынша шағымның түсуіне байланысты жүргізілген кез келген тексеру нәтижелері бойынша қорытындылар өндіруші немесе импорттаушы және демеуші (егер ол бір тұлға болмаса) арасында талқылануы тиіс. Бұған уәкілетті тұлға және клиникалық зерттеуге, дәрілік препаратты әзірлеуге және зерттеу субъектілеріне шағымдардың ықтимал әсерін бағалау үшін тиісті клиникалық зерттеу жүргізуге жауапты тұлғалар қатысуы тиіс.

Кері қайтарып алу және қайтару

Кері қайтарып алу

49. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттарды кері қайтарып алу және оны құжаттық ресімдеу тәртібі демеуші мен өндіруші немесе импорттаушы арасында келісілуі тиіс (егер ол бір тұлға болмаса). Зерттеуші Мен клиникалық зерттеу мониторы шолуды орындау кезіндегі өз міндеттерін түсінуі тиіс.

50. Демеуші кез келген салыстыру препаратын немесе клиникалық зерттеуде пайдаланылатын басқа да дәрілік препараттарды жеткізушінің демеушіні жеткізілген кез келген дәрілік препаратты кері қайтарып алу қажеттігі туралы хабардар етуге арналған жүйесі бар екеніне кепілдік беруі тиіс.

Қайтару

51. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды демеуші белгілеген және бекітілген жазбаша рәсімдерде жазылған шарттарды сақтай отырып қайтару керек .

52. Клиникалық зерттеулер үшін қайтарылған дәрілік препараттар нақты белгіленуі тиіс. Оларды арнайы тағайындалған бақыланатын аймақта сақтау керек. Қайтарылған дәрілік препараттарды есепке алу бойынша жазбаларды сақтау керек.

Жою

53. Демеуші клиникалық зерттеулер үшін пайдаланылмаған және (немесе) қайтарылған дәрілік препараттарды жоюға жауапты болады. Демеушіден жазбаша рұқсат алмай клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарды жоюға жол берілмейді.

54. Әрбір зерттеу жүргізу орны және зерттеудің әрбір кезеңі үшін демеуші немесе оның атынан әрекет ететін тұлға жеткізілген, пайдаланылған және қайтарылған дәрілік препараттың мөлшерін белгілеп, баланс жасап, тексеруі тиіс. Зерттеулер жүргізудің осы орны немесе зерттеулердің осы кезеңі үшін клиникалық зерттеулер үшін пайдаланылмаған дәрілік препараттарды жоюды тексеру жүргізілгеннен және кез келген сәйкессіздіктер қанағаттанарлық түсіндірілгеннен, сондай-ақ материалдық теңгерім жасалғаннан кейін ғана жүзеге асыру керек. Дәрілік препаратты жою жөніндегі операцияларды құжаттық ресімдеуді барлық операциялар туралы есепті ұсынуға болатындай етіп жүргізу қажет. Жою туралы жазбалар демеушіде сақталуы керек.

55. Клиникалық зерттеулер үшін дәрілік препараттар жойылған жағдайда демеушіге күні көрсетілген акт немесе жойылғаны туралы басқа құжат ұсынылуы тиіс. Бұл құжаттарда пациенттердің серияларының нөмірлерін және (немесе) нөмірлерін (немесе оларды қадағалау мүмкіндігін қамтамасыз ету) және жойылған дәрілік препараттардың санын нақты көрсету керек.

Тиісті өндірістік практика
стандартының
№ 13 қосымшасына

№1 ТОЛЫҚТЫРУ
ҮЛГІЛІК НЫСАН
Серия сертификатының мазмұны
[ӨНДІРУШІ БЛАНКІ]
Серия сертификатының мазмұны

1. Не қолданылатынына байланысты клиникалық зерттеу жүргізуге арналған өтінімге сәйкес дәрілік препараттың (дәрілік препараттың) (сәйкестендіргішінің(лерінің) атауы (атаулары).

2. Eudract нөмірі(А) (клиникалық зерттеулердің жалпыеуропалық дерекқоры) және демеуші хаттамасының коды (бар болса).

3. Дозасы: клиникалық зерттеулер үшін (плацебоны қоса) әрбір дәрілік препарат үшін барлық белсенді фармацевтикалық субстанциялардың атаулары мен доза бірлігіндегі саны. Мұндай ақпаратты ұсыну тәсілі "соқыр" зерттеуді кодтауға ықпал етпеуі керек.

4. Дәрілік формасы.

5. Қаптама өлшемі (контейнердің) және тип (мысалы, флакондар, бөтелкелер, блистерлер).

6. Партия нөмірі (серия).

7. Жарамдылық мерзімінің аяқталу күні (қолдану мерзімі, қайта бақылау).

8. Өндірушінің (өндірістік алаңның) атауы, оның сертификатты беретін уәкілетті тұлға орналасқан мекенжайы.

9. 8-тармақта көрсетілген, өндірістік алаң үшін өндіруге арналған арнайы рұқсаттың (лицензияның) нөмірі.

10. Түсініктемелер (ескертпелер).

11. Уәкілетті тұлғаның пікірі бойынша елеулі болып табылатын қосымша ақпарат.

12. Сертификаттау туралы өтініш.

13. Мынадай жазба жасалады:

"Осы өтінішпен бұл серияның талаптарға сәйкес келетіндігін растаймын (дәрілік препараттарды жеткізіп салудың төменде аталған ықтимал нұсқаларына негізделе отыра, растаудың тиісті түрі көрсетіледі):

a) дәрілік препарат мемлекет аумағында өндірілген, бірақ мемлекетте тіркелмеген. Клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың осы Тиісті өндірістік практика стандарттарына сәйкес өндіріліп және дәрілік препаратқа дерекнама, сондай-ақ уәкілетті органға демеуші берген тиісті ақпараттар тексерілгендігін куәландыру керек.;

b) дәрілік препарат мемлекетте тіркелген, дәрілік препарат қай жерде өндірілетіндігіне қарамастан, мемлекетте орналасқан дистрибьютор жеткізіп салады. Жоғарыда көрсетілген міндеттер сол күйінде қалады, бірақ дәрілік препараттың клиникалық зерттеулер және осы зерттеу үшін арнайы қаптама жасауға немесе таңбалауға, кодтау мақсатында кез келген келесі өңдеу жүргізудің өтінімге сәйкестігін растайтын берілген деректер көлемі шектеулі болуы мүмкін. Дәрілік препаратқа дерекнама сондай-ақ көлемі бойынша шектеулі болуы мүмкін (Стандарттың № 13-қосымшасының 9-тармағын қараңыз);

c) дәрілік препарат тікелей үшінші мемлекеттен импортталған, оның осы Стандарттағы баламалы немесе баяндалғандардан төмен емес талаптарға сәйкес өндірілгендігін, сондай-ақ, клиникалық зерттеулер жүргізуге өтінім бергенде уәкілетті органға демеуші берген тиісті ақпараттың бар-жоғының тексерілгендігін куәландыру керек. Егер де клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар үшінші елден әкелінсе және мемлекет пен осы ел арасында қабылданған келісім нысаны болып табылса (мысалы, өзара мойындау туралы келісім), кез келген ұқсас келісім осы дәрілік препаратқа қатысты Стандартқа баламалы талаптардың қолданылуын көздейді. Өзара мойындау туралы келісім болмаған жағдайда уәкілетті тұлға өндіруші сапасының жүйесі туралы ақпараттың негізінде осы Стандартқа баламалы талаптардың қолданылатындығын анықтауы тиіс. Бұл ақпарат әдеттегідей, өндіруші сапасы жүйесінің аудитіне қатысу арқылы алынады.

Бірінші және екінші жағдайда да, уәкілетті тұлға басқа елдің өндірушісі ұсынған құжаттаманың негізінде сәйкестіктің бағалануын орындай алады".

14. Сертификатқа қол қойған уәкілетті тұлғаның тегі.

15. Қолы.

16. Қол қойған күні.

Түсініктеме

Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттар Стандартқа № 13 қосымшасының 43-тармағында сипатталған екі кезеңді рәсімдер аяқталмас бұрын клиникалық зерттеуде қолданыла алмайды. Бірінші кезеңде осы құжаттың 13-тармағына сәйкес өндірушінің немесе импорттаушының уәкілетті тұлғасы әрбір серияның сертификаттауын аяқтап, құжатпен ресімдеуі тиіс.

Уәкілетті тұлға қол қойған серия сертификатымен сүйемелденген клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттың сериясын оны қозғалтқан кезде осы құжаттың 13-тармағында көрсетілген ережелерге қатысты бұдан әрі тексерулерге ұшыратпаған жөн. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттардың еркін қозғалысын жеңілдету үшін осындай сертификаттардың мазмұны жоғарыда келтірілген үйлесуші үлгіге сәйкес болуы қажет. Бұл үлгі сондай-ақ өндіруші немесе импорттаушы орналасқан, пайдалануға арналған сериялярды сертификаттау үшін қолданылуы мүмкін

.

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 14-қосымшасы

Донорлық қаннан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды өндіруге қойылатын талаптар

Осы Талаптардың мақсаты үшін мынаны білдіретін ұғымдар қолданылады:

"қан компоненті" (blood component) - әртүрлі әдістермен дайындалуы мүмкін емдік қан құрамы (эритроцитер, лейкоциттер, тромбоциттер және плазма);

"қан" (blood) – донордан алынған және трансфузия үшін немесе әрі қарай өндіру үшін өңделген тұтас қан;

"донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттар" (medicinal products derived from human blood or human plasma) – мемлекеттік немесе мемлекеттік емес кәсіпорындарда өндірістік жолмен өндірілген қан компоненттерінің негізіндегі дәрілік препараттар;

"өңдеу" (processing) – қан компоненттерін алу кезеңдерінің кез келгені, ол қан алудан кейін, қан компонентерін алу (мысалы, қан компонентерін айыру және қатыру) алдында жүзеге асырылады. Осы Талаптарда қан алу жөніндегі мекемелерде орындалатын, фракциялау үшін пайдаланылатын плазма үшін тән болып табылатын операциялар да қосымша өңдеу деп түсіндіріледі;

"плазманың негізгі дерекнамасы – дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына кірмейтін бөлек құжат. Онда аралық фракцияларды (субфракцияларды), қосымша заттарды және плазманың бөлігі болып табылатын белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, дәрілік препараттарды немесе медициналық бұйымдарды өндіру үшін бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын тұтас донорлық плазма сипаттамасына қатысты барлық тиісті нақты ақпарат бар;

"жауапты тұлға" (Responsible Person) – қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде төмендегі айтылғандарға жауапты болатын арнайы тағайындалған тұлға:

әрбір бірліктегі, олардың тағайындалуына қарамай-ақ, қанды немесе оның компоненттерін алуды және тексеруді, сондай-ақ (трансфузияға арналған жағдайда) оларды өңдеудің, сақтаудың және босатудың заңнамаға сәйкес жүргізілуін қамтамасыз ету;

ұсыныс жасауға, рұқсат беруге, аккредитациялауға немесе лицензиялауға қатысты уәкілетті органдарға (ұйымдарға) тиісті ақпаратты жеткізу;

қан алу (тексеру) мекемелерінде заңнаманың барлық талаптарының орындалуына.

Жауапты тұлға біліктілігіне қатысты келесі шарттар қойылуы тиіс:

медицина немесе биология саласынан жоғары білімінің болуы; донордан қан және қан компоненттерін алу (тексеру) немесе оларды өңдеу, сақтау немесе тарату саласы бойынша ең кемінде 2 жыл жұмыс өтілінің болуы.

Жауапты тұлғаның осы тармақта көрсетілген міндеттері тиісті мамандығы бар және осы міндеттерді орындау үшін жұмыс өтілі бар басқа тұлғаларға берілуі мүмкін.

Қанды алу (тексеру) мекемелері уәкілетті органға жоғарыда көрсетілген 1 тармақтағы міндетті жауапты тұлғаның, сондай-ақ жоғарыда көрсетілген 3 тармақтағы басқа тұлғалардың тегін (аты, әкесінің аты) оларға жүктелген нақты міндеттер жөніндегі ақпаратпен бірге мәлімдеуі тиіс.

Егер жауапты тұлға немесе осы тармақта көрсетілген тұлғалар тұрақты немесе уақытша негізде алмасса, қан алу (тексеру) жөніндегі мекеме жаңа жауапты тұлғаның тегін (аты, әкесінің аты) және оның тағайындалған күнін уәкілетті органдарға (ұйымдарға) бірден хабарлауы тиіс;

"фракциялауға арналған плазма" (plasma for fractionation) – антикоагулянты бар контейнерге сұрыптап алынған, қанның жасушалық компоненттерін бөлгеннен кейін қалатын, немесе аферeза процедурасы кезінде антикоагулянты бар қанды үздіксіз сүзу немесе центрифугалау жәрдемімен сепарациялаудан кейін қалатын донор қанының сұйық бөлігі. Фракциялауға арналған плазма плазмадан, атап айтқанда, альбуминнен, қан ұю факторларынан және адам иммуноглобулинінен алынатын дәрілік препараттарды өндіруге арналған;

"қан препараттары" (blood products) – донор қанынан немесе плазмадан алынған дәрілік препараттар;

"үшінші елдер үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы" (third countries contract fractionation program) – үшінші елдерден алынған бастапқы шикізатты пайдаланып, донор плазмасынан дәрілік препараттарды фракциялау немесе өндіру жөніндегі кәсіпорындарда келісімшарт бойынша фракциялау жүргізу;

"уәкілетті тұлға" (Qualified Person) – бұл дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған тұлға, ол дәрілік заттардың оларды мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес келуін қадағалайды және дәрілік заттардың осы Тиісті өндірістік практика

стандарты талаптарына сәйкес өндірілуіне кепілдік береді. Уәкілетті тұлғаның міндеттері Тиісті өндірістік практика стандартының I бөлімінің 2 тарауында және Тиісті өндірістік практика стандартының № 16 Қосымшасында толық сипатталған;

"қан алу (тексеру) жөніндегі мекеме" (blood establishment): донор қанын немесе қан компоненттерін алу мен тексерудің, олардың әрі қарай арналуына қарамай-ақ, кез келген аспектісіне, сондай-ақ трансфузияға арналған жағдайда олардың өңделуіне, сақталуына және жеткізілуіне жауапты мекеме. Бұл термин ауруханаларда қан қорларына қолданылмайды, бірақ плазмаферез жүргізілетін мекемелерге қолданылады;

"фракциялау, фракциялау жөніндегі кәсіпорын" (fractionation, fractionation plant): фракциялау –кәсіпорында (фракциялау жөніндегі кәсіпорын) әртүрлі, мысалы, тұнбаға түсіру, хроматография сияқты физикалық және химиялық әдістердің жәрдемімен плазма компоненттерін бөлетін (тазалайтын) технологиялық процесс.

1. Қолданылу саласы

1.1. Осы Талаптардың Ережелері басқа елдердің аумағында фракцияланған немесе импортталған донор қанынан, не болмаса плазмадан алынатын дәрілік препараттарға қолданылады. Осы Талаптар осындай дәрілік препараттар үшін бастапқы шикізатқа да (мысалы, донор қанына) қолданылады және медициналық бұйымдарды қамтитын донор қанының немесе плазманың (мысалы альбуминнің) тұрақты фракцияларына да қолданылады.

1.2. Осы Талаптар донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды фракциялау үшін және өндіру үшін пайдаланылатын донор қанын өндіруге, сақтауға және тасымалдауға қатысты арнайы талаптарын белгілейді.

1.3. Осы Талаптар бастапқы шикізат үшінші елден импортталған жағдайлар, сондай-ақ үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламалары жағдайларындағы арнайы ережелерді белгілейді.

1.4. Осы Талаптар трансфузияға арналған қан компоненттері үшін қолданылмайды.

2. Қағидаты

2.1. Донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттар (сондай-ақ бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын олардың активті фармацевтикалық субстанциялары) Тиісті өндірістік практика стандарттарына, сондай-ақ дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына да сәйкес келуі қажет. Олар биологиялық дәрілік препараттар және бастапқы шикізат ретінде қарастырылады, оларда адам жасушалары немесе сұйықтықтары (қанды немесе плазманы қоса) сияқты биологиялық субстанциялар бар. Шикізат көздерінің табиғаты биологиялық болғандықтан, олардың өзіне тән белгілі ерекшеліктері болады (мысалы, егер бастапқы шикізат жұқпалы агенттермен, әсіресе вирустармен контаминацияланса). Сондықтан осындай дәрілік препараттардың сапасы мен қауіпсіздігі бастапқы шикізаттың және оның шығу

көздерінің бақылануына, сондай-ақ жұқпалы маркерлерді тексеруді, вирустарды жою және активтілігін жоюды қоса, әрі қарай жүргізілетін технологиялық рәсімдерге де байланысты.

2.2. Дәрілік препарат үшін бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын барлық активті фармацевтикалық субстанциялар Стандарт талаптарына жауап беруі тиіс (осы Қосымшаның 2.1 тармағын қараңыз).

Донор қанынан немесе плазмадан алынатын бастапқы шикізатты алу мен тексеруге қатысты келесі белгіленген талаптарды ұстану қажет:

алу мен тексеруді стандарттарға және спецификацияларға сәйкес келетін тиісті сапа жүйесіне сай жүргізу тиіс;

донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануына қатысты және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты қолданыстағы талаптарды орындау тиіс;

фармакопеялық талаптар басшылыққа алу тиіс.

2.3. Үшінші елден импортталатын донор қанынан немесе плазмадан алынатын дәрілік препараттарды өндіруге арналған бастапқы шикізат, егер бұл дәрілік препараттар басқа мемлекеттерде қолдану немесе таратуға арналған дәрілік препараттар болса, қанды алу (тексеру) жөніндегі мекемелердің сапа жүйесіне қатысты мемлекеттердің баламалы қолданыстағы нормаларына жауап беруі қажет. Сонымен қатар, донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануы бойынша және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты белгіленген талаптар орындалуы, сондай-ақ қанның және оның компоненттерінің қолданылып жүрген талаптарға сәйкестігі қамтамасыз етілуі тиіс.

2.4. Үшінші елдермен келісімшарт жөніндегі фракциялау бағдарламаларын орындаған кезде елдерден импортталған бастапқы шикізат мемлекеттердегі қолданыстағы талаптарға сәйкес болуы тиіс. Мемлекеттерде жүргізілетін жұмыстар Стандартқа толықтай сәйкес келуі қажет. Қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелер сапасының жүйесіне қатысты Одақтағы қолданыстағы талаптарды орындаған жөн. Сонымен қатар, донордан бастап реципиентке дейінгі қадағалануы бойынша және күрделі жағымсыз реакциялар мен күрделі жағымсыз құбылыстар жөніндегі ескертпелерге қатысты белгіленген талаптар орындалуы, сондай-ақ қанның және оның компоненттерінің қолданылып жүрген талаптарға сәйкестігі қамтамасыз етілуі тиіс.

2.5. Стандарт қанды алу мен тексеруден кейінгі барлық сатыларына (мысалы, өңдеу (бөлуді қоса), қатыру, сақтау және өндірушіге тасымалдау) таратылады. Әдеттегідей, бұл қызмет дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорынның уәкілетті тұлғасының жауапкершілігі саласында болады. Егер өңдеудің плазманы фракциялауға арналған спецификалық кезеңдері қанды алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде жүргізілсе, онда арнайы Уәкілетті тұлға тағайындалуы мүмкін, алайда оның өндірістік учаскеде болу уақытына және жауапкершілігіне қойылатын талаптар жауапты

тұлғаның өндірістік учаскеде болу уақытымен және жауапкершілігімен тепе-тең болмауы мүмкін. Осы айрықша жағдайды шешу үшін және уәкілетті тұлғаның мемлекет заңнамасымен қарастырылған міндеттемесінің тиісінше орындалуын қамтамасыз ету үшін, фракциялау жөніндегі кәсіпорынның (дәрілік препараттарды өндірушінің) қанды алу (тексеру) жөніндегі мекемемен келісімшарты болуы тиіс. Келісімшарт Стандарттың 1 бөлігінің 7 тарауында сипатталған талаптарға жауап беруі тиіс, онда сапаны қамтамасыз ету үшін тиісті міндеттемелер және нақты талаптар белгіленеді. Қанды алу (тексеру) жөніндегі мекеменің жауапты тұлғасы және фракциялау жөніндегі кәсіпорынның уәкілетті тұлғасы (дәрілік препараттарды өндіруші) аталған келісімшартты құрастыруға қатысулары қажет. Қанды алу (тексеру) жөніндегі мекеменің аталған келісімшарттың шарттарын орындайтынын растау үшін уәкілетті тұлға тиісті аудиттерді жүргізуді қамтамасыз етуі қажет.

2.6. Құжаттамаға қойылатын арнайы талаптар және плазмадан алынатын дәрілік заттар үшін бастапқы шикізатқа қатысты басқа да шаралар плазманың негізгі дерекнамасында көрсетіледі.

3. Сапаны басқару

3.1. Сапаны басқару донорлардан алудан бастан дайын өнімді жеткізуге дейінгі барлық сатыларды қамтуы тиіс. Фракциялау жөніндегі кәсіпорынға плазманы жеткізу кезеңінде, жабдықтау кезеңінің өзін де, сондай-ақ дәрілік препараттарды өндіруге арналған донор қанын немесе плазманы алумен және тексерумен байланысты барлық сатыларды қадағалауға қатысты қолданыстағы талаптарды орындаған жөн.

3.2. Дәрілік препараттарды өндіру үшін шикізат ретінде пайдаланылатын қанды немесе плазманы алуды қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде жүргізген жөн, ал тексеруді белгіленген талаптарға жауап беретін, уәкілетті орган берген тиісті рұқсаты бар сапа жүйесін қолданатын зертханаларда жүргізу керек. Өндірушіде үшінші елдерге арналған келісімшарттар бойынша фракциялау бағдарламасы бар болғанда, ол уәкілетті органды бұл жөнінде хабардар етуге міндетті.

3.3. Плазманы үшінші елден импорттаған жағдайда оны бекітілген жеткізіп салушылар ғана (мысалы, сыртқы қоймаларды қоса, қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелер) жеткізіп салуы тиіс. Бұл жеткізіп салушылар фракциялау/өндіру жөніндегі кәсіпорындармен белгіленген бастапқы шикізаттың ерекшеліктерінде көрсетілуі, және уәкілетті органмен (мысалы, инспекция жасағаннан кейін), сондай-ақ кәсіпорынның фракциялау жөніндегі уәкілетті тұлғасымен бекітілуі тиіс. Осы Талаптардың 6.8 тармағында плазмаға (фракциялауға арналған плазмалар) бастапқы шикізат ретінде баға беру және пайдалануға берілген рұқсаттар сипатталған.

3.4. Фракциялау жөніндегі кәсіпорын (дайын дәрілік препараттарды өндіруші) жазбаша рәсімдерге сай, олардың аудиттерін қоса, жеткізіп салушылардың біліктілігін өткізіп отыруы тиіс. Қауіптерді бағалауға негізделген әрекеттерді ескеріп, жеткізіп салушылардың қайта біліктілігін ұдайы өткізіп отырған жөн.

3.5. Фракциялау жөніндегі кәсіпорын (дайын дәрілік препараттарды өндіруші) жеткізіп салушылар болып табылатын қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелермен жазбаша келісімшарттар жасауы тиіс.

Әрбір осындай келісімшартта кем дегенде келесідей мәліметтер көрсетілуі тиіс:

міндеттемелерін және жауапкершілігін белгілеу;

сапа жүйесіне және құжаттамаға қойылатын талаптар;

донорларды іріктеу және сынақ жүргізу өлшемшарттары;

қанды қан компоненттеріне және плазмаға бөлуге қойылатын талаптар; плазманы қатыру;

плазманы сақтау және тасымалдау;

қан тапсырудан (алудан) кейін қадағалау және мәлімдеу (соның ішінде жағымсыз құбылыстар жөнінде).

Фракциялау жөніндегі кәсіпорында (дәрілік препараттарды өндірушіде) қан алу (тексеру) жөніндегі мекеме жеткізіп салған шикізат бірліктерінің барлық сынақтарының нәтижелері қолданыста болуы қажет. Қосымша мердігермен жасалған кез келген саты жазбаша келісіммен көзделуі тиіс.

3.6. Өнімнің сапасына және қауіпсіздігіне немесе қадағалануына ықпалын тигізуі мүмкін барлық өзгерулерді жоспарлау, бағалау және құжатпен рәсімдеу үшін өзгерулерді бақылаудың тиісті жүйесі белгіленуі қажет. Ұсынылатын өзгерулердің әлеуеттік ықпалын бағалау қажет. Әсіресе вирустарды жою және белсенділігін жою сатыларында қосымша сынақтарды немесе валидацияны жүргізу қажеттілігін бағалау қажет.

3.7. Инфекция жұқтыратын агенттермен және жаңа жұқпа жұқтыратын агенттермен байланысты қауіптерді барынша азайту үшін, қауіпсіздігіне қатысты шаралардың тиісті жүйесі енгізілуі тиіс. Мұндай жүйе қауіпті бағалауда мыналарды қамтуы тиіс:

плазманы өңдер алдында, күмән тудыратын дозаларды алып тастау үшін, өндірістік қорды ұстау уақытын (ішкі карантин уақыты) анықтау (бұдан бұрын донорлардан алынған дозалардың жоғары қаупі бар дозалар анықталмас бұрын заңнамамен белгіленген кезең ішінде алынған дозалар өңдеуден алып тасталуы тиіс (мысалы, тестінің оң нәтиже беруіне байланысты);

вирустар санының төмендеуімен байланысты барлық аспектілерді және/немесе инфекция жұқтыратын агенттерге немесе олардың аналогтарына жүргізілген сынақтарды есепке алу;

вирустар санын төмендету мүмкіндігін анықтау, бастапқы шикізат сериясының шамасын және өндіріс процесінің бұрыннан бар басқа да аспектілерін анықтау.

4. Қан алғаннан кейінгі қадағалануы және іс-шаралар

4.1. Қолда донордан бастап, қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде алынған дозаға дейін, және әрі қарай, дәрілік препарат сериясына дейін, сондай-ақ кері бағытта қадағалауға мүмкіндік беретін жүйе болуы қажет.

4.2. Өнімнің қадағалануына жауапкершілік белгіленуі қажет (қандай да болсын кезеңнің болмауына жол берілмейді):

донордан және қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелерде алынған дозадан бастап, фракциялау жөніндегі мекемеге дейін (бұл қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелердегі жауапты тұлғаның міндеті болып табылады);

фракциялау жөніндегі мекемеден бастап дәрілік препаратты өндірушіге және дәрілік препаратты немесе медициналық бұйымдарды өндіруші болып табылатын-табылмайтынына қарамастан, қандай да болсын мердігерлік қызметкерге дейін (бұл уәкілетті тұлғаның міндеті болып табылады).

4.3. Толық қадағалануы үшін қажетті деректерді, егер заңнамамен басқаша белгіленбесе, кем дегенде 30 жыл сақтау қажет.

4.4. Осы Талаптардың 3.5 тармағында көрсетілген қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелер (соның ішінде тексеретін зертханалар) мен фракциялау жөніндегі мекеме (өндіруші) арасындағы келісімшарттар қан алудан кейінгі шаралары және қадағалануы плазма алудан бастап дайын өнімді шығаруға рұқсат беруге жауапты барлық өндірушілерге дейінгі барлық желіні қамтығанына кепілдік беруі тиіс.

4.5. Қан алу (тексеру) жөніндегі мекемелер фракциялау жөніндегі мекемені (өндірушіні) өнімнің сапасына немесе қауіпсіздігіне ықпалын тигізуі мүмкін қандай да болсын жағдай жөнінде, сондай-ақ донорды қабылдаудан немесе плазманы шығаруға рұқсат беруден кейін алынған маңызды басқа ақпарат, мысалы кері ақпарат (қан алудан кейін алынған ақпарат) туралы хабардар етуі тиіс.

4.6. Егер қан алу (тексеру) жөніндегі мекемеге уәкілетті органның жүргізген инспециясының нәтижесі арнайы рұқсаттың (лицензияның, сертификаттың) күшін жойған жағдайда, осы Талаптардың 4.5 тармағында көрсетілгендей мәлімдеме жасауы қажет.

4.7. Стандартты операциялық рәсімдерде қан алудан кейін алынған ақпараттарды басқару сипатталуы қажет, мұндайда лицензиялық талаптар және уәкілетті органдарды хабардар ету рәсімдері есепке алынуы тиіс.

5. Үй-жайлар және құрал-жабдық

5.1. Микробтық контаминацияны немесе өзге материалдың плазма сериясына еніп кетуін барынша азайту мақсатында, плазма бірліктерін ерітуді және біріктіруді осы Талаптардың № 1 Қосымшасында белгіленген тазалықтың кем дегенде D сыныбының талаптарына сәйкес келетін аймақтарда жүргізген жөн.

Бетке киілетін бетперде пен қолғапты қоса, арнайы киімдерді пайдалану керек. Технологиялық процесс барысындағы ашық (буылмаған) өнімдермен жүргізілетін басқа операцияларды Тиісті өндірістік практика стандартының № 1 Қосымшасында тиісті талаптарды қанағаттандыратындай жағдайларда жүзеге асырған жөн.

5.2. Тиісті өндірістік практика стандартының № 1 Қосымшасының талаптарына сәйкес, әсіресе плазмасы бар контейнерлерді ашу кезінде, сондай-ақ еріту және

біріктіру кезінде өндірістік ортаға ұдайы мониторинг жүргізген жөн. Қолдануға жарамдылық өлшемшарттары белгіленуі тиіс.

5.3. Донор плазмасынан алынатын дәрілік препараттарды өндіргенде вирустарды жою немесе белсенділігін жоюдың тиісті әдістері пайдаланылуы және өңделген өнімнің әлі өңделмеген өніммен контаминациясына жол бермеудің тиісті шаралары қабылдануы тиіс. Вирустардың белсенділігін жоюдан кейін жүргізілетін технологиялық процестің сатылары үшін арнайы арналған бөлек бөлмелерді және құрал-жабдықты пайдаланған жөн.

5.4. Ағымдағы өндірістің валидациялық сынақтары кезінде пайдаланылатын вирустармен контаминациялану қаупін төмендету үшін, вирустар мөлшерін төмендету әдістерінің валидациясына өндірістік техникалық заттарды пайдаланып жүргізбеген жөн. Аталған жағдайда валидацияны тиісті нормативтік құқықтық актілерге сәйкес жүргізу керек.

Өндіріс Бастапқы материалдар

6.1. Бастапқы материалдар тиісті фармакопеялық құжаттардың талаптарына сәйкес келуі, сондай-ақ тиісті тіркеу дерекнамасында, соның ішінде плазма дерекнамасында болатын жағдайларды қанағаттандыруы тиіс. Бұл талаптар қан алу (тексеру) жөніндегі мекеме мен фракциялау жөніндегі кәсіпорын (өндіруші) арасында жазбаша келісіммен берілуі тиіс (осы Қосымшаның 3.5. тармағын қараңыз). Оларды сапа жүйесінің жәрдемімен бақылаған жөн.

6.2. Үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін бастапқы материалдар осы Қосымшаның 2.4 тармағында көрсетілген нұсқаулардың талаптарына сәйкес келуі тиіс.

6.3. Алу типіне байланысты (мысалы, тұтас қанды алу немесе автоматты аферез) өңдеудің әртүрлі сатылары қажет болуы мүмкін. Өңдеудің барлық сатылары (мысалы, центрифугалау және (немесе) бөлу, сынамаларды сұрыптау, таңбалау, қатыру) жазбаша нұсқауларда белгіленуі тиіс.

6.4. Әсіресе таңбалау кезінде бірліктер мен үлгілердің қандай да болсын шатасуына, сондай-ақ, (мысалы, түтік сегменттерін кескенде (контейнерлерді тығындағанда) қандай да болсын контаминацияға жол бермеген жөн.

6.5. Қатыру плазмада құбылмалы, (мысалы, ұю факторлары болып табылатын) протеиндердің бөлініп шығуының аумалы сатылары болып табылады. Сондықтан қатыруды қан алуды алғаннан кейін мүмкіндігінше тезірек валидациялық әдіс арқылы жүзеге асыру керек. Мұндайда тиісті фармакопеялық құжаттарға сәйкес талаптарды ұстану қажет.

6.6. Қанды немесе плазманы фракциялау (өндіруші) жөніндегі кәсіпорында сақтау және оны тасымалдау шарттары белгіленуі және анықтау мен жабдықтаудың барлық кезеңдерінде құжатпен рәсімделуі тиіс. Белгіленген температурадан ауытқулар туралы фракциялау жөніндегі кәсіпорынды (өндірушінің) хабардар еткен жөн. Сапасы

бағаланудан өткен құрал-жабдықты және валидациядан өткен рәсімдерді пайдалану қажет.

Бастапқы шикізат ретінде пайдаланылатын фракциялауға арналған плазманы бағалауға (шығаруға) рұқсат беру

6.7. Фракциялау үшін (карантиннен) плазманы шығаруға рұқсат беру дайын өнімді өндіру үшін қажетті сапаны қамтамасыз ететін рәсімдер және жүйелер арқылы жүзеге асырылуы мүмкін. Плазма фракциялау жөніндегі кәсіпорынға (өндірушіге) фракциялауға арналған плазманың сәйкестігі жөніндегі жауапты тұлғаның тиісті жазбаша келісімшарттарда белгіленген талаптарға және ерекшеліктерге сәйкес келетіндігі, сондай-ақ барлық сатылардың Тиісті өндірістік практика стандартына сәйкес жүргізілгенін құжатпен растағаннан кейін ғана жеткізілуі мүмкін.

6.8. Фракциялау жөніндегі кәсіпорынға түскен фракциялауға арналған плазмасы бар контейнерлерді пайдалануға уәкілетті тұлға рұқсат беруі тиіс. Уәкілетті тұлға плазманың фармакопеялық құжаттардың барлық талаптарына сәйкес келетіндігін және тиісті тіркеу дерекнамасының, соның ішінде плазманың негізгі дерекнамасының шарттарын қанағаттандыратынын, ал үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін плазманы пайдаланған жағдайда осы Қосымшаның 2.4 тармағында көрсетілген барлық талаптарды қанағаттандыратынын растауы тиіс.

Фракциялауға арналған плазманы өңдеу

6.9. Фракциялау үдерісі сатыларының өнімге және өндірушіге байланысты айырмашылықтары бар. Әдеттегідей, олар фракциялау (тазалаудың) әртүрлі операцияларын қамтиды, ал олардың кейбіреулері ықтимал контаминацияны жоюға және (немесе) белсенділігін жоюға мүмкіндік беруі мүмкін.

6.10. Біріктіру, біріктірілген плазмадан үлгілерді сұрыптау, фракциялау (тазалау) және вирустардың белсенділігін жою (жою) процестеріне қойылатын талаптарды белгілеген және оларды қатаң ұстанған жөн.

6.11. Вирустың белсенділігін жою үдерісінде пайдаланылатын әдістерді валидацияланған рәсімдерді қатаң сақтай отырып қолданған жөн. Бұл әдістер вирустың белсенділігін жою рәсімдерін валидациялаған кезде пайдаланылған әдістерге сәйкес келуі тиіс. Вирустың белсенділігін жоюдың сәтсіз рәсімдерінің мұқият тексерілуін орындаған жөн. Валидацияланған технологиялық процесті орындау вирустардың мөлшерін азайту рәсімдерінде аса маңызды болып табылады, өйткені ауытқулар дайын өнімнің қауіпсіздігі үшін қауіп төндіруі мүмкін. Осы қауіптерді есепке алатын рәсімдер қолданыста болуы тиіс.

6.12. Қандай да болсын қайталап өңдеуді немесе артығымен өңдеуді сапа үшін қауіптерді басқару жөніндегі шараларды жүргізгеннен кейін ғана және технологиялық процестердің белгілі бір сатыларында ғана жүргізуге болады, бұл тиісті препараттың тіркеу дерекнамасында көрсетілген.

6.13. Дәрілік препараттарды немесе вирустардың белсенділігін жою (жою) рәсімдерінен өткен және әлі мұндай рәсімдерден өтпеген аралық өнімдерді (бөлу) айыру болуы тиіс.

6.14. Қауіптерді басқарудың жүргізілген процесінің нәтижелеріне байланысты (эпидемиологиялық деректердің ықтимал айырмашылықтарын ескеріп), егер 1 кәсіпорында плазманы (шығу тегі әртүрлі аралық өнімді) өңдеген жағдайда, дәл бөлудің қажетті рәсімдерін және белгіленген валидацияланған тазарту рәсімдерінің болуын қоса, өндірістік циклдерді қағидат бойынша өндіруге рұқсат етілуі мүмкін. Осындай шаралар үшін талаптар тиісті нормативтік құқықтық актілерге негізделуі тиіс. Қауіптерді басқару процесі үшінші елдермен келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламалары жағдайында арнайы құрал-жабдықты пайдалану қажеттілігін анықтайды.

6.15. Тұрақтылығы жөніндегі деректер негізінде сақтауға арналған аралық өнімдер үшін сақтау мерзімін белгілеген жөн.

6.16. Жабдықтау желілерінің барлық кезеңдерінде аралық өнімдерді және дайын дәрілік препараттарды сақтау және тасымалдауға талаптар белгіленуі және құжатпен рәсімделуі тиіс. Сапасы бағалаудан өткен құрал-жабдықтарды және валидациядан өткен рәсімдерді пайдаланған жөн.

7. Сапаны бақылау

7.1. Вирустарға немесе басқа да жұқпа жұқтыратын агенттерге жүргізілетін сынақтарға қойылатын талаптарды жұқпа жұқтыратын агенттер жөніндегі жаңа білімдерді және сынақтардың валидациялық әдістерінің болуын ескеріп белгілеген жөн .

7.2. Плазманың алғашқы біркелкі пулын (мысалы, криопреципитатты плазма пулынан айырғаннан кейін) тиісті фармакопеялық талаптар бойынша тиісті сезімталдығы және ерекшелігі бар валидациялық әдістерді пайдаланып бақылаған жөн.

Аралық дайын өнімді шығаруға рұқсат беру

8.1. Бақылау нәтижесінде вирус-маркер (антиденелерге) қатысты жағымсыз деп мойындалған плазма пулдарынан өндірілген, сондай-ақ фармакопеялық талаптарға (вирустардың мөлшерін шектейтін шектеулер шеңберіндегі мәндерді қоса) және бекітілген ерекшеліктерге (мысалы, плазманың негізгі дерекнамасына) сәйкес келетін сериялларды ғана шығаруға рұқсат етіледі.

8.2. Кәсіпорын ішінде әрі қарай өңдеу үшін немесе басқа кәсіпорынға жеткізу үшін аралық өнімдері шығаруға рұқсат беруді, сондай-ақ дайын дәрілік препараттарды шығаруға рұқсат беруді уәкілетті тұлға, бекітілген тіркеу дерекнамасының талаптарын сақтай отырып, жүзеге асыруы тиіс.

8.3. Уәкілетті тұлға үшінші ел үшін келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы үшін пайдаланылатын аралық немесе дайын өнімдерді шығаруға рұқсат

беруді тапсырыс берушімен келісілген нормативтер негізінде, сондай-ақ Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкес жүзеге асыруы тиіс.

9. Плазма пулдарының үлгілерін сақтау

9.1. Плазманың бір пулы бірнеше серияларды және (немесе) дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылуы мүмкін. Плазманың әрбір тексерілетін үлгілерін, сондай-ақ тиісті жазбаларды плазманың осы пулынан алынған барлық дәрілік препараттардың ішінен сақтау мерзімі өте үлкен сақтау мерзімі аяқталғаннан кейін кемінде 1 жыл сақтаған жөн.

10. Қалдықтарды жою

10.1. Қалдықтарды, бір реттік және ауытқыған (мысалы, контаминацияланған бірліктер, жұқпа жұқтырған донорлардан алынған бірліктер, сондай-ақ қандар, плазмалар, аралық өнімдер немесе жарамдылық мерзімі өтіп кеткен дайын дәрілік препараттар) материалдарды қауіпсіз сақтаудың және жоюдың жазбаша рәсімдері болған жөн, олар құжатпен ресімделуі тиіс.

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 15 қосымшасы

Біліктілік және валидацияға қойылатын Талаптар

Қағидаты

1. Осы Қосымшада дәрілік препараттарды өндіруге қолданылатын біліктілік және валидация қағидаттары сипатталған.

Берілген талаптарға қатер шегіндегі процестер (жабдықтар) параметрлерінің сәйкестігін дәлелдеу мақсатында дәрілік затты өндірушілер дәрілік заттар өндірісіне пайдаланылатын процестер мен жабдықтар валидациясын жүргізуі тиіс. Валидация, сондай-ақ өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін үй-жайлардың, жабдықтар мен процестердің айтарлықтай өзгерісінде жүргізілуі мүмкін.

Валидация жөніндегі жұмыстардың құрамы мен көлемін анықтау үшін қауіптерді бағалауға негізделген тәсілді пайдалану керек. Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкес өндірушілер олар жүргізген нақты операцияның қатер шегіндегі аспектілерін бақылауды растау үшін валидация бойынша қандай жұмыс қажеттігін анықтауы тиіс. Өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін үй-жайға, жабдыққа және процестерге енгізілетін айтарлықтай өзгерістер валидациядан өтулері тиіс.

Валидацияны жүргізу саласын және көлемін анықтау үшін қауіптерді бағалауға негізделген тәсілдер пайдаланылады.

Валидацияны жоспарлау

2. Валидация бойынша барлық жұмысты жоспарлаған жөн. Валидация бағдарламасының негізгі элементтерін валидацияның негізгі жоспарында немесе баламалы құжаттарында нақты анықтап, құжатпен ресімдеу қажет.

3. Валидацияның негізгі жоспары қысқа, нақты және айқын нысанда құрылған жалпылама құжат болуы тиіс.

4. Валидацияның негізгі жоспары кемінде келесі ақпаратты қамтуы қажет:

a) валидацияны жүргізу мақсаты;

b) валидация жөніндегі қызметті ұйымдастыру сызбасы;

c) валидацияға жатқызылатын барлық үй-жайлар, жүйелер, жабдықтар мен процестердің тізбесі;

d) құжаттама нысаны: хаттамалар мен есептер үшін пайдаланылуы тиіс нысан;

e) жұмыстың орындалуын жоспарлау және кестесі; f) өлшемдерді бақылау;

g) қолда бар құжаттарға сілтемелер.

5. Ірі жобаларды орындаған жағдайда қажет кезде валидацияның жеке негізгі жоспары құрылады.

Құжаттама

6. Біліктілік пен валидацияның қандай жағдайда жүргізілетінін көрсете отырып жазбаша хаттаманы әзірлеген жөн. Осындай хаттама тексеріліп, бекітілуі қажет. Хаттамада қатер шегіндегі сатылар мен тиімділік өлшемшарттары көрсетіледі.

7. Ауытқуларды жоюға қажетті ұснылатын өзгерістерді қоса, кез келген байқалған ауытқулар мен қорытындыларға қатысты пікірлерді қамтитын, алынған нәтижелерді жиынтықтайтын біліктілік және (немесе) валидация хаттамасына айқаспалы сілтемелері бар есеп дайындалуы тиіс. Хаттамада келтірілген жоспарға енгізілген өзгерістерді тиісті дәйектемесімен құжатпен ресімдеген жөн.

8. Біліктілік сәтті аяқталғаннан кейін біліктілік пен валидацияның келесі сатысына көшу үшін ресми жазбаша рұқсаттаманы ресімдеген жөн.

Біліктілік

Жобаның біліктілігі

9. Жаңа үй-жайларға, жүйелер немесе жабдықтарға валидация жүргізудің бірінші элементі жобаның біліктілігі болып табылады.

10. Жобаның Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына сәйкестігін құжатпен ресімдеу және көрсету керек.

Монтаждау біліктілігі

11. Монтаждау біліктілігін жаңа немесе модификацияланған үй-жайлар, жүйелер мен жабдықтар үшін жүргізген жөн.

12. Монтаждау біліктілігі сондай-ақ келесі элементтерді қамтуы тиіс:

a) қолданыстағы техникалық сызбалар мен ерекшеліктерге сәйкестікке жабдықтар, құбырлар, қосымша жүйелер мен құралдарды монтаждауды тексеру;

b) пайдалану және жұмыс бойынша жеткізуші нұсқаулығының толықтығы мен салыстырылуын, сондай-ақ техникалық қызмет көрсетуге қойылатын талаптарды бағалау;

c) калибрлеуге қойылатын талаптарды бағалау;

d) құрылымдарда пайдаланылған материалдарды тексеру.

Қызмет істеу біліктілігі

13. Қызмет істеу біліктілігі монтаждау біліктілігінен кейін орындалуы тиіс.

14. Қызмет істеу біліктілігі сондай-ақ келесі элементтерді қамтуы тиіс:

a) процестер, жүйелер мен жабдықтар туралы білімге қарай сынақтар;

b) жоғарғы және төменгі жол берілетін шектерге тең жұмыс параметрлері кезінде, яғни "өте нашар жағдай" жағдайында жабдықтың қызмет етуінің сынақтары.

15. Қызмет істеу біліктілігін сәтті аяқтау калибрлеу, пайдалану және тазалау, операторларды оқыту, сондай-ақ профилактикалық техникалық қызмет көрсету талаптарын белгілеу бойынша нұсқаулықтарды ақырғы ресімдеуге ықпал етуі тиіс. Бұл Үй-жайлар, жүйелер және жабдыққа ресми қабылдау жүргізуге мүмкіндік береді.

Пайдалану біліктілігі

16. Пайдалану біліктілігі монтаждау біліктілігі және қызмет істеу біліктілігі сәтті аяқталғаннан кейін орындалады.

17. Пайдалану біліктілігі сондай-ақ келесі элементтерді қамтуы тиіс:

a) процесс, сондай-ақ техникалық құралдар, жүйелер немесе жабдықтар туралы білім негізінде жасалған ұқсас қасиеттері бар таңдап алынған алмастырғыштарды немесе модельдеуші препаратты, өндірісте қолданылатын нақты бастапқы шикізаттар мен материалдарды пайдалану арқылы жүргізілетін сынақтар;

b) жоғарғы және төменгі жол берілетін шектерге тең жұмыс параметрлері кезіндегі сынақтар.

18. Пайдалану біліктілігі жеке жұмыс сатысы болып табылады, кейбір жағдайларда мақсаттылығын қамтамасыз ете отыра, оны қызмет ету біліктілігімен бірге жүргізуге рұқсат беріледі.

Белгіленген (пайдаланылған) техникалық құралдар, үй-жайлар мен жабдықтар біліктілігі

19. Берілген талаптарға жұмысқа арналған қатер шегіндегі параметрлердің сәйкестігін растайтын және негіздейтін деректер болуы тиіс. Бұдан бөлек, калибрлеу, тазалау, профилактикалық техникалық қызмет көрсету және пайдалану, операторларды оқыту және есептерді жүргізу бойынша нұсқаулықтар жазбаша құжаттар нысанында қабылдануы қажет.

Процесс валидациясы

Жалпы талаптар

20. Осы қосымшамен көзделген талаптар мен қағидаттар дәрілік түрлердің өндірісіне қолданылады. Олар жаңа процестердің бастапқы валидациясына, өзгертілген процестердің кейінгі валидациясына жіне екінші қайтара валидацияға қолданылады.

21. Процесс валидациясы, әдетте, дәрілік препараттың іске асырылуы және сатылуы басталғанға дейін аяқталуы тиіс (даму болашағы валидациясы). Мұндай валидация мүмкін болмаған ерекше жағдайларда ағымдағы өндіріс (қатар жүретін валидация)

кезінде процестер валидациясын жүргізу қажет. Біршама уақыт бойы жүргізілген процестер де валидациялауға жатады (ретроспективтік валидация).

22. Пайдаланылатын үй-жайлар, жүйелер мен жабдықтар мамандандырып, ал сынақтардың талдамалық әдістемелері валидациялануы қажет. Валидация жүргізуге қатысатын қызметкер тиісінше оқытылуы тиіс.

23. Берілген талаптарға сәйкес олардың жұмыстарын растау мақсатында Үй-жайлар , жүйелер, жабдықтар мен процестерді мерзімдік бағалауды жүргізу керек.

Перспективалық валидация

24. Перспективалық валидация төмендегі элементтерді қамтуы (бірақ олармен шектелмеуі) қажет:

a) процестің қысқаша сипаттамасы;

b) зерттеуге жатқызылатын процестің қатер шегіндегі сатыларының тізбесі;

c) олардың калибрленуі туралы мәліметтерді көрсете отырып, пайдаланылатын Үй-жайлар/ жабдықтар тізбесі (өлшеу, бақылау, тіркеу жабдығын қоса);

d) шығарған кездегі дайын ерекшелігі; e) қажет болғанда талдамалық әдістемелер тізбесі;

f) өндіріс процесіндегі ұсынылатын бақылау нүктелері және тиімділік өлшемшарттары;

g) қажет болғанда тиімділік өлшемшарттарымен және талдамалық әдістемелер валидациясымен жүргізілуі тиіс қосымша сынақтар;

h) сынамаларды іріктеп алу жоспары;

i) тіркеу әдістері және нәтижелерді бағалау;

j) қызметтері мен міндеттері;

k) жұмыстарды орындаудың болжамды кестесі.

25. Белгіленген процестің көмегімен (спецификацияларға сәйкес келетін компоненттерді пайдалана отырып) әдеттегі жағдайда дайын өнімнің бірқатар сериясын өндіруге болады. Теориялық тұрғыдан орындалған өндірістік циклдер және жасалған бақылаулар саны өзгергіштік және үрдістің әдеттегі дәрежесін белгілеу, сондай-ақ бағалау үшін деректердің қажетті мөлшерін алу үшін мүмкіндік беруге жеткілікті болуы қажет. Процесті валидациялау үшін 3 бірізді серияларды (циклді) орындау жеткілікті деп саналады, онда параметрлер берілген шектерде болады.

26. Валидация кезінде серия өлшемі өнімді өнеркәсіптік шығарған кездегі серия өлшеміне сәйкес келуі қажет.

27. Егер валидация кезінде өндірілген серияларды сату немесе жеткізу жоспарланса, онда оларды өндіру шарты валидацияны жүргізудің қанағаттанарлық нәтижесін қоса, тіркеу дерекнамасына және Тиісті өндірістік практика стандартының талаптарына толық сәйкес келуі тиіс.

Қосарласқан валидация

28. Ерекше жағдайларда валидация бағдарламасы аяқталғанға дейін сериялық өндірісті бастауға болады.

29. Қатар жүретін валидацияны жүргізу туралы шешім негізделуі тиіс, құжатпен ресімделеді және оны осыған құқығы бар тұлғалар бекітеді.

30. Қатар жүретін валидация үшін құжаттамаға қойылатын талаптар перспективалық валидация үшін белгіленген талаптар сияқты болып табылады.

Ретроспективтік валидация

31. Ретроспективтік валидация тек іріктеліп алынған процестер үшін жүргізілуі мүмкін. Егер өнімнің құрамына, технологиялық процеске немесе жабдыққа жуықта өзгерістер енгізілген болса, оны жүргізуге жол берілмейді.

32. Жақсылап өңделген процестердің ретроспективтік валидациясы алдыңғы деректерге енгізделеді. Бұл ретте арнайы хаттама мен есеп құру және қорытынды мен ұсынымдар беру арқылы алдыңғы пайдалану деректеріне шолу жүргізу қажет етіледі.

33. Мұндай валидацияға арналған дерек көздері мыналарды қамтуы (бірақ онымен шектелмеуі) керек: өндіріс және өнім сериясының қаптамасы жөніндегі жазбалар, өндірістің бақылау карталары, техникалық қызмет көрсету бойынша журналдар, қызметкерлердегі өзгеріс туралы деректер, процесс мүмкіндігін зерттеу, дайын өнім туралы деректер, соның ішінде үрдіс картасы, сондай-ақ сақтау барысындағы оның тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

34. Ретроспективтік валидация жүргізуге арналған өнім сериясы қарастырылған кезең ішінде өндірілген барлық сериялар үшін, соның ішінде ерекшеліктерге сәйкес келмейтін барлық сериялар үшін ұсынылатын таңдау болуы қажет. Өнім серияларының мөлшері процестің тұрақтылығын дәлелдеу үшін жеткілікті болуы тиіс. Процестің ретроспективтік валидациясын жүргізген кезде қажетті мөлшерді немесе қажетті деректер түрін алу үшін мұрағаттық үлгілердің қосымша сынақтары қажет болуы мүмкін.

35. Ретроспективтік валидациясын жүргізген кезде процестің тұрақтылығын бағалау үшін өндірілген сериялар ға бірізділікпен 10-30-дан деректерге талдау жасау керек, алайда тиісті дәйек болған кезде зерттелетін сериялар саны азаяды.

Тазалау валидациясы

36. Тазалау валидациясын тазалау рәсімінің тиімділігін дәлелдеу үшін жүргізу керек . Өнімнің, жуғыш заттардың, сондай-ақ микробтық контаминацияның тасымалданатын қалдықтары үшін таңдап алынған шектерді дәйектеу қолданылатын материалдардың қасиеттеріне негізделуі тиіс. Бұл шектік мәндер нақты қолжетімді және тексеруге болады.

37. Қалдықтарды немесе контаминанттарды анықтау үшін валидацияланған талдамалық әдістемелер пайдалану қажет. Әрбір талдамалық әдістеме үшін анықтау шегі қалдықтардың немесе контаминанттардың белгіленген жол берілетін деңгейін табу үшін жеткілікті болуы тиіс.

38. Өніммен жанасатын жабдықтардың беткейлерін тазалау рәсімдерінің ғана валидациясын жүргізу қажет. Сонымен қатар, өніммен жанаспайтын жабдық бөлшектерінің валидациясын бағалау қажет етіледі. Процестің аяқталуы мен тазалау арасында, сондай-ақ тазалау мен келесі процестің басталуы арасында уақыт аралығының ұзақтығына валидация жүргізген жөн. Тазалау жүргізу арасында уақыт аралықтары мен тазалау әдістерін алдын ала анықтау керек.

39. Өте ұқсас өнімдер және процестермен байланысқан тазалау шараларына қатысты ұқсас өнімдер мен процестердің ұсынылатын қатарын таңдауға жол беріледі. Мұндай жағдайларда "өте нашар жағдай" тәсілін пайдалану арқылы 1 валидациялық зерттеу жүргізуге болады, онда барлық қатер шегіндегі факторлар ескерілген.

40. Тазалау шарасын валидациялау үшін бірізді 3 тазалау циклін сәтті жүргізу жеткілікті.

41. "Таза болғанша сынақтан өткізу" әдісі тазалау шарасын валидациялауды алмастырмайды.

42. Егер жойылатын заттар уытты немесе қауіпті болса, онда олардың орнына осындай заттардың физико-химиялық қасиеттерін модельдейтін өнімдерді пайдалануға болады.

Өзгерістерді бақылау

43. Егер бастапқы шикізаттың, өнім компоненттерінің, технологиялық жабдықтың, өндірістік орта (немесе учаске) параметрлерін, өндіру тәсілін немесе бақылау әдісін өзгерту қажет болса немесе өнімнің сапасына немесе процестің жаңғыртылуына әсер ететін кез келген басқа өзгерістер болжанса, қабылдануы тиіс әрекеттердің сипаттамасын қамтитын, шараның жазбаша құжаттар нысанындағы қабылданған шаралар болуы тиіс. Өзгерістерді бақылау рәсімдері өзгертілген процестің бекітілген спецификацияларға сәйкес келетін қажетті сападағы өнімді алуға мүмкіндік беретінін дәлелдеуге арналған деректердің қажетті санын алуды қамтамасыз етуі тиіс. Өнімнің сапасына немесе процестің жаңғыртылуына әсер етуі мүмкін барлық өзгерістер ресми жарияланып, құжатпен ресімделуі және бекітілуі тиіс. Өзгерістердің үй-жайларда, жүйелерде және жабдықтарда өнімге ықтималды әсер етуін бағалау қажет, соның ішінде қауіптерге талдау жүргізу қажет. Екінші қайтара біліктілік және екінші қайтара валидациялау көлемі мен қажеттілігі анықтаған жөн.

Қайталама валидациялау

45. Олардың берілген талаптарға сәйкестігін дәлелдеу үшін тазалау шараларын қоса үй-жайлар, жүйелер, жабдықтарға кезеңдік бағалау жүргізу керек. Егер елеулі өзгерістер болмаса, онда екінші қайтара валидациялаудың орнына үй-жайлар, жүйелер, жабдықтар және процестердің белгіленген талаптарға сай келетінін куәландыратын есеп құру керек.

Анықтамалар

Осы қосымшада пайдаланылған ұғымдар мыналарды білдіреді:

"тәуекелдерді талдау" (risk analysis) - жабдықтың, жүйелердің немесе процестің жұмыс істеуі кезінде критикалық параметрлерді бағалау және сипаттау әдісі;

"тазалау валидациясы" (cleaning validation) – бекітілген тазалау рәсімі, дәрілік заттарды өндіру үшін қажетті жабдықтың тазалығын қамтамасыз ететін құжатпен ресімделген растау;

"процесс валидациясы" (process validation) –тиімді, ұдайы өндірілетін және алдын ала белгіленген спецификациялар мен сапа көрсеткіштеріне сәйкес келетін дәрілік препараттың өндірісіне әкелетінінбелгіленген параметрлер шеңберінде орындалатын процессті құжатпен ресімделген растау;

"монтаждаудың біліктілігі" (installation qualification, IQ) – үй-жайларды, жүйелер мен жабдықтарды (орнатылған немесе түрлендірілген) бекітілген жобаға, өндірушінің ұсынымдарына және (немесе) пайдаланушының талаптарына сәйкес монтаждауды орындалғанын құжатпен ресімделген растау;

"жобаның біліктілігі" (design qualification, DQ) – ұсынылған өндірістік үй-жайлардың, жабдықтардың немесе жүйелердің жобасы мақсаты бойынша қолдануға жарамды болып табылатындығын құжатпен ресімделген растау;

"жұмыс істеу біліктілігі" (operationalqualification, OQ)- үй-жайлардың, жүйелер мен жабдықтардың (орнатылған немесе модификацияланған) барлық көзделген жұмыс режимдерінде қойылатын талаптарға сәйкес жұмыс істейтіндігін құжатпен ресімделген растау;

"пайдалану біліктілігі" (performancequalification, PQ) – Үй-жайлар, жүйелер мен жабдықтар бірлесіп пайдалану кезінде процестің бекітілген талаптары мен сипаттамаларына сәйкес, тиімді және жаңғыртылатын көрсеткіштермен жұмыс істейтіндігін құжатпен ресімделген растау;

"өзгерістерді бақылау" (changecontrol) – құжат түрінде ресімделген тәртіп, оған сәйкес әр түрлі мамандықтардың білікті өкілдері ұсынылған немесе іс жүзінде енгізілген өзгерістерді қарастырады, олар үй-жайлардың, жабдықтардың, жүйелердің немесе процестердің валидацияланған жағдайына әсер етуі мүмкін, оның мақсаты жүйені валидацияланған күйде ұстауды қамтамасыз етуі және құжатпен куәландыруы тиіс іс-шаралардың қажеттілігін анықтау болып табылады;

"модельдеу препараты" (simulatedproduct) – өзінің физикалық және мүмкіндігінше химиялық сипаттамалары бойынша (мысалы, тұтқырлығы, бөлшектердің мөлшері, pH және т.б.) валидация жүргізілетін өнімге жақын материал. Көптеген жағдайларда бұл сипаттамалар бірқатар препараттарға ие болуы мүмкін-плацебо (белсенді ингредиенті жоқ өнім);

"ең нашар жағдай" (worstcase) – стандартты операциялық процедуралармен анықталған, процестің жұмыс параметрлерінің жоғарғы және төменгі шекті мәндеріне және олармен байланысты факторларға қатысты шарттар немесе шарттар жиынтығы, олар идеалды жағдайлармен салыстырғанда процесте іркілістің немесе өнімнің

ақауының пайда болу ықтималдығын тудырады. Мұндай жағдайлар міндетті түрде процестің бұзылуына немесе өнім ақауының пайда болуына әкелмейді;

"перспективалық валидация" (prospectivevalidation) - сатуға арналған Өнімді сериялық өндіру басталғанға дейін орындалатын валидация;

"қайталама валидация" (re-validation) – өзгерістерді бақылау рәсіміне сәйкес енгізілген үдерістегі (жабдықтардағы) өзгерістер үдерістің сипаттамасы мен өнім сапасын нашарлатпайтынына кепілдік беру үшін үдерістің валидациясын қайталау;

"ретроспективті валидация" (retrospectivevalidation) – өнім серияларын өндіру және бақылау туралы жиналған деректерге негізделген сатылатын өнім өндірісінің сериялық процесінің валидациясы;

"жүйе" (system) – жалпы мақсаты бар жабдықтар кешені;

"ілеспе валидация" (concurrentvalidation) – сатуға арналған өнімнің ағымдағы (сериялық) өндірісі кезінде орындалатын валидация.

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 16-қосымшасы

Өнім сериясының сәйкестігін уәкілетті тұлғаның оны шығару мақсатында растау Талаптары

Қолдану саласы

1.1. Осы құжатпен уәкілетті тұлға орындайтын сәйкестікті растау тәртібі және дәрілік препараттардың экспорты үшін тіркелген немесе өндірілген сериялары шығаруға қойылатын талаптар белгіленеді.

1.2. Осы құжатта сондай-ақ өнім сериясын өндіру немесе талдау жүргізу әртүрлі орындарда немесе әртүрлі өндірушілер орындайтын бірнеше кезеңге бөлінген, сондай-ақ аралық немесе өлшеп-оралмаған өнім сериясын дайын өнімнің 2 және одан да көп сериясына бөлген жағдайлар қаралады. Осы құжат актілердің басқа ережелері қолданылатын клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға да қолданылуы мүмкін.

1.3. осы құжат заңнама тұрғысынан қабылдануы мүмкін барлық мүмкін шараларды сипаттамайды. Осы құжатта сондай-ақ кейбір қан препараттары мен иммунобиологиялық дәрілік препараттар үшін ерекшелігі болуы мүмкін уәкілетті орган беретін сериялары шығаруға рұқсаттар қаралмайды.

1.4. Өнім сериясын шығаруға қойылатын негізгі талаптар тіркеу деректері келтіріледі. Осы құжаттың ережелері осы негізгі талаптарға қайшы келмейтін салада қолданылады.

2. Қағидаты

2.1. Уәкілетті тұлға дайын өнімнің әрбір сериясының оны ішкі нарыққа немесе экспортқа шығарғанға дейін белгіленген талаптарға сәйкестігін растауы тиіс.

2.2. Өнім сериясын шығару рәсімін реттеудің мақсаттары:

серияның өндіріске арналған лицензияның, тіркеу деректері мен стандарттың немесе көрсетілген стандартқа баламалы деп танылған басқа елдің тиісті өндірісінің ұқсас стандартының талаптарына, сондай-ақ оны шығарар алдында кез келген басқа да тиісті заңнамалық талаптарға сәйкес жасалғанына және тексерілгеніне кепілдік;

ақауды зерттеу немесе серияны қайтарып алу қажет болған кезде оны шығаруға рұқсат берген уәкілетті тұлғаның және тиісті жазбалардың оңай сәйкестендірілуі мүмкін екендігіне кепілдік.

3. Кіріспе

3.1. Дәрілік препараттар сериясын өндіру, оның ішінде сапаны бақылау әртүрлі өндірістік алаңдарда және әртүрлі өндірушілерде орындалуы мүмкін сатыларға бөлінеді. Әр кезең тиісті тіркеу деректері, стандарт, актілер талаптарына сәйкес орындалуы керек. Мұны дайын өнім сериясының оны шығарар алдында белгіленген талаптарға сәйкестігін растау рәсімін жүзеге асыратын уәкілетті тұлға басшылыққа алуы тиіс.

3.2. Өнеркәсіптік өндіріс жағдайында, әдетте, бір уәкілетті тұлғаның өндірістің әрбір кезеңін мұқият зерделеуге мүмкіндігі жоқ. Дайын өнім сериясының сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлға жекелеген мәселелер бойынша басқа уәкілетті тұлғалардың қорытындыларына сүйенуі мүмкін.

мұндай жағдайларда уәкілетті адам мұндай сенімнің негізділігіне жеке тәжірибесіне сүйене отырып немесе өзі танитын сапа жүйесі шеңберінде басқа уәкілетті тұлғалардың растауы негізінде алдын ала көз жеткізуге тиіс.

3.3. Үшінші елде өндірістің жекелеген кезеңдерін орындау кезінде өндірістің сәйкестігіне және сапаны бақылауды жүргізуге ұқсас талаптар осы елдегі өндірістің қатысушысына да қойылады. Бұл жағдайда дәрілік препараттарды өндіру де тіркеу деректерінің талаптарына сәйкес жүзеге асырылуы тиіс. Өндірушінің өз елінің заңына сәйкес өз қызметін жүзеге асыруға лицензиясы болуы және тиісті өндіріс стандартының талаптарын орындауы тиіс.

3.4. Осы құжатта пайдаланылатын кейбір терминдерге осы құжаттың "терминдер мен анықтамалар" бөлімінде келтірілген нақты мәндер берілген.

4. Жалпы талаптар

4.1. Дайын өнімнің бір сериясын шығарудың, әкелудің, бақылаудың және сақтаудың әртүрлі сатылары (кезеңдері) оны шығару алдында әртүрлі өндірістік алаңдарда жүзеге асырылуы мүмкін. Барлық осы өндірістік алаңдарда өндіріске арналған бір немесе бөлек лицензиялар болуы және осы серияның шығарылғанға дейін белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын кемінде бір уәкілетті тұлғаның бақылауымен қызметті жүзеге асыруы тиіс. Алайда, іске қосылған учаскелердің санына қарамастан, өнімнің нақты сериясын тиісінше өндіру дайын өнімнің осы сериясының шығару алдында белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлғаның жалпы қадағалауында болуға тиіс.

4.2. Өнімнің әртүрлі серияларын өндіру және сату шарттарын өзара тану туралы келісімі бар әртүрлі елдерде өндіруге немесе импорттауға және сатуға шығаруға болады. Бұл ретте тіркеу куәлігін ұстаушының, сондай-ақ өнім сериясын шығаруға құқығы бар әрбір өндірістік алаңның өз иелігінде өнімнің нақты сериясы шығарылған алаңның мекен-жайы және оның сапасының белгіленген талаптарға сәйкестігін растауға жауапты уәкілетті тұлға туралы ақпарат нақты көрсетілуі тиіс.

4.3. Дайын өнім сериясының шығаруға рұқсат беру алдында белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлға өз шешімін өндірісте пайдаланылатын барлық Үй-жайлар мен процестерді жеке білуіне, өндіріске қатысқан персоналдың тәжірибесіне және оның шеңберінде өндіріс жүзеге асырылатын қолданылатын сапа жүйесіне негіздеуі мүмкін. Ол сондай-ақ өндірістің аралық сатыларының уәкілетті тұлға қабылдаған сапа жүйесіне сәйкестігі туралы бір немесе одан да көп уәкілетті тұлғалардың қорытындысына сүйенуі мүмкін.

Басқа уәкілетті тұлғалар беретін мұндай растау құжатпен ресімделуге тиіс және сәйкестікті растау мәнін анық айқындауға тиіс. Осы міндетті орындау үшін жүргізілетін жүйелі іс-шаралар жазбаша шартта көрсетілуі тиіс.

4.4. Жоғарыда көрсетілген шарт уәкілетті тұлға басқа уәкілетті тұлғаның қорытындысына сүйенген жағдайларда талап етіледі. Бұл келісім Стандарттың 7-тарауының ережелеріне сәйкес келуі керек. Дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлға көрсетілген шартта айқындалған іс-шаралардың орындалуына кепілдік беруі тиіс. Мұндай шарттың нысаны Тараптардың өзара қатынастарына сәйкес келуі тиіс. Мысалы, бұл кәсіпорын шеңберіндегі стандартты операциялық процедура немесе әртүрлі кәсіпорындар арасындағы ресми келісім, тіпті егер олар сол компаниялар тобына кірсе де.

4.5. Көрсетілген шарт өлшеп-оралмаған немесе аралық өнімді жеткізуші тарапынан өнім алушыны(ларды) спецификация шеңберінен шығатын барлық ауытқулар, нәтижелер, осы стандарттың талаптарына сәйкессіздіктер, тексерулер, наразылықтар немесе дайын өнім сериясының барлық белгіленген талаптарға сәйкестігін растауға жауапты уәкілетті тұлға назарға алуы тиіс басқа да оқиғалар туралы хабардар ету міндеттемесін қамтуы тиіс.

4.6. Егер сәйкестікті растауды құжаттамалық ресімдеу және өнім сериясын шығаруға рұқсат беру үшін компьютерлендірілген жүйе пайдаланылса, осы Стандарттың 11-қосымшасында келтірілген талаптардың орындалуына ерекше назар аудару қажет.

4.7. Уәкілетті тұлға берген дайын өнім сериясының сәйкестігін растау болған кезде осындай рәсімнің нәтижелерін өзара тану туралы келісімі бар елдерде бұл рәсімді қайталау талап етілмейді.

4.8. Сәйкестікті растау және серияларды шығару жөніндегі нақты іс-шараларға қарамастан, серияның ақауы салдарынан тұтынушылар үшін қауіп төндіруі мүмкін барлық өнімді тез анықтау және кері қайтарып алу рәсімі болуы тиіс.

5. Сынақ жүргізу және өнім сериясын шығару

5.1. Өндіріс бір лицензияланған өндірістік алаңда орналасқан.

Егер өндіріс пен бақылаудың барлық кезеңдері бір өндірістік алаңда жүзеге асырылса, жекелеген тексерулерді орындау басқа адамдарға берілуі мүмкін. Дайын өнім сериясының сәйкестігін растайтын осы өндірістік алаңның уәкілетті тұлғасы, әдетте, ол үшін дербес жауапты болады

белгіленген сапа жүйесі шеңберінде. Алайда, ол учаскеде осы кезеңдер үшін жауапты басқа уәкілетті тұлғалар берген аралық сатыларға қатысты Растауды да назарға алуы мүмкін.

5.2. Өндірістің әртүрлі кезеңдері әртүрлі жерлерде жүзеге асырылады.

Егер өнім сериясын өндірудің әртүрлі сатылары бір ұйым шегінде әртүрлі өндірістік алаңдарда жүзеге асырылса (оларға өндіріске арналған бір лицензия қолданылатынына немесе таратылмайтынына қарамастан), онда уәкілетті адам өндірістің әрбір сатысына жауап беруге тиіс. Дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін растауды өндірушінің уәкілетті тұлғасы орындауы тиіс, ол не өндірістің барлық сатылары үшін дербес жауапты болады, не осы сатылар үшін жауапты уәкілетті тұлғалар жасаған алдыңғы сатылар туралы қорытындыларды назарға алады.

5.3. Өндірістің кейбір аралық кезеңдерін келісімшарт бойынша басқа ұйым жүзеге асырады.

Өндірістің және сапаны бақылаудың бір немесе одан да көп аралық сатыларын өндіріске лицензия ұстаушы келісім-шарт бойынша басқа ұйымда орындауы мүмкін. Тапсырыс берушінің уәкілетті тұлғасы Орындаушының уәкілетті тұлғасының тиісті кезең туралы қорытындысын назарға ала алады, бірақ ол бұл жұмыс жазбаша шарттың талаптарына сәйкес орындалатынына кепілдік үшін жауапты болады. Дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін растауды өнім сериясын шығаруға жауапты өндірушінің уәкілетті тұлғасы орындауы тиіс.

5.4. Өлшеп-оралмаған өнім сериясынан әр түрлі өндірістік алаңдарда дайын өнімнің бірнеше сериялары шығарылады, олар бір тіркеу куәлігі негізінде нарыққа шығарылады.

5.4.1. Өлшеп-оралмаған өнім сериясын шығаратын дәрілік заттарды өндіруге арналған лицензияны ұстаушының уәкілетті тұлғасы оларды шығару алдында дайын өнімнің барлық серияларының сәйкестігін растай алады. Бұл жағдайда уәкілетті тұлға өндірістің барлық сатылары үшін дербес жауапкершілікті өзіне алады не дайын өнім серияларын шығару орнынан уәкілетті тұлғалардан алынған өнім серияларының сапасы туралы қорытындыларды назарға алады.

5.4.2. Сондай-ақ дайын өнімнің әрбір сериясының сәйкестігін дайын өнімнің сериясын шығару алдындағы соңғы өндірістік операцияны орындаған өндірушінің уәкілетті тұлғасы оны шығарған сәтке дейін растауға жол беріледі. Бұл жағдайда ол өндірістің барлық сатылары үшін жеке жауапкершілікті өзіне алады не өлшеп-оралмаған өнімнің сериясын шығару орнынан уәкілетті тұлғадан алынған серияның сапасы туралы қорытындыны назарға алады.

5.4.3. Әр түрлі өндірістік алаңдарда дайын өнім өндіруді ұйымдастырудың барлық жағдайларында бір тіркеу куәлігі шеңберінде бір тұлға (әдетте, өлшеп-оралмаған өнім сериясын өндірушінің уәкілетті тұлғасы) анықталуы тиіс, ол өлшеп-оралмаған өнімнің бір сериясынан алынған дайын өнімнің барлық серияларын шығаруға толық жауапты болады. Бұл адам дайын өнімнің кез-келген сериясының сапасына байланысты кез-келген проблемалар туралы білуі керек және өлшеп-оралмаған өнім сериясына қатысты проблеманың болуына байланысты қабылданатын барлық қажетті шараларды үйлестіруді жүзеге асыруы керек.

Өлшеп-оралмаған және дайын өнімнің серияларының нөмірлері сәйкес келмеуі керек, бірақ аудит кезінде бақылауды қамтамасыз ету үшін осы сериялардың нөмірлері арасындағы байланысты құжаттау қажет.

5.5. Өлшеп-оралмаған өнім сериясынан әр түрлі өндірістік алаңдарда әртүрлі орындарда дайын өнімнің бірнеше сериялары шығарылады, олар әртүрлі тіркеу куәліктері негізінде шығарылады. Бұл, мысалы, трансұлттық компания дәрілік препаратқа ұлттық тіркеу куәліктерін иеленсе немесе қайта өндірілген дәрілік препараттарды өндіруші өлшеп-оралмаған дәрілік препаратты сатып алса және өзінің тіркеу куәлігі бойынша дайын дәрілік препаратты шығарса болады.

5.5.1. Дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын дайын өнімді өндірушінің уәкілетті тұлғасы не өндірістің барлық сатылары үшін дербес жауапкершілікті өзіне ала алады не өлшеп-оралмаған өнімді өндірушінің уәкілетті тұлғасынан алынған қорытындыға негізделуі мүмкін.

5.5.2. Өлшеп-оралмаған өнімнің бастапқы сериясы көзі болуы мүмкін дайын өнімнің кез келген сериясының сапасына байланысты кез келген проблема өлшеп-оралмаған өнімнің осы сериясының сапасын растауға жауапты уәкілетті тұлғаға хабарлануы тиіс. Бұдан кейін көрсетілген уәкілетті тұлға өлшеп-оралмаған өнімнің осы сериясынан өндірілген дайын өнімнің барлық сериясына қатысты барлық қажетті іс-қимылдарды қабылдауы тиіс. Бұл жағдайда іс-қимыл тәртібі жазбаша келісімде белгіленуі тиіс.

5.6. Дайын өнім сериясын дәрілік заттарды өндіруге арналған лицензияны ұстаушы өзінің тіркеу куәлігіне сәйкес сатып алады және сатады. Бұл, мысалы, қайта өндірілген дәрілік препаратты жеткізетін кәсіпорын басқа кәсіпорын өндіретін дәрілік препаратқа

тіркеу куәлігінің иесі болған кезде болады. Бұл жағдайда бірінші кәсіпорын сәйкестігін өндіруші әлі растамаған дайын өнімді сатып алады және оны өндіруге арналған өзінің лицензиясы мен жеке тіркеу куәлігі негізінде шығарады.

Бұл жағдайда өнімді сатып алатын және оның сәйкестігін растайтын құжаттық нәтижелері жоқ кәсіпорынның уәкілетті тұлғасы белгіленген сәйкестікті растауы керек

дайын өнімнің осы сериясының оны шығарар алдындағы талаптары. Бұл ретте сатып алушы кәсіпорынның уәкілетті тұлғасы өндірістің барлық сатылары үшін жауапкершілікті өзіне алады немесе өнім беруші кәсіпорынның уәкілетті тұлғасының өнім сериясының сапасы туралы қорытындыға негізделеді.

5.7. Дәрілік препараттардың сапасын бақылау зертханасы және дәрілік препараттарды өндіруші әртүрлі ұйымдар болып табылады.

Дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлға осындай зертхана жүргізген зертханалық сынақтар үшін жауапкершілікті өзіне алуы немесе басқа уәкілетті тұлға берген сынақтарға қатысты Растауды ескеруі мүмкін. Мұндай растау болмаған жағдайда уәкілетті тұлға осы зертхананың жұмысын және онда осы дайын өнім сапасының сәйкестігін растау үшін қолданылатын әдістемелерді білуі тиіс.

6. Уәкілетті тұлғаның міндеттері

6.1. Дайын өнім сериясының оны шығарғанға дейін сәйкестігін растауды жүзеге асыру алдында уәкілетті тұлға, кем дегенде, мынадай талаптардың орындалуына кепілдік беруі тиіс:

a) дайын өнімнің сериясы және оны өндіру процесі тіркеу деректерінің ережелеріне сәйкес келеді;

b) дайын өнім сериясы стандарт талаптарына сәйкес, ал үшінші елдерден импортталатын өнімдер сериясы үшін – тиісті өндіріс стандартына сәйкес, ең болмағанда стандарт талаптарына баламалы;

c) өндірістің негізгі процестері мен бақылау әдістері валидацияланған; өнімнің сериясына (сериясына дерекнама) жататын жазбаларда өндірістің нақты шарттары ескерілген;

d) технологиялық үдерістегі немесе сапаны бақылаудағы кез келген ауытқуларды немесе жоспарланған өзгерістерді белгілі бір жүйеге сәйкес жауапты тұлғалар бекіткен. Тіркеу дерекнамасына немесе өндіріске арналған лицензияға өзгерістер енгізуді талап ететін кез келген өзгерістер туралы тиісті уәкілетті орган хабардар болды және оның осындай өзгеріс енгізуге рұқсаты алынды;

e) барлық қажетті тексерулер мен сынақтар жүргізілді (оның ішінде технологиялық процестегі ауытқуларға немесе жоспарлы өзгерістерге байланысты жүргізілген сынамаларды қосымша іріктеу, инспекциялау, тексерулер мен сынақтар);

f) өндірістік процесс және сапаны бақылау жөніндегі құжаттаманы уәкілетті персонал жасаған және бекіткен;

g) Барлық аудиттер сапаны қамтамасыз ету жүйесінің талаптарына сәйкес жүргізілді;

h) уәкілетті тұлғаның пікірі бойынша өнімнің осы сериясының сапасы үшін елеулі болып табылатын барлық факторлар назарға алынды.

Уәкілетті тұлғаның заңнамаға немесе лауазымдық нұсқаулықтарға сәйкес қосымша міндеттері болуы мүмкін.

6.2. Осы құжаттың 4.3-тармағына сәйкес өндірістің аралық сатысының сәйкестігін растайтын уәкілетті тұлғаның осы сатыға қатысты жоғарыда көрсетілген міндеттері бар (егер уәкілетті тұлғалар арасындағы шартта басқасы көрсетілмесе).

6.3. Уәкілетті тұлға өзінің біліктілігін ғылыми-техникалық прогрестің жетістіктері тұрғысынан қазіргі заманғы деңгейде ұстап тұруға және белгіленген талаптарға сәйкестігін уәкілетті тұлға растайтын өнімге қатысы бар сапаны басқару жүйесіндегі өзгерістерді ескеруге тиіс.

6.4. Уәкілетті тұлғаны өзі жеткілікті білмейтін өнім сериясының сәйкестігін растауға тартқан кезде (мысалы, өнімнің жаңа түрін игерген кезде немесе басқа кәсіпорынға ауысқан кезде) уәкілетті тұлға осы міндеттерді орындау үшін қажетті тиісті білім мен тәжірибе алуға тиіс.

7. Терминдер мен анықтамалар

Осы құжаттағы белгілі бір сөздер мен сөз тіркестері төменде көрсетілген белгілі бір мағынада қолданылады. Сондай-ақ, Стандарттың "терминдер мен анықтамалар" жалпы бөліміне жүгіну керек.

"импортер" (importer) - егер заңнамада көзделген болса, үшінші елдерден дәрілік препараттарды импорттауға лицензия ұстаушы;

"дайын өнім сериясының сәйкестігін бағалау" (certification of the finished product batch) – серияны шығарғанға дейін дайын өнім сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігін құжаттық ресімдеу;

"растау" (confirmation) - процесс немесе сынақтар осы стандарттың талаптарына және мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес орындалғанына қол қойылған, дайын өнім сериясының шығарылғанға дейін сәйкестігін бағалауға жауапты уәкілетті тұлғамен жазбаша нысанда келісілген куәлік;

"дайын өнім сериясы" (finished product batch) – осы құжат контексінде шығаруға дайын түпкілікті қаптамадағы өнім сериясын білдіреді;

"өлшеп-оралмаған өнім сериясы" (bulk production batch) – дәрілік препаратты тіркеу кезінде белгіленген мөлшері бар, не түпкілікті қаптамаға өлшеп-оралғанге дайын, не жеке қаптамаларда орналасқан және түпкілікті қаптамаларды жинақтау үшін дайын өнім сериясы. Өлшеп-оралмаған өнім сериясында, мысалы, сұйық өлшеп-оралмаған өнім, қатты дәрілік формалар (таблеткалар немесе капсулалар) немесе толтырылған ампулалар болуы мүмкін;

"өзара тану туралы келісім" (Mutual Recognition Agreement, MRA) – әкелінетін дәрілік заттар өндірілетін (жеткізілетін) елмен инспекцияларды өзара тану туралы келісім;

"уәкілетті тұлға" (Qualified Person) – дәрілік заттардың мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкестігін растауды жүзеге асыратын және дәрілік заттардың тиісті практика стандартының талаптарына сәйкес өндірілуіне кепілдік беретін дәрілік заттарды өндіруші тағайындаған тұлға. Уәкілетті тұлғаның міндеттері Тиісті практика стандартының і бөлігінің 2-тарауында егжей-тегжейлі сипатталған.

Тиісті өндірістік практика
сандартының № 17-қосымшасы

Параметрлері бойынша шығаруға қойылатын талаптар

1. Қағидаты

1.1. Осы құжатта пайдаланылатын "параметрлер бойынша шығарылым" термині Еуропалық сапа ұйымы ұсынған анықтамаға негізделген және өндірістік процесс кезінде алынған ақпарат негізінде, сондай-ақ параметрлер бойынша шығаруға қатысты тиісті өндірістік практика стандартының белгілі бір талаптарына сәйкестігі негізінде өнімнің талап етілетін сапаға ие екендігіне кепілдік беретін өнім шығару жүйесін білдіреді.

1.2. Параметрлер бойынша шығару оларға тиісті қосымшаларды және төменде жазылған талаптарды қоса алғанда, стандарттың негізгі талаптарын қанағаттандыруы тиіс.

2. Параметрлер бойынша шығару

2.1. Өндіріс процесінде жан-жақты тексерулер мен параметрлерді бақылау кешенін жүргізу дайын өнімді сынауға қарағанда дайын өнімнің спецификацияға сәйкестігіне жоғары кепілдік бере алады.

2.2. Параметрлер бойынша шығаруға дайын өнімді әдеттегі сынаудың орнына кейбір арнайы параметрлерге қатысты рұқсат етілуі мүмкін. Параметрлер бойынша шығаруға рұқсат беруге, одан бас тартуға немесе параметрлер бойынша шығаруға рұқсатты жоюға стандарттың сақталуын бақылауға жауапты фармацевтикалық инспекторатпен бірге өнімді бағалауға жауапты тұлғалар тиіс.

3. Стерильді өнімге арналған параметрлер бойынша шығару

3.1. Осы бөлім стерильділікке сынақ жүргізбестен дайын өнім параметрлері бойынша шығаруға қойылатын талаптарды белгілейді. Стерильділікке сынақ жүргізбеу стерильдеу процесін валидациялау кезінде алдын ала белгіленген шарттарға қол жеткізілгені сәтті расталған жағдайда ғана заңды болып табылады.

3.2. Стерильділік сынағы әдістің статистикалық шектеулеріне байланысты стерильділікті қамтамасыз ету жүйесіндегі елеулі бұзушылықтарды ғана анықтауға мүмкіндік береді.

3.3. Егер серияны стерильдеу процесінің дұрыстығын дәлелдейтін деректер жоспарланған және валидацияланған стерильдеу процесі өнімнің стерильділігін қамтамасыз ететініне жеткілікті кепілдік берген жағдайда ғана параметрлер бойынша шығаруға жол беріледі.

3.4. Қазіргі уақытта параметрлер бойынша алғашқы қаптамада мәрелік стерильдеуге жататын дәрілік препараттар үшін ғана шығаруға жол беріледі.

3.5. Параметрлер бойынша шығару үшін фармакопеялық талаптарға сәйкес буды, сіңір тәсілін және иондаушы сәулеленуді пайдалануды көздейтін стерильдеу әдістері қолданылады.

3.6. Параметрлер бойынша шығару мүлдем жаңа дәрілік препараттарды өндіру кезінде қолданылмайды, өйткені белгілі бір уақыт кезеңі ішінде стерильділікке сынақтардың қанағаттанарлық нәтижелері қолайлылық өлшемдерінің бір бөлігі болып табылады. Жекелеген жағдайларда басқа препараттар үшін қолда бар стерильділікке арналған осы сынақтарды стерильдікті қамтамасыз ету тұрғысынан аздаған өзгеріс енгізілген жаңа препарат үшін жеткілікті деп санауға болады.

3.7. Стерильденбеген өнімді шығару жағдайларын бағалауға бағытталған стерильділікті қамтамасыз ету жүйесінің қауіптеріне талдау жүргізу керек.

3.8. Дәрілік препараттарды өндірушінің алдыңғы жұмыс тәжірибесі оның өндірісінің стандарт талаптарына сәйкестігін көрсетуі тиіс.

3.9. Өндірістің стандарт талаптарына сәйкестігін бағалау кезінде өнімнің стерильділігі бұзылуының анықталған жағдайларын, сондай-ақ осы немесе ұқсас тәсілмен стерильденетін дәрілік препараттар тұрғысынан осы дәрілік препараттың стерильділігіне сынау нәтижелерін ескеру қажет.

3.10. Өндіріс және стерильдеу учаскесінде, әдетте, стерильділікті қамтамасыз ету бойынша жұмыс тәжірибесі бар білікті инженер және білікті микробиолог болуы тиіс.

3.11. Әзірлеу және бастапқы тексеру барлық тиісті шарттар орындалған кезде бірдей сапалы өнім шығарылатынына кепілдік беруі керек.

3.12. Өзгерістерді бақылау жүйесі оларды стерильдікті қамтамасыз ететін персоналдың қарастыруын көздеуі тиіс.

3.13. Стерильдеу алдында дәрілік препараттың микробтық контаминациясын бақылау жүйесін ұйымдастыру керек.

3.14. Стерильдеудан өткен және өтпеген өнімді араластыру мүмкіндігі болмауы тиіс , бұл өнімді физикалық бөлу жолымен немесе валидациядан өткен электрондық жүйелерді пайдаланумен қамтамасыз етіледі.

3.15. Стерильдеу жөніндегі жазбаларды кемінде 2 тәуелсіз бақылау жүйесін пайдалана отырып, спецификация талаптарына сәйкестігін тексеру керек. Мұндай бақылауды 2 қызметкер немесе қызметкер және валидациядан өткен компьютерлік жүйе жүргізе алады.

3.16. Өнімнің әрбір сериясын шығарар алдында мыналарды қосымша растау керек:

қолданылатын стерилизаторға техникалық қызмет көрсету бойынша барлық жоспарлы жұмыстар және ағымдағы тексерулер орындалды;

барлық жөндеу жұмыстары мен модификациялар зарарсыздандыру процесіне жауапты инженермен және микробиологпен келісілген;

пайдаланылатын аспаптар калибрлеуден (тексеруден) өтті; стерилизатор қазіргі уақытта стерильдеу үшін валидацияланған

осы типтегі жүктеулер.

3.17. Егер параметрлер бойынша өнім сериясын шығаруға рұқсат берілсе, онда өнім сериясын шығару немесе қабылдамау туралы шешімдер параметрлер бойынша шығару бөлігінде бекітілген ерекшеліктер талаптарына негізделуі тиіс. Бұл талаптар орындалмаған жағдайда, стерильділікке сынақ сәтті жүргізілген жағдайда да, параметрлер бойынша өнім шығаруға жол берілмейді.

Терминдер мен анықтамалар

Осы Талаптардың мақсаттары үшін мыналарды білдіретін негізгі ұғымдар пайдаланылады:

"параметрлер бойынша шығару" (parametric release) – өнімнің өндірістік процесс кезінде алынған ақпарат негізінде, сондай-ақ параметрлер бойынша шығаруға жататын осы Стандарттың белгілі бір талаптарына сәйкестігі негізінде талап етілетін сапаға ие екендігіне кепілдік беретін өнім шығару жүйесі;

"стерильділікті қамтамасыз ету жүйесі" (sterility assurance system) – өнімнің стерильділігін қамтамасыз ету жөніндегі шаралар кешені. Соңғы стерильдеуға жататын дәрі-дәрмектер үшін бұл шаралар кешені мыналарды қамтиды:

a) дәрілік препаратты әзірлеу;

b) бастапқы шикізат пен технологиялық қосалқы құралдардың (мысалы, газдар мен майлау материалдары) микробиологиялық сипаттамаларын білу және мүмкіндігінше бақылау),

c) микроорганизмдердің өнімге түсуін және олардың көбеюін болдырмау үшін технологиялық процесс барысында контаминацияға бақылау жүргізу. Бұған әдетте өніммен жанасатын беттерді тазарту және санитарлық өңдеу, таза бөлмелерде жұмыс істеу арқылы ауадан ластанудың алдын алу, уақытты шектеумен және тиісті жағдайларда сүзу кезеңдерін қолдану арқылы технологиялық процесті жүргізу арқылы қол жеткізіледі;

d) стерильденген және стерильденбеген өнімнің өндірістік ағындарының араласуын болдырмау;

e) өнім сапасына үнемі қол жеткізу;

f) зарарсыздандыру процесі;

g) тұтастай алғанда сапа жүйесі, оның ішінде стерильділікті қамтамасыз ету жүйесі (өзгерістерді бақылау, персоналды оқыту, жазбаша нұсқаулықтардың болуы, өнімді шығару кезіндегі бақылау, жоспарлы профилактикалық техникалық қызмет көрсету,

жұмыстағы іркілістерді талдау, персоналдың кінәсінен қателерді болдырмау, валидация , калибрлеу (тексеру) және т.б.).

Тиісті өндірістік практика
стандартының № 19-қосымшасы

Бақылау және архивтік үлгілерге қойылатын талаптар

Қолдану саласы

1.1. Осы құжат бастапқы шикізаттың, өлшеп-оралған материалдарының немесе дайын өнімнің бақылау үлгілерін және дайын өнімнің мұрағаттық үлгілерін іріктеуге және сақтауға қойылатын талаптарды белгілейді.

1.2. Клиникалық зерттеулерге арналған дәрілік препараттарға қойылатын арнайы талаптар Тиісті өндірістік практика стандартының № 13 қосымшасында келтірілген.

1.3. Осы құжатта сонымен қатар қатар импортталатын (жеткізілетін) дәрілік препараттар үшін мұрағаттық үлгілерді іріктеуге қатысты нұсқаулар бар.

2. Қағидаты

2.1. Үлгілер аналитикалық зерттеулер үшін үлгінің болуын қамтамасыз ету және толық дайын өнімнің үлгісінің болуын қамтамасыз ету үшін сақталады. Сақтау мақсатын ескере отырып, үлгілерді 2 санатқа бөлуге болады:

бақылау үлгісі (reference sample) – мұндай қажеттілік туындаған жағдайда серияның жарамдылық мерзімі ішінде талдау жүргізу үшін сақталатын бастапқы шикізат, қаптама материалы немесе дайын өнім сериясынан іріктелген үлгі. Егер үлгілердің тұрақтылығы бұған жол берсе, сыни аралық сатыларда (мысалы, одан кейін талдамалық зерттеулер жүргізу және шығаруға рұқсат беру көзделетін) іріктелген үлгілерді және өндірушінің бақылау аймағынан тысқары жеткізілетін аралық өнімдерді сақтау керек.

архивтік үлгі (retention sample) - дайын өнім сериясынан іріктелген соңғы қаптамадағы үлгі. Оны сақтайды мақсатында сәйкестігін растау. Мысалы, Серияның сақтау мерзімі ішінде үлгіні немесе қаптаманы, таңбалауды, қолдану нұсқаулығын тексеру, серия нөмірі мен жарамдылық мерзімі туралы ақпарат алу қажет болуы мүмкін . Бұл талап үлгілердің дубликаттарын сақтамай сақталуы мүмкін ерекше жағдайлар болуы мүмкін, мысалы, егер шағын сериялар әртүрлі нарықтар үшін немесе өте қымбат дәрілік препараттарды өндіру кезінде буып-түйілсе.

Көптеген жағдайларда дайын өнімнің бақылау және мұрағат үлгілері бірдей және соңғы қаптамадағы өнім бірлігі болып табылады. Мұндай жағдайларда бақылау және мұрағат үлгілері өзара алмастырылатын ретінде қаралуы мүмкін.

2.2. Өндірушіде, импорттаушыда немесе серияны шығаруға рұқсат берілетін кәсіпорында (осы құжаттың 7 және 8 – тармақтарында көрсетілгендей) дайын өнімнің әрбір сериясының бақылау және (немесе) мұрағаттық үлгілері, ал өндірушіде-бастапқы материалдардың (осы құжаттың 3.2-тармағына сәйкес ерекшеліктерден басқа) және (

немесе) аралық өнімнің әрбір сериясының бақылау үлгілері сақталуы тиіс. Өлшеп-оралғанді жүзеге асыратын әрбір кәсіпорында бастапқы өлшеп-оралған материалдары мен баспа материалдарының әрбір сериясының бақылау үлгілері сақталуы тиіс. Баспа материалдарын дайын өнімнің бақылау және (немесе) мұрағаттық үлгілерінің құрамына қосуға жол беріледі.

2.3. Бақылау және (немесе) мұрағаттық үлгілер дайын өнімнің немесе бастапқы материалдардың сериясы туралы куәлік ретінде әрекет етеді және оның ішінде дәрілік препараттың сапасына қатысты шағымдар, тіркеу дерекнамасының сәйкестігі туралы сұрау салулар, таңбалау (орау) туралы сұрау салулар немесе дәрілік препарат қауіпсіздігінің мониторингі туралы есеп ұсынылған жағдайларда бағалануы мүмкін.

2.4. Бақыланатын үлгілерді қамтамасыз ету үшін жазбалар жүргізілуі керек; жазбалар уәкілетті органдарға қол жетімді болуы керек.

3. Сақтау ұзақтығы

3.1. Дайын өнімнің әрбір сериясының бақылау және мұрағаттық үлгілерін серияның жарамдылық мерзімі ішінде және жарамдылық мерзімі өткеннен кейін 1 жыл бойы сақтау керек. Бақылау үлгісі оның бастапқы қаптамасына немесе дәрілік препарат шығарылатын бастапқы қаптама сияқты материалдан тұратын қаптамаға салынуы тиіс.

3.2. Бастапқы шикізаттың үлгілері (технологиялық мақсаттарға арналған еріткіштерден, газдардан немесе судан басқа), егер тиісті нормативтік құқықтық актілерде неғұрлым ұзақ мерзім көзделмесе, дәрілік препарат шығарылғаннан кейін кемінде 2 жыл бойы сақталуы тиіс. Егер спецификацияда шикізат тұрақтылығының неғұрлым қысқа кезеңі көрсетілсе, көрсетілген кезең қысқартылуы мүмкін. Өлшеп-оралған материалдары тиісті дайын өнімнің жарамдылық мерзімі ішінде сақталуы тиіс.

4. Бақылау және архивтік үлгілердің саны

4.1. Бақылау үлгілерінің саны уәкілетті орган (ұйым) бағалаған және бекіткен тіркеу дерекнамасының талаптарына сәйкес өнім сериясына кемінде 2 рет толық талдамалық бақылау жүргізу үшін жеткілікті болуы тиіс. Қажет болған жағдайда талдамалық бақылаудың әрбір түрі үшін ашылмаған қаптамаларды пайдалану керек. Осы талаптан кез келген ерекшеліктер негізделуге және тиісті уәкілетті органмен (ұйыммен) келісілуге тиіс.

4.2. Бақылау үлгілерінің және қажет болған жағдайда мұрағаттық үлгілердің санына қатысты талаптарды сақтау қажет.

4.3. Бақылау үлгілері бастапқы шикізат, аралық немесе олардан іріктеп алынған дайын өнім сериялары үшін өкілді болуы тиіс. Процестің неғұрлым маңызды кезеңдерін бақылау үшін (мысалы, процестің басталуы немесе аяқталуы) қосымша үлгілер іріктелуі мүмкін. Егер серияны орау процесі орау бойынша екі немесе одан да

көп жекелеген операциялар барысында жүргізілсе, онда осы операциялардың әрқайсысынан кейін кемінде бір Мұрағаттық үлгіні іріктеп алу керек. Осы талаптан кез келген ерекшеліктер негізделуге және тиісті уәкілетті органмен келісілуге тиіс.

4.4. Соңғы өндірілген серияның жарамдылық мерзімі өткеннен кейін 1 жыл ішінде спецификацияда көрсетілген барлық сынақтарды жүргізу мақсатында қажетті талдамалық материалдар мен жабдықтар оңай қолжетімді болуын қамтамасыз ету қажет.

5. Сақтау шарттары

5.1. Дайын өнім мен белсенді фармацевтикалық субстанциялардың бақылау үлгілерін заңнама талаптарына сәйкес сақтау керек.

5.2. Сақтау шарттары дәрілік затты тіркеу кезінде белгіленген талаптарға сәйкес болуы тиіс (мысалы, төмен температурада сақтау (қажет болған жағдайда).

6. Жазбаша келісімдер

6.1. Егер тіркеу куәлігін ұстаушы бір мезгілде өнім сериясын шығаруға жауапты заңды тұлға болып табылмаса, бақылау (мұрағаттық) үлгілерін іріктеу және сақтау жөніндегі міндет тиісті өндірістік практика стандартының і бөлігінің 7-тарауына сәйкес 2 тарап арасындағы жазбаша келісімде айқындалуға тиіс. Көрсетілген ереже, сондай-ақ, егер өнім сериясын өндіру немесе шығару жөніндегі қандай да бір қызмет өнім сериясы үшін жауап беретін кәсіпорында жүргізілмеген жағдайларда да қолданылады. Өндіріске тартылған әрбір кәсіпорын үшін бақылау және мұрағат үлгілерін іріктеу және сақтау тәртібі олардың арасындағы жазбаша келісімде айқындалуға тиіс.

6.2. Дәрілік препарат сериясын шығаруға рұқсат беретін уәкілетті тұлға барлық бақылау және мұрағаттық үлгілердің қолайлы уақыт ішінде қол жетімді болуына кепілдік беруі тиіс. Мұндай қол жеткізуге қатысты барлық талаптар жазбаша келісімде (қажет болған жағдайда) белгіленеді.

6.3. Егер дайын өнімді өндіруге 1-ден астам өндірістік алаң қатысса, жазбаша келісімдердің болуы бақылау және мұрағат үлгілерін іріктеуге және сақтау орнына қойылатын негізгі талап болып табылады.

7. Бақылау үлгілері.

Жалпы ережелер

7.1. Бақылау үлгілері талдау жүргізуге арналған

оны жүргізудің валидацияланған әдістемесі бар зертхана үшін оңай қол жетімді болуы тиіс. Дәрілік препараттар өндірісінде пайдаланылатын бастапқы шикізаттың үлгілері және дайын өнімнің үлгілері дайын дәрілік препараттарды өндіруші кәсіпорында сақталуы тиіс.

7.2. Елдерде өндірілген дайын өнімге қатысты:

7.2.1. Егер елде мемлекеттермен өзара тану туралы келісім болса, бақылау үлгілері іріктеп алынуы және өндіруші кәсіпорында сақталуы мүмкін. Бұл импорттаушы мен

өндіруші арасындағы жазбаша келісіммен (осы құжаттың 6-бөлімінде жоғарыда көрсетілгендей) ресімделуі тиіс.

7.2.2. Егер елде мемлекеттермен өзара тану туралы келісім болмаса, онда дайын өнімнің бақылау үлгілерін іріктеп алу және мемлекетте орналасқан уәкілетті кәсіпорында сақтау керек. Үлгілерді іріктеу барлық мүдделі тараптар арасындағы жазбаша келісімге сәйкес орындалуы тиіс. Үлгілерді оны әкелу кезінде өнімге бақылау жүргізілген жерде сақтау ұсынылады.

7.2.3. Бастапқы шикізат пен өлшеп-оралған материалдарының бақылау үлгілерін олар дайын дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылған жерде сақтау керек.

8. Архив үлгілері.

Жалпы ережелер

8.1. Архивтік үлгілер дайын дәрілік препараттардың сериясын ол сатылатын және мемлекеттік тіркеу кезінде белгіленген талаптарға немесе заңнама талаптарына (өнімнің техникалық сипаттамаларын қоспағанда) сәйкестігін растау мақсатында бақылау үшін қажет болуы мүмкін түрінде ұсынуы тиіс. Осыған байланысты мұрағаттық үлгілер мемлекет аумағында сақталуы тиіс. Оларды өнім шығаруға рұқсат берген уәкілетті тұлғаның тұрған жерінде сақтау ұсынылады.

8.2. Осы құжаттың 8.1-тармағын ескере отырып, өзара тану туралы қолданыстағы келісім болған кезде және егер бақылау үлгілері өндірушіде сақталған жағдайда (осы құжаттың 7.2.2-тармағын қараңыз).

8.3. Архивтік үлгілер дәрілік заттарды өндіруге лицензиясы бар кәсіпорында болуы және уәкілетті органдардың өкілдері үшін қолжетімді болуы тиіс.

9. Дистрибьютор импорттайтын (қатар жеткізілетін) өнімнің бақылау және мұрағаттық үлгілері

9.1. Егер дәрілік препараттың қайталама қаптамасы ашылмаса, онда пайдаланылатын қаптама материалын ғана сақтау керек, өйткені өнімнің шатасу қаупі мардымсыз немесе жоқ.

9.2. Егер қайталама қаптама ашылса (мысалы, картон бумасын немесе қолдану жөніндегі нұсқаулықты ауыстыру үшін), өлшеп-оралған процесінің әрбір операциясы үшін 1 мұрағаттық үлгіні іріктеп алу керек, өйткені өлшеп-оралған процесінде өнімнің шатастырылу қаупі бар. Шатастыруға кінәліні (өндіруші немесе дистрибьютор) тез анықтауға мүмкіндік беретін тәртіпті көздеу керек, өйткені қайтарып алынатын өнімнің көлемі осыған байланысты болады.

10. Өндіруші кәсіпорынды жою жағдайда бақылау және архив үлгілері

10.1. Өндіруші кәсіпорын таратылған және сатуға арналған лицензия қайтарып алынған (күші жойылған, қолданылу мерзімі аяқталған) жағдайда осы өндіруші шығарған жарамдылық мерзімі аяқталмаған дәрілік препараттар сериялarының көп саны қалуы мүмкін. Нарықта қалған сериялар үшін өндіруші бақылау және мұрағат үлгілерін (сондай-ақ осы стандартқа қатысты тиісті құжаттаманы) сақтау жөніндегі

уәкілетті учаскеге беру жөнінде егжей-тегжейлі келісімдер жасауы тиіс. Өндіруші уәкілетті органмен сақтау жөнінде қабылданған шаралардың жеткіліктілігін және бағалау мен талдау жүргізу үшін үлгілерді беру мүмкіндігін (қажет болған жағдайда) келісуі тиіс.

10.2. Егер өндіруші аталған шараларды қолдана алмаса, онда қажетті әрекеттерді орындау басқа өндірушіге берілуі мүмкін. Тіркеу куәлігін ұстаушы функциялардың көрсетілген берілуіне және уәкілетті органға (ұйымға) қажетті ақпараттың ұсынылуына жауапты болады. Бұдан басқа, тіркеу куәлігін ұстаушы аумағында жарамдылық мерзімі өтпеген серия сақталатын уәкілетті органмен, бақылау және мұрағаттық үлгілерді сақтау жөніндегі шаралардың жеткіліктілігімен келісуі тиіс.

10.3. Бұл талаптар Өндіріс таратылған жағдайда да қолданылады. Бұл жағдайда импорттаушы көрсетілген келісімдердің орын алғанын және тиісті уәкілетті органмен(ұйымдармен) келісілгенін қамтамасыз ету үшін ерекше жауапты болады.

11. Анықтамалар

Осы құжатта пайдаланылатын ұғымдар мыналарды білдіреді:

"баланс" (reconciliation) - әдеттегі ауытқушылықты назарға ала отырып, теориялық және іс жүзінде өндірілген немесе пайдаланылған өнім немесе материалдар саны арасындағы қатынас;

"баллон" (cylinder) – жоғары қысымды газды сақтауға арналған контейнер;

"жасушалар банкі" (cell bank) – сол бір жасушалардың бас банкіне тиесілі жасушалық өсінділерді пайдалана отырып, өнімнің бірізді серияларын өндіретін жүйе. Жұмыс жасушасын дайындау үшін негізгі жасуша банкінен бірнеше контейнер қолданылады. Жасушалар банкінің жүйесі қайта себу санына немесе популяцияның екі еселенуінің санына қатысты валидацияланады, оларға жеткенге дейін олар ағымдағы өндірісте пайдаланылуы мүмкін;

"жасушалардың бас банкі" (master cell bank) – бір операция үшін контейнерлерге бөлінген, оның біртектілігін қамтамасыз ететіндей етіп бірге өңделетін және тұрақтылықты қамтамасыз ететіндей етіп сақталатын жасушалардың толық сипатталған өсіріндісі. Әдетте жасушалардың негізгі банкі минус 70°С немесе одан төмен температурада сақталады;

"жасушалардың жұмыс банкі" (working cell bank) – жасушалардың бас банкінен іріктелген және технологиялық процесте пайдаланылатын жасуша дақылдарын дайындауға арналған жасуша культурасы. Әдетте жасушалардың жұмыс Банкі минус 70 °С немесе одан төмен температурада сақталады;

"биологиялық агенттер" (biological agents) – микроорганизмдер (гендік инженерия әдістерімен алынған микроорганизмдерді қоса алғанда), жасушалық культуралар мен эндопаразиттер, патогенді және патогенді емес;

"биореактор" (biogenerator) – ферментатор сияқты жабық жүйе, оған биологиялық агенттер басқа шикізатпен бірге олардың көбеюіне немесе басқа шикізатпен өзара

әрекеттесу арқылы басқа заттарды өндіруге әкелетін етіп енгізіледі. Биореакторлар әдетте реттеуші және бақылаушы құрылғылармен, сондай-ақ заттарды қосуға, қосуға және жоюға арналған құрылғылармен жабдықталған;

"валидация" (validation) - осы стандартқа сәйкес белгілі бір әдістеме, процесс, жабдық, шикізат, қызмет немесе жүйе шын мәнінде күтілетін нәтижелерге әкелетінін дәлелдейтін іс-әрекеттер ("біліктілік" терминін де қараңыз");

"қайтару" (return) – ақаудың болуына қарамастан дәрілік препаратты өндірушіге немесе дистрибьюторға кері жіберу;

"әуе шлюзі" (air-lock) – екі немесе одан да көп есіктері бар, екі немесе одан да көп бөлмелердің арасында орналасқан шектеулі кеңістік, мысалы, әр түрлі тазалық сыныптары, оларға кіру қажет болған кезде осы бөлмелер арасындағы ауа ағынын бақылауға қызмет етеді. Әуе шлюздері персоналдың ауысуы үшін де, материалдардың қозғалуы үшін де арналады және пайдаланылады;

"қосалқы зат" - белсенді фармацевтикалық субстанцияларды қоспағанда, дәрілік препаратқа қажетті қасиеттер беру үшін оның құрамына кіретін зат;

"дайын өнім" (дайын өнім) (finished product) - түпкілікті қаптамаға салуды қоса алғанда, технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен дәрілік препарат;

"жазу" (record) осы Стандарттың I бөліміндегідей мағынада қолданылады;

"оқшауланған аймақ" (contained area) – аймақтың ішінен биологиялық агенттермен өндірістік ортаның ластануына жол бермеу үшін осылай салынған және пайдаланылатын (және ауаны өңдеу мен сүзудің тиісті жүйелерімен жабдықталған) аймақ;

"оқшаулау" (containment) - биологиялық агенттердің немесе басқа контаминанттардың белгілі бір кеңістіктен тыс таралуын шектеу жөніндегі іс-әрекеттер ;

"бастапқы оқшаулау" (primary containment) – биологиялық агенттің жақын орналасқан өндірістік аймаққа енуіне жол бермейтін оқшаулау жүйесі. Бұған процесті қауіпсіз жүргізу рәсімдерімен қатар биологиялық жұмыстарды қауіпсіз жүргізу үшін жабық контейнерлерді немесе бокстарды пайдалану арқылы қол жеткізіледі;

"қайталама оқшаулау" (secondary containment) – биологиялық агенттің сыртқы ортаға немесе басқа жұмыс аймақтарына енуін болдырмайтын оқшаулау жүйесі. Бұған ауаны дайындаудың арнайы жүйелері бар үй-жайларды пайдалану, процесті қауіпсіз жүргізу рәсімдерімен қатар материалдарды сыртқа беру үшін әуе шлюздері және (немесе) стерилизаторлар болуы арқылы қол жеткізіледі. Көптеген жағдайларда бастапқы оқшаулаудың тиімділігін арттыру үшін қолданылады;

"жұқтырған" (жұқтырған) – бөтен биологиялық агенттермен жұқтырған, сондықтан инфекцияның таралуына қабілетті;

"бастапқы материалдар" (starting material) – қаптама материалдарын қоспағанда, дәрілік препаратты өндіру кезінде пайдаланылатын кез келген зат;

"калибрлеу" (calibration) - өлшеу құралының (немесе өлшеу жүйесінің) көмегімен алынған шамалар мәндерінің немесе материалдық өлшеммен ұсынылған шамалар мәндерінің және тірек эталонының (стандартты үлгінің) тиісті белгілі мәндерінің арасындағы арақатынас белгіленетін, берілген жағдайларда жүргізілетін операциялар жиынтығы);

"карантин" (quarantine) - бастапқы шикізаттың, буып-түю материалдарының, оларды шығару немесе қабылдамау туралы шешім шығарылғанға дейін физикалық немесе басқа да тиімді тәсілдермен оқшауланған аралық, өлшеп оралмаған немесе дайын өнімнің мәртебесі;

"біліктілік" (qualification) – белгілі бір жабдықтың дұрыс жұмыс істейтінін және күтілетін нәтижелерге әкелетінін куәландыратын әрекеттер. "Тексеру" ұғымы кеңірек және кейде "біліктілік" ұғымын қамтиды";

"жасуша культурасы" (cell culture) - көп жасушалы организмдерден оқшауланған in vitro жасушаларды өсіру нәтижесінде алынған жасуша массасы;

"коллектор" (manifold) - бір көзден бірнеше баллонды (контейнерді) бір мезгілде газбен толтыруға мүмкіндік беретін құрылғы немесе жабдық;

"компьютерлендірілген жүйе" (computerized system) – құжаттық ресімдеу үшін немесе автоматты басқару үшін пайдаланылатын деректерді енгізуді, оларды электрондық өңдеуді және ақпарат беруді қамтитын жүйе;

"бақыланатын аймақ" (controlled area) – мүмкін болатын контаминацияны және тірі организмдердің кездейсоқ таралуын бақылау үшін құрылған және пайдаланылатын аймақ (D сыныбына шамамен сәйкес келетін ауа дайындау жүйесі пайдаланылуы мүмкін). Бақылау дәрежесі процесте қолданылатын ағзаның табиғатына байланысты болуы керек. Ең аз дегенде, бақыланатын аймақ аралас үй-жайларға қатысты теріс қысым кезінде пайдаланылуы және ауадағы контаминация көздерінің елеусіз мөлшерін тиімді жоюға мүмкіндік беруі тиіс;

"өндіріс процесіндегі бақылау" (in-process control) – өнімнің спецификацияларға сәйкестігін қамтамасыз ету үшін оны бақылау және қажет болған кезде реттеу мақсатында технологиялық процесс кезінде жүзеге асырылатын тексерулер. Өндірістік ортаны немесе жабдықты бақылауды өндіріс процесінде бақылаудың бір бөлігі ретінде де қарастыруға болады;

"сапаны бақылау" (quality control) осы Стандарттың I бөлімінің 1-тарауының 1.4-тармағындағыдай мағынада пайдаланылады;

"криогенді ыдыс" (cryogenic vessel) – сұйытылған газды аса төмен температураларда сақтауға арналған контейнер;

"дәрілік өсімдік шикізаты" (medicinal plant) - дәрілік заттарды өндіру үшін пайдаланылатын жаңа піскен немесе кептірілген өсімдіктер, балдырлар, саңырауқұлақтар немесе қыналар не олардың бүтін немесе ұсақталған бөліктері;

"дәрілік зат" (medicinal product) – адам ағзасымен байланысқа түсетін, адамның ауруларын емдеуге, алдын алуға немесе фармакологиялық, иммунологиялық не метаболизмдік әсер ету арқылы оның физиологиялық функцияларын қалпына келтіруге , түзетуге немесе өзгертуге немесе адамның аурулары мен жай-күйін диагностикалауға арналған зат немесе заттардың комбинациясы болып табылатын немесе бар құрал;

"дәрілік өсімдік препараты" (herbal medicinal product) - белсенді компоненттер ретінде тек дәрілік өсімдік шикізаты және (немесе) оның негізіндегі препараттар бар дәрілік препарат;

"өндірістік орта мониторингі" – өлшенген параметрлерді берілген мәндермен салыстыру негізінде шекті жай-күйге өту сәтін айқындау және (немесе) болжау үшін өндірістік орта объектілерінің (үй-жайлар, жабдық, жұмыс аймағының ауасы, технологиялық орта, персонал) жай-күйін бақылау;

"өлшеп оралмаған өнім" (bulk product) – түпкілікті орауды қоспағанда, технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен кез келген өнім;

"серия нөмірі", "партия нөмірі" (batch number or lot number) – серияны (партияны) сәйкестендіретін және олардың негізінде оның өндірілу және өткізілу тарихын қадағалауға болатын сандардың, әріптердің және (немесе) символдардың айырым комбинациясы;

"айқаспалы контаминация" (cross contamination) – бастапқы шикізаттың немесе өнімнің басқа бастапқы шикізатпен немесе басқа өніммен ластануы;

"қайта өңдеу" (reprocessing) - технологиялық процестің белгілі бір сатысында қолайсыз сападағы өнім сериясының барлығын немесе бір бөлігін оның сапасы бір немесе бірнеше қосымша операциялар арқылы қолайлы болатындай етіп қайта өңдеу;

"қайта пайдалану" (recovery) - талап етілетін сападағы өнімнің бұрын өндірілген сериясын (немесе оның бір бөлігін) өндірістің белгілі бір сатысында өнімнің басқа сериясына енгізу;

"себінді культурасы" (seed lot) – себу мәдениетінің жүйесі (seed lot system): оған сәйкес өнімнің бірізді сериялары белгілі бір қайта себу (пассаждар) Саны кезінде сол бір басты егіс дақылынан өндірілетін жүйе. Кәдімгі өндіріс үшін жұмыс істейтін егіс негізгі егіс дақылынан дайындалады. Қауіпсіздік және тиімділік талаптарына сүйене отырып, жұмысшы егіс дақылынан алынатын дайын өнімді өндіру кезінде клиникалық зерттеулерден өткен вакцинаға қарағанда басты егіс дақылынан шығатын пассаждардың көп саны пайдаланылмауы тиіс. Басты себінді культурасы мен жұмысшы себінді культурасы жолақтарының шығу тегі мен саны құжатпен ресімделуі тиіс;

"басты себінді культурасы" (master seed lot) – осылайша біртектілікті қамтамасыз ету, контаминацияның алдын алу және тұрақтылықты кепілдік беруді қамтамасыз ету

үшін бір операция процесінде ыдыста себу культурасының бір көлемінен бөлінген микроорганизмдер культурасы. Басты себінді культурасын сұйық түрде әдетте минус 70°С немесе одан төмен температурада сақталады;

"жұмыс себінді культурасы" (working seed lot) – басты себінді культурасынан алынған және өндірісте пайдалануға арналған микроорганизмдер мәдениеті. Жұмыс істейтін себінді культурасы контейнерлерге бөлінеді және негізгі егіс дақылдары үшін жоғарыда сипатталғандай сақталады;

"өндіруші" (manufacturer) - дәрілік заттарды өндіру бойынша қызметті жүзеге асыратын ұйым;

"өндіріс" (manufacture) - бастапқы шикізатты, материалдар мен өнімді сатып алу, технологиялық процесс, сапасын бақылау, дәрілік заттарды шығаруға, сақтауға, өткізуге рұқсат беру жөніндегі және тиісті бақылау жөніндегі барлық операциялар;

"өндірістік алаң" - дәрілік заттарды өндірудің бүкіл процесін немесе оның белгілі бір сатысын орындауға арналған дәрілік заттарды өндірушінің аумақтық оқшауланған кешені;

"аралық өнім" (intermediate product) - жартылай өңделген бастапқы шикізат, ол өлшеп оралмаған өнімге айналғанға дейін өндірістің келесі сатыларынан өтеді;

"рәсім" (procedures) - орындалуы міндетті операциялар мен сақтық шараларын, сондай-ақ жүзеге асырылуы дәрілік затты өндірумен тікелей немесе жанама байланысты барлық қажетті іс-шараларды сипаттау;

"радиофармацевтикалық дәрілік зат" (radio pharmaceutical) - қолдануға дайын күйінде оған медициналық мақсаттарда енгізілген бір немесе бірнеше радионуклидтерден (радиоактивті изотоптардан) тұратын кез келген дәрілік зат;

"серия", "партия" (batch, lot) – бастапқы шикізаттың, буып-түю материалдарының немесе өнімнің белгілі бір саны, өнімнің біртектілігіне көз жеткізетіндей бір немесе бірқатар жүйелі технологиялық процестерде өңдеуге жатады. Өндірістің кейбір кезеңдерін аяқтау үшін кейде серияны белгілі бір ішкі сериялларға бөлу керек, олар кейінірек біртекті сериялларды алу үшін біріктіріледі. Үздіксіз өндірісте серия ұғымы біртектілікпен сипатталатын өнімнің белгілі бір бөлігіне қатысты болады.

Дайын өнімді бақылауға қатысты серияның мынадай анықтамасы да қолданылады: "дайын өнімді бақылау кезінде дәрілік препарат сериясына материалдың бір бастапқы мөлшерінен өндірілген және өндірістік операциялардың бір сериясынан немесе стерильдеу операциясынан өткен немесе үздіксіз технологиялық процесс кезінде осы уақыт кезеңінде өндірілген барлық бірліктер осы дәрілік нысанның барлық бірліктері жатады деп есептеледі";

"сұйытылған газдар" (liquefiable gases) – стандартты температура мен толтыру қысымында баллонда сұйытылған түрде болатын газдар;

"жүйе" (system) - ұйымдасқан бүтінді құру үшін біріктірілген өзара байланысты іс-қимылдар мен техникалық құралдардың реттелетін моделі;

"өзіндік ерекшелік" (specification) тиісті өндірістік практика стандартының I бөліміндегідей мағынада қолданылады;

"стерильділік" (sterility) – тірі организмдердің болмауы. Стерильділікке бақылау жүргізуге қойылатын талаптар Тиісті фармакопеяда келтірілген;

"ыдыс" (container) – өнім-Өнімді орналастыруға арналған қаптама элементі;

"технологиялық процесс" (production) – байланысты барлық операциялар

бастапқы шикізатты қабылдаудан басталатын, өңдеу мен буып-түюмен жалғасатын және дайын өнімді алумен аяқталатын дәрілік зат өндірісімен;

"қаптама" (packaging) – дайын өнім болу үшін өлшеп оралмаған өнімнен өту қажет буып-түю мен таңбалауды қоса алғанда, барлық операциялар. Стерильді өнімді толтыру, әдетте, буып-түю процесінің бөлігі ретінде қарастырылмауы керек, өйткені өнім бастапқы пакеттерге мөлшерленеді, бірақ толығымен оралмайды;

"қаптама материалы" (packaging material) – тасымалдауға немесе тиеуге арналған кез келген көліктік ыдыстан басқа, дәрілік затты буып-түю кезінде пайдаланылатын кез келген материал. Буып-түю материалдары дәрілік затпен тікелей жанасуға арналғанына немесе арналмағанына байланысты бастапқы немесе қайталама материалдарға жатады;

"таза аймақ" (clean area) – контаминациялаушы бөлшектер мен микроорганизмдердің болуына өндірістік орта бақыланатын, аймақ ішінде контаминанттардың енуін, түзілуін және сақталуын азайтатындай етіп салынған және пайдаланылатын аймақ. Өндірістік ортаны бақылаудың әртүрлі деңгейлері тиісті өндірістік практика стандартының № 1 қосымшасына сәйкес белгіленген;

"таза (оқшауланған) аймақ" (clean contained area) – бір мезгілде таза және оқшауланған аймақ болып табылатындай етіп салынған және пайдаланылатын аймақ;

"экзотикалық организм" (exotic organism) – белгілі бір елде немесе географиялық аймақта жоқ ауруды тудыратын немесе профилактикалық шараларының немесе осы мемлекетте немесе осы географиялық аймақта оны жою бағдарламасының объектісі болып табылатын биологиялық агент.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15
бұйрығына 4-қосымша

Тиісті дистрибьюторлық практика стандарты (GDP)

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Осы Тиісті дистрибьюторлық практика стандарты (GDP) (бұдан әрі – Стандарт) сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бір бөлігі болып табылады және дәрілік заттардың дистрибьюциялауға қатысты қағидаларын белгілейді.

2. Осы Стандарт дәрілік заттар дистрибьюциясына қойылатын бірыңғай талаптарды айқындайды және ведомстволық саласы мен меншік түріне қарамастан дәрілік заттар өндіруші ұйымдарды қоса алғанда дәрілік заттар дистрибьюторларына қолданылады.

Тиісті дистрибьюторлық практиканың мақсаты жеткізудің барлық тізбегіндегі дәрілік заттар сапасын, қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз етуге қажетті сақтау, тасымалдау және таратудың тиісті талаптарын қадағалауға, сондай-ақ жеткізу тізбегіне жалған дәрілік заттардың кіру қаупін болдырмауға бағытталған.

3. Осы Стандарт талаптарын орындау жеткізу тізбегінің бақылануын қамтамасыз етеді және дәрілік заттардың сапасы мен тұтастығын сақтауға мүмкіндік береді.

2-тарау. Анықтамалар

4. Осы Стандарттың мақсаттары үшін мынаны белгілейтін ұғымдар пайдаланылады :

1) аймақ – әртүрлі функцияларды орындауға арнайы әзірленген үй-жай немесе үй-жайдың бір бөлігі;

2) біліктілік – жабдықтың немесе қосалқы жүйелердің тиісті үлгіде жарақталғанын, дұрыс жұмыс істеп тұрғанын және іс жүзінде күтілетін нәтижелерге алып келетінін айғақтайтын және растайтын құжат жүзінде ресімделген әрекеттер;

3) валидация – рәсім, процесс, жабдық, материал, операция немесе жүйенің берілген талаптарға сәйкес екенін және оларды пайдаланудың бұрын белгіленген қолайлылық өлшемшарттарына сәйкес нәтижелерге тұрақты алып келетінін дәлелдейтін құжат жүзінде ресімделген әрекеттер;

4) дәрілік заттың сапасы – фармацевтикалық субстанция (белсенді фармацевтикалық субстанция) мен дәрілік препараттың нысаналы мақсатқа сәйкес келуін қамтамасыз ететін олардың қасиеттері мен сипаттамаларының жиынтығы;

5) дәрілік заттар сапасын қамтамасыз ету – дәрілік заттардың өз тағайындауларына сәйкес сапа талаптарын қанағаттандыру мақсатында қабылданған барлық ұйымдастыру шараларының жиынтығы;

6) дистрибьютор – дәрілік заттарды дистрибуциялауға, соның ішінде сақтауға және тасымалдауға рұқсат беретін құжаты бар және оларды дистрибуциялау бойынша тиісті қызметті атқаратын көтерме сауда ұйымы;

7) дистрибьюция – дәрілік заттарды сатып алуға (ие болуға), сақтауға, әкелуге (импорт), әкетуге (экспорт), көлемдерін шектеусіз өткізуге (тұрғын халыққа өткізілуін қоспағанда), тасымалдауға және жоюға байланысты қызмет;

8) жалған дәрілік заттар – құрамы немесе жинақталуы және (немесе) өндірушісі туралы, сондай-ақ өнім берудің пайдаланылған арналарын қозғайтын жазбалар мен құжаттарды қоса алғанда, өнім беру туралы анық емес ақпаратпен құқыққа қайшы және әдейі жабдықталған дәрілік заттар;

9) кері қайтару – сапасы талапқа сәйкес емес немесе күрделі жағымсыз реакциялары анықталған дәрілік заттарды дайындаушының, импорттаушының, дистрибьютордың, жеткізушінің немесе уәкілетті органның бастамасымен жеткізу тізбегінен алып тастауға бағытталған әрекет;

10) қайтару – сол өнімнің сапасында ақаудың бар-жоғына қарамастан дәрілік заттарды өндірушінің немесе дистрибьютордың мекенжайына жөнелту;

11) қауіпке шолу – қауіпке қатысты жаңа білімдер мен тәжірибені ескере отырып (қажет болса), қауіпті басқару процесінің нәтижелеріне шолу немесе мониторинг жасау;

12) қауіпті бағалау – қауіптің маңызын сандық және сапалық тұрғыда айқындауды пайдаланып, болжанатын қауіпті аталған қауіп өлшемшарттармен салыстыру;

13) қойма – дәрілік заттарды қабылдап алуға, сақтауға, өткізуге арналған мамандандырылған үй-жайлар, жабдықтар, техникалық құралдар кешені;

14) сапа жөніндегі нұсқау – ұйым қызметін тұтас немесе тек оның бір бөлігін қамтитын ұйымның сапа жүйесі сипатталатын және сапа саласындағы саясат мазмұндалатын құжат;

15) сапа жүйесі – сапа саласында саясат жүргізуге бағытталған және сапа саласындағы мақсатқа жетуді қамтамасыз ететін жүйенің барлық элементтерінің жиынтығы;

16) сапаға байланысты қауіптерді басқару – дәрілік заттардың тіршілік ету циклы бойына оларды бағалау, бақылау, ақпарат алмасу және сапасы қауіптеріне шолу жасаудың жүйелік процесі;

17) сапаны басқару – өнімнің тіршілік ету циклының барлық сатыларында процессті басқаруға, қанағаттанарлықсыз жұмысты орындау себептерін жоюға бағытталған және сапасына қатысты талаптарды орындауға пайдаланылатын жедел сипаттағы қызмет әдістері мен түрлері;

18) тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) – медициналық қызмет атқаратын ұйымдарды қоса, дәрілік заттардың бөлшек саудада өткізілуін немесе тұрғын халыққа босатылуын жүзеге асыратын өндірушіден жеке тұлғаға дейінгі сақтау мен тасымалдауды қамтитын жеткізілім тізбегінің барлық сатыларында дәрілік заттар сапасына кепілдік беретін сапаны қамтамасыз ету жүйесінің бір бөлігі;

19) шатыстыру – сақтау, тасымалдау, өткізу кезінде дәрілік заттардың бірнеше түрлерінің, әртүрлі серия/партияларының араласып немесе өнімнің бір түрінің басқаларымен ауысып кетуі;

Осы Стандарттың мақсаттары үшін:

"негізгі кезең" және "маңызды өзгеріс" ұғымдары нақты дистрибьютор жұмыс істейтін номенклатуралық позициялардың түрін (дәрінің оқауын) ескере отырып, дәрілік зат сапасының көрсеткіштеріне әсер ете алатын немесе олардың сақталу тұрақтылығын өзгерте алатын кез келген процеске қатысты қолданылады;

дәрілік заттарды дистрибьюциялау жүйесінің кез келген процесіне немесе элементіне қатысты "маңызды", "тиісті" және "жеткілікті" ұғымдары осы процесс немесе элемент осы стандарт талаптарының орындалуын қамтамасыз етуге және нақты дистрибьютор жұмыс істейтін номенклатуралық позициялардың (дәрілік дефектураның) түрін ескере отырып, дәрілік заттың сапа көрсеткіштерінен кез келген ауытқуды немесе олардың сақталу тұрақтылығының өзгеруін уақтылы белгілейтіндей етіп сапаны қамтамасыз ету жүйесінің жұмысына кепілдік бере алатынын білдіреді;

клиенттер деп өнім берушілер, аутсорсинг ұйымдары, дәрілік заттарды алушылар (сатып алушылар), сондай-ақ дистрибьютор шарттық қатынастарда болатын дәрілік заттар айналысы саласының барлық субъектілері дегенді (шарттың ауызша немесе жазбаша түрде ресімделгеніне қарамастан) білдіреді;

"тергеп-тексеру" ұғымы дистрибьюторлық тізбекте туындаған ауытқу мен оның негізіндегі, дистрибьютор немесе аутсорсинг ұйымы орындаған ықтимал факторлар арасындағы себеп-салдарлық байланысты белгілеуді білдіреді.

3-тарау. Негізгі бөлім

1-параграф. Сапаны басқару

1-бөлім. Қағидаты

5. Дистрибьюторлар өздері атқаратын қызметке қатысты қауіптерді басқару міндеттемелерін, процестерін және қағидаларын белгілейтін сапа жүйесін жасайды және сақтайды. Дистрибьюциямен байланысты барлық әрекеттер нақты белгіленді және талданды. Негізгі кезеңдегі көтерме саудада өткізу процесін (ең елеулі өзгерістерді) қамтитын барлық маңызды кезеңдері негізделеді, егер қажет болса, валидацияланады.

Сапа жүйесінің тиісті жұмыс істеуі үшін жауапкершілікті ұйым басшысы қамтамасыз етеді. Ұйымның персоналы сапа жүйесінің жұмыс істеуіне байланысты міндеттерді тиісті түрде орындайды.

2-бөлім. Сапа жүйесі

6. Сапаны басқару жүйесі өзіне ұйымдастыру құрылымын, іс-шараларды, процестер мен ресурстарды, сондай-ақ жеткізілген дәрілік заттардың өз сапасы мен тұтастығын сақтауын және сақтау және (немесе) тасымалдау процесінде жалғанға ұшырамауын қамтамасыз етуге қажетті әрекеттерді қамтиды.

7. Сапа жүйесі толығымен құжатталады, оның тиімділігіне мониторинг және талдау жасалады. Сапа жүйесіне қатысты персоналдың барлық әрекеттері тиісті жазба рәсімдерінде жазылады. Сапа жөніндегі нұсқау немесе басқа ұқсас нұсқадағы құжат әзірленді және өзектілігін жоймай сақталады.

8. Ұйым басшылығы нақты белгіленген уәкілеттіктер және сапа жүйесін енгізу мен өзектілігін жоймай сақтауды қамтамасыз ету міндеттері тапсырылған уәкілетті тұлғаны тағайындайды.

Сапа жүйесінің барлық бөліктері персоналдарымен, тиісті үй-жайлармен, жабдықпен және техникалық құралдармен талапқа сай қамтамасыз етіледі.

9. Сапа жүйесі жасалғанда, сақталғанда немесе өзгертілгенде дистрибьютордың ұйымдық құрылымы, атқаратын жұмыстары мен қызметтерінің көлемі және көп жоспарлы сипаты ескерілді.

10. Ұйымның сапаға байланысты қауіптерді басқару қағидаттарына негізделетін және барабар және тиімді болып табылатын өзгерістерді басқару жүйеленді.

11. Сапаны қамтамасыз ету жүйесі мыналарға кепілдік береді:

1) дәрілік заттар осы Стандарттың талаптарын қадағалануымен сатып алынады, сақталады, тасымалданады, жеткізіледі немесе экспортталады;

2) ұйым басшылығының міндеттері нақты белгіленеді;

3) дәрілік заттар келісілген уақыт кезеңінде тиісті алушыларға жеткізіледі;

4) әрекеттердің құжатты ресімделуі тиісті әрекеттердің орындалу барысында немесе олар аяқталғаннан кейін жүзеге асырылады;

5) белгіленген рәсімдерден ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді және оларға қатысты тергеу жүргізіледі;

6) қажетті түзету және сақтандыру әрекеттері сапаға байланысты қауіптерді басқару қағидаттарына сәйкес олардың орын алуынан сақтану және ауытқуларын жою үшін атқарылады.

3-бөлім. Басқа тұлғаның орындауына берілетін қызметті басқару (аутсорсинг)

12. Сапа жүйесінде басқа тұлғаның орындауына берілген және сатып алуға, сақтауға, тасымалдау, жеткізу немесе экспорттауға қатысты кез келген қызметті бақылау мен талдау қамтылады. Аутсорсинг бойынша қызмет сапаға байланысты болжамды қауіптерді есепке алады және мыналарды қамтиды:

1) орындаушының шарт бойынша міндеттерін талапқа сәйкес орындау жарамдылығын және құзіреттілігін бағалау, сонымен қатар орындаушыда Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес қажетті рұқсат беретін құжаттарының бар-жоғын тексеру;

2) тараптардың жауапкершілігін, өзара әрекеттестігін және сапаға қатысты рәсімдер аясындағы әрекеттерге қатысты ақпарат алмасуды айқындау;

3) орындаушы қызметіне мониторинг және талдау жасау, сонымен бірге жақсартуға қажетті шараларды жүйелі негізде айқындау және енгізу.

4-бөлім. Басшылық тарапынан мониторинг және талдау жасау

13. Ұйым басшылығы сапа жүйесіне мерзім сайын шолу жасаудың қалыптасқан процесін айқындайды, онда мыналар қамтылады:

1) сапа жүйесінің мақсатқа қол жеткізу дәрежесін бағалау;

2) шағымдар саны, белгіленген нормалардан ауытқулар, түзету және сақтандыру әрекеттерінің тиімділігі, процестердегі өзгерістер, аутсорсингке берілген қызмет туралы пікірлер, қауіптерді талдау мен аудиттерді қоса алғанда, дербес тексеру процестері және инспекциялар мен аудиттерді, анықталған сәйкессіздіктерді, клиенттер аудиттерін қоса алғанда, сыртқы бақылау нәтижелері сияқты сапа жүйесі процестерінің тиімділігіне мониторинг жүргізуде пайдаланылатын тиімділік көрсеткіштерін бағалау;

3) нормативтік құқықтық актілердегі, нұсқаулардағы өзгерістер, сонымен қатар сапаны басқару жүйесіне ықпалын тигізетін сапаға байланысты жаңа жағдайлардың туындауы;

4) сапа жүйесінің тиімділігін арттыратын инновациялар;

5) іскерлік ортадағы және алға қойылған мақсаттардағы өзгерістер.

14. Сапа жүйесіне жасалған шолу нәтижелері басшылық тарапынан өз уақтылы құжатпен ресімделеді және персоналға мәлімет үшін жеткізіледі.

5-бөлім. Сапаға байланысты қауіптерді басқару

15. Сапа үшін қауіптерді басқару дәрілік заттар сапасын бағалаудың, бақылаудың, ақпарат алмасудың және шолу жасаудың жүйеленген процесі болып табылады. Бұл процесс перспективті де, ретроспективті де жүргізіледі.

Сапаға байланысты қауіптерді басқару сапаға байланысты қауіптерді бағалаудың ғылыми білімдерге, жұмыстың практикалық тәжірибесіне негізделуін және пациент денсаулығын қорғауға бағытталуын көздейді. Сапаға байланысты қауіптерді басқаруға қатысты жұмыстардың көлемі мен қауіптерді бағалау нәтижелерінің құжат жүзінде ресімделуі қауіп деңгейімен өлшенеді.

2-тарау. Персонал

1-бөлім. Қағидаты

16. Тиісті дистрибьюторлық практика талаптарының орындалуы адам факторына байланысты. Дистрибьюторда ұйым жауап беретін барлық міндеттерді шешу үшін білікті персоналдың жеткілікті штаты болады. Әр персонал тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) талаптарын, оның ішінде өзіне байланысты қызметін білу керек. Әр персонал құжат жүзінде ресімделетін өз лауазымдық міндетемелерін түсінуі керек.

2-бөлім. Жауапты тұлға

17. Дистрибьютор басшылығы Жауапты тұлғаны тағайындайды. Жауапты тұлға Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген біліктілік талаптарына (

фармацевтикалық білімі бар), тиісті дистрибьюция саласында тәжірибесі мен білімі бар болуы тиіс. Жекелеген жағдайларда жауапты тұлғаның фармацевтикалық емес, оның ішінде радиофармацевтикалық препараттарды дистрибьюциялау кезінде – радиобиология, ядролық физика немесе радиофизика саласында, медициналық газдарды дистрибьюциялау кезінде – физика-техникалық бейіннің түзілуі болады. Жауапты тұлғаның білім беру бейіні дистрибьютордың сапасы жөніндегі басшылықпен , оның дәрілік заттардың тауарлық позицияларының номенклатурасын негізге ала отырып белгіленеді.

18. Жауапты тұлға өз міндеттерін жеке өзі орындайды. Жауапты тұлғамен байланыстарға қол жеткізу тұрақты тәртіпте қамтамасыз етіледі. Жауапты тұлға өз міндеттерінің жартысын біреуге тапсыра алады, бірақ жауапкершілігін тапсыра алмайды.

19. Жауапты тұлғаның өз лауазымдық міндеттемелері шегінде шешімдер қабылдау өкілеттілігі, сонымен қатар оларды орындауға қажетті ресурстар лауазымдық нұсқаулықта белгіленеді. Жауапты тұлғаға нақты белгіленген өкілеттіктер, оған жүктелген міндеттемелерді орындауға қажетті ресурстар мен аймақтар бөліп беріледі.

20. Жауапты тұлға өз міндеттерін дистрибьютор тиісті дистрибьюторлық практиканың қадағалануын растай алатындай сипатта орындайды.

21. Жауапты тұлға мыналарды жүзеге асырады:

1) сапаны басқару жүйесін енгізуді және сақтауды қамтамасыз ету;

2) белгіленген қызметті басқаруға және жазбалар дәлдігі мен сапасын қамтамасыз етуге зейін шоғырландыру;

3) дистрибуция процесіне қосылған барлық персонал үшін бастапқы және кейінгі оқыту бағдарламаларын енгізуді және сақтауды қамтамасыз ету;

4) дәрілік заттарды айналыстан қайтарып алуды үйлестіру және өз уақытында ұйымдастыру;

5) сатып алушылардың (алушылардың) шағымдарымен тиімді жұмыс істеуді қамтамасыз ету;

6) жеткізушілер мен алушыларды бекіту;

7) тиісті дистрибьюторлық практиканың орындалуына әлеуетті ықпал ететін қызметтің аутсорсингке берілуін бекіту;

8) белгіленген жүйелілігіне және дайындалған бағдарламасына сәйкес дербес инспекция жүргізілуін, сонымен қатар қажетті түзету шараларын қабылдауды қамтамасыз ету;

9) басқа біреуге тапсырылған міндеттемелерге қатысты қажетті жазбаларды сақтау;

10) қайтарылған, қайтарып алынған, қабылданбаған, сапасыз деп танылған, жалған дәрілік заттарға қатысты түпкілікті шешімдер қабылдау;

11) дәрілік заттардың таратуға жарамды санатқа қайтарылуын бекіту.

3-бөлім. Өзге де персонал

22. Дистрибьюторда дәрілік заттар дистрибьюциясына оның барлық кезеңдерде қосылған білікті персоналдың жеткілікті саны болады. Персонал саны орындалатын жұмыстардың көлемдерімен және Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарымен айқындалады.

23. Дистрибьютордың ұйымдық құрылымы схемалар түрінде ресімделеді және оны басшы бекітеді. Персоналдың функциялары, міндеттері мен өзара әрекеттесуін нақты белгілеп беру қажет.

24. Шешуші лауазымдар атқаратын персоналға олардың лауазымдық міндеттемелері атап көрсетілетін жазбаша лауазымдық нұсқаулықтар құрастырылады, сондай-ақ оларды басқа персоналмен ауыстыру тәртібі белгіленеді.

4-бөлім. Оқыту

25. Дәрілік заттар дистрибьюциясы бойынша қызметке қосылған персонал тиісті дистрибьюторлық практикаға қатысты оқытудан өтеді және өз лауазымдық міндеттемелерін орындауды бастағанша қажетті біліктілікке ие болады.

Персонал жазбаша рәсімдер мен оқыту бағдарламасын негіздемеге алып, өздері орындайтын міндеттерге сәйкес негізде бастапқы және кейінгі оқытудан өтеді. Жауапты тұлға тиісті дистрибьюторлық практика саласында жүйелі оқыту арқылы персоналының құзіреттілігін қолдау қажет.

Қосымша оқытуда өнімді сәйкестендіру аспектілері және жеткізілімдер тізбегіне жалған дәрілік заттардың еніп кетуіне жол бермеу қамтылады.

26. Айналыстың қатаңдау шарттары белгіленген өніммен жұмыс істейтін персонал арнайы даярлықтан өткізіледі. Ондай өнімнің мысалдары өрт қауіпті, жарылыс қауіпті, оңай тұтанатын, оңай жанатын, жылуға төзімсіз, радиобелсенді материалдар, Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес ерекше бақылауға жататын дәрілік заттар және термолабилды дәрілік заттар болып табылады.

27. Оқыту өткізілгені жөніндегі жазбалар сақталады, оқыту тиімділігі мерзімді бағаланады және құжатталды.

5-бөлім. Гигиена

28. Персонал атқаратын қызметінде қолданылатын еңбек гигиенасы және жеке гигиенасы бойынша тиісті рәсімдер белгіленеді және орындалады. Бұл рәсімдерде денсаулыққа, гигиенаға және киімге қатысты талаптар қамтылады.

3-тарау. Үй-жайлар мен жабдық 1-бөлім. Қағидаты

29. Дистрибьюторда жарамды оқшауланған үй-жайлар, дәрілік заттардың талапқа сай сақталуын және таратылуын қамтамасыз ететін жабдық болады. Үй-жайлар таза,

құрғақ болуы қажет, оларда талапқа сай температуралық режим және ылғалдылық сақталу керек.

2-бөлім. Үй-жайлар

30. Үй-жайлар талап етілген сақтау шарттарының орындалуын қамтамасыз ететіндей жобаланады және бейімделеді. Олар дәрілік заттарды қауіпсіз сақтау және олармен жұмыс істеу үшін олар оқшауланған, қорғалған, беріктігі және жеткілікті сыйымдылығы болатындай болады. Сақтау аймағында жүргізілетін барлық операциялардың нақтылығы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін талапқа сай жарықтандыру талап етіледі.

31. Егер үй-жай тікелей дистрибьютор құзырында болмаған жағдайда осы үй-жай дистрибьютормен шарт бойынша жалға алу (қосалқы жалдау) не өзге де заттық (мүліктік) немесе міндеттемелік құқық негізінде пайдланылады.

32. Дәрілік заттар тиісті құқығы бар персоналға ғана кіруге рұқсат етілетін бөлінген және нақты белгіленген аймақтарда тиісті үлгіде сақталады. Сақтау аймақтарының физикалық бөлінісін алмастыратын кез келген жүйе (мысалы компьютерленген жүйе) баламалы қауіпсіздік деңгейін қамтамасыз етеді және валидацияланады.

Айналысы туралы немесе олардың айналысы тоқта тұрылғаны туралы шешім соңғы шешім қабылданбаған дәрілік заттар физикалық немесе баламалы бөлуді қамтамасыз ететін электрондық жүйе қолданыла отырып оқшауланады.

Бұл талап, жалған деген күдікпен кез-келген өнімге және қайтарылған өнімдерге жатады.

Нарықта айналымға арналмаған дәрілік заттар да физикалық жағынан оқшауланады
.

Қабылданған қауіпсіздік шаралары осы аймақтар өнімді дистрибьюция үшін жарамды дәрілік заттардан бөлек және олардың еркін айналымға түсуін болдырмайтын жағдайларда сақтауды қамтамасыз ететініне кепілдік береді. Бұл аймақтар тиісті түрде сәйкестендірілген (белгіленген) және заңсыз қол жеткізуден қорғалған.

Ерекше айналымды талап ететін дәрілік заттар (мысалы, есірткі, психотропты заттар және прекурсорлар, улар (улы заттар), басқа да қауіпті заттар) Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес жағдайларда сақталады.

Радиофармацевтикалық және басқа қауіпті дәрілік заттар, сондай-ақ өрт қауіпті және жарылыс қауіпті дәрілік заттар (мысалы, медициналық газдар, оңай тұтанатын сұйықтықтар және қатты заттар) Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес тиісті қауіпсіздік және заңға қайшы кіру әрекетінен қорғау шаралары қолданылатын арнайы бөлінген аймақтарда сақталады.

33. Қабылдап алу және жөнелту аймақтарында ауа-райы жағдайларының әсерінен қорғау қамтамасыз етіледі, қабылдау, жіберу және сақтау аймақтарын бөлу, сондай-ақ дәрілік заттардың кіріс және шығыс ағындарын бақылауды жүзеге асыру тәртібін

айқындайтын рәсімдер әзірленеді. Алынған өнімді тексеру үшін пайдаланылатын бақылау аймақтары арнайы белгіленеді және тиісті жабдықпен қамтамасыз етіледі.

Қабылдап алу аймағында ыдысты тазалау қарастырылады.

34. Кіру бақыланатын кез келген үй-жайға құқықсыз өтіп кетуге жол бермеуге мүмкіндік беретін тиісті қорғаныс жүйесі қамтамасыз етіледі. Сақтандыру шараларында мониторинг жүйесімен және тиісті өткізу режимімен қорғаныстық дабыл жүйесі қамтылады. Келушілер персоналдың алып жүруімен үй-жайларда болады.

35. Сақтауға арналған үй-жайлар мен жабдық таза күйде болады, оларда шаң және қоқыс жиналмайды. Үй-жайлар мен жабдықтарды тазалауға қатысты бағдарламалар, құжатталған рәсімдер, жазбалар қолданыста болады. Жинастыруға (тазалауға) пайдаланылатын жабдық, мүлік және материалдар, сондай-ақ жуғыш және зарарсыздандырғыш дәрілер олар контаминация көзі болмайтындай сипатта таңдалады, пайдаланылады және сақталады.

36. Үй-жайлар жәндіктердің, кеміргіштердің немесе басқа жануарлардың еніп кетуінен қорғауды қамтамасыз ететіндей жобаланады және жабдықталады. Зиянкестердің алдын алу мақсатында бақылау бағдарламасын әзірлеу қажет.

37. Персоналға арналған демалыс бөлмелері, киінетін бөлмелер, жуынатын бөлмелер және дәретханалар сақтау аймақтарынан тиісінше бөлек болады. Қойма үй-жайларында жеке пайдаланылатын тағам өнімдерінің, сусындардың, темекі өнімдерінің, сондай-ақ дәрілік заттардың болуына тыйым салынады.

2.1-кіші бөлім. Үй-жайлардағы өндірістік ортаның темпаратурасы мен жағдайын бақылау

38. Тиісті жабдық, сондай-ақ үй-жайлардағы өндірістік ортаның жағдайын бақылауға арналған рәсімдер, құжаттар (мысалы, стандарттық операциялық рәсімдер) қолданыста болады.

Үй-жайлардағы өндірістік ортаны бақылауды талап ететін сақтау шарттарына мыналар жатады: үй-жайлардағы температура, жарықтандыру, ылғалдылық және тазалық.

39. Сақтауға арналған үй-жайларда оларды пайдалануды бастар алдында пайдалану параметрлерін сипаттайтын жағдайлардың қадағалануымен температураның таралуын бастапқы зерттеу орындалады (температураны картаға түсіру).

Температураны бақылауға арналған жабдық температураның өте елеулі ауытқу нүктелерінде температуралық картаға түсіруді талдаудың нәтижелеріне сәйкес орналастырылады.

Температуралық картаға түсіруді талдау қауіптерді талдау нәтижелеріне сәйкес немесе үй-жай құрылғысында немесе температураны бақылауға арналған жабдықта елеулі өзгеріс енген жағдайларда қайталанады.

Егер бөлме температурасында сақтауға пайдаланылатын үй-жайлар ауданы бірнеше шаршы метрден асып кетпеген жағдайда әлеуетті қауіптерге (жылыту

құрылғыларының болуы және басқалары) талдау жасалады және температураны бақылайтын жабдық температуралық картаға түсіруді талдау нәтижелеріне сәйкес орналастырылады.

3-бөлім. Жабдық

40. Дәрілік заттарды сақтауға және өткізуге ықпал ететін жабдық оның пайдаланылуы (эксплуатация) жөніндегі нұсқаулыққа сай жобаланады, орналастырылады және қызметпен қамтылады. Жабдықтың тиісті операцияларын орындау үшін ең маңызды техникалық қызмет көрсету жоспары бекітіледі.

41. Дәрілік заттарды (өлшеу құралдары) сақтау шарттарын бақылау немесе мониторинг үшін пайдаланылатын жабдық Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тексеріледі және қауіптерді талдау нәтижелеріне және жабдықтың сенімділігіне сүйеніп, белгіленген уақыт аралықтарында калибрленеді.

Жабдықты калибрлеу кезінде өлшеудің ұлттық немесе халықаралық стандарт тәжірибесіне дейін қадағалануын қамтамасыз ету қажет.

42. Қажетті сақтау шарттарынан ауытқуларды жедел анықтау үшін тиісті дабыл жүйелері пайдаланылады. Хабарландыру деңгейлері тиісті түрде орнатылады. Дабыл жүйелері олардың талапқа сай қызмет атқаруын қамтамасыз ету мақсатында мерзім сайын тестіден өткізіледі.

43. Жабдықты жөндеу, қызметпен қамту, тексеру және калибрлеу бойынша операциялар дәрілік заттардың сапасы теріс әсерге ұшырамайтындай сипатта атқарылады. Қажет болса, жөндеу, қызметпен қамту немесе тексеру кезінде пайдалануға жарамды жабдықтың немесе өлшеу құралдарының резервтік қоры жасалады.

44. Ең маңызды жабдықты жөндеу, қызметпен қамту және калибрлеу бойынша операцияларды тиісті үлгіде құжатты ресімдеу қажет, құжаттама сақталады.

45. Ең маңызды жабдыққа мыналар жатқызу керек: кондиционерлер, тоңазытқыш камералары (тоңазытқыштар) немесе құрылғылар, күзет және өрт дабылы, кіруді бақылау жүйелері, желдету жүйесі, ауаны ылғалдандыру және/немесе құрғату жүйелері , термогигрометрлер (психрометрлер) немесе температура мен ылғалдылықты тіркеуге пайдаланылатын өзге жабдық, тасымалдау үшін пайдаланылатын жабдық.

2.2-кіші бөлім. Компьютерленген жүйелер

46. Компьютерленген жүйені пайдалануды бастар алдында жүйенің берілген нәтижелерді дәл, бірыңғай алуға және жаңғыртып алуға қабілетті валидациялау немесе верификациялау арқылы көрініс табады.

47. Компьютерлендірілген жүйенің жазбаша егжей-тегжейлі сипаттамасы бар (мүмкіндігінше диаграммаларды қоса алғанда). Мұндай сипаттама өзекті күйде

сақталады және қағидаттарды, мақсаттарды, қауіпсіздік шараларын, қолдану аясын және негізгі функционалдық ерекшеліктерді, басқа жүйелермен өзара іс-қимыл жасау үшін пайдалану тәртібі мен интерфейсті қамтиды.

48. Компьютерленген жүйеге деректерді енгізу немесе оларды өзгертуді жұмыстың осы түріне жауапты персонал ғана жүзеге асырады. Компьютерленген жүйеде осы өзгерістерді жетілдіретін пайдаланушының көрсетілуімен жүйедегі барлық өзгерістер тіркеледі.

49. Деректерді кездейсоқ немесе заңға қайшы өзгерістер енгізуден қорғауға арналған физикалық немесе электронды құралдар қарастырылады. Сақталған деректердің қолжетімділігі жүйелі түрде тексеріледі. Сақталған деректердің резервтік көшірмелері жүйелі негізде жасалады. Компьютерленген жүйеге енгізілген деректердің резервтік көшірмелері оқшауланған және қауіпсіз орында Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес мерзімде сақталады, бірақ кемінде 5 жылдан аспайды.

50. Жүйе жұмысында бұзылыс болған немесе ол істен шыққан жағдайдағы әрекеттер тәртібін белгілейтін рәсімдер айқындалады, сондай-ақ деректерді қалпына келтіру шаралары қарастырылады.

2.3-кіші бөлім. Біліктілік және валидация

51. Ұйым тиісті монтаждау мен пайдалануды растау мақсатында біліктілікке және (немесе) валидацияға жататын негізгі жабдық пен процестерді айқындайды. Біліктілік және (немесе) валидация бойынша жүргізілетін жұмыстардың көлемі (сақтау, тиеп-жөнелтуге дайындау және өлшеп-орау) тәуекелдерді құжатпен ресімделген талдау негізінде айқындалады.

Жабдық пен процесті пайдалану басталғанға дейін немесе кез келген елеулі өзгерістен кейін (жөндеу немесе техникалық қызметпен қамту нәтижесінде) тиісінше біліктілік және (немесе) валидациялау қажет.

Валидация жасау немесе біліктілік алынған нәтижелерді жинақтайтын, сондай-ақ анықталған ауытқуларға түсіндірмелер беретін есептермен ресімделеді.

52. Белгіленген рәсімнен ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді, оларды жоюға, сонымен қатар олардың келешекте орын алуын болдырмауға бағытталған шаралар (түзету және алдын алу әрекеттері) әзірленеді. Түзету және алдын алу әрекеттерін қажеттілігі статистикалық болжамдау негізінде жүзеге асырылады (Байесов болжамдау моделін қолдану), Тиісті өндірістік практика (GMP) стандартында көрсетілген фармацевтикалық қауіптер талдау тұжырымдамасын және қауіптерді басқару бойынша құралдарды пайдаланылады. Валидация жүргізілген және процесс немесе жабдық қолайлылығы дәлелденген нәтижелерін тиісті персонал бекітеді.

4-тарау. Құжаттама

1-бөлім. Қағидаты

53. Тиісті құжаттама сапа жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады.

Құжаттаманың міндеті ауызша байланыс салдарынан туындайтын қателіктерге жол берілмеуі және дәрілік заттарды дистрибьюциялау кезінде тиісті операцияларды қадағалау қамтамасыз етілуі болып табылады.

2-бөлім. Жалпы талаптар

54. Құжаттамаға мыналар жатады: жазбаша рәсімдер, нұсқаулықтар, шарттар, жазбалар, есептер, сынақтар хаттамалары және қағаз немесе электронды тасығыштарда тіркелген басқа да деректер. Құжаттама тиісті құқығы бар персонал үшін рұқсатты және ретке келтірілген.

55. Персоналдың, шағымдар жолдаған тұлғалардың, сондай-ақ басқа да кез келген жеке тұлғалардың дербес деректерін өңдеу, дербес деректердің үшінші тұлғаларға берілуін қоса, дербес деректерді өңдеу, сақтау тәртібін белгілейтін Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

56. Құжаттамада дистрибьютор орындаған барлық үдерістер жеткілікті дәрежеде қамтылуы және персоналға түсінікті болуы қажет. Құжаттама мәтіні екі мағыналы тұжырымдар мен қателіктерге жол бермейтін, түсінікті болуы тиіс.

57. Рәсімдерді жауапты тұлға бекітеді, қолын және күнін қояды. Құжаттаманы белгіленген талаптарға сай, арнайы тағайындалған тұлғалар бекітеді, қолын және күнін қояды. Құжаттама қолжазба күйінде болмайды, қолмен жазылған жазбалар түсірілген жағдайларда қажетті жолдардың түгел болуын қарау қажет.

58. Құжаттамаға енгізілген кез келген түзетулерге күн және қол қойылады; түзетулер бастапқы жазбаларды оқып шығу мүмкіндігі сақталатындай сипатта енгізіледі. Қажет болған жағдайда түзетулер енгізу себептері көрсетіледі.

59. Құжаттама Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген кезең ішінде, бірақ кемінде 5 жыл сақталады. Персоналдың дербес деректері олардың дәрілік заттарды дистрибьюциялау мақсатында сақтау талабы тоқтатылған бойда жойылады немесе иесіздендіріледі.

60. Әр қызметкерге өз лауазымдық міндеттемелерін орындау үшін қажетті құжаттамаға жедел рұқсат беріледі.

61. Қолданыстағы және белгіленген тәртіпте бекітілген рәсімдерді пайдалануға ерекше көңіл бөлу керек. Құжаттың атауы және оның мақсаты нақты көрсетіледі. Құжаттар жүйелі түрде қайта қаралады және өзекті мәні сақталады. Рәсімдерде нұсқаларды тексеруді қолдану қажет. Құжаттарды қайта қараудан кейін күшін жойған құжат редакциясын алдын ала көздеусіз пайдалануға мүмкіндік беретін жүйе болады. Редакциясы ескірген рәсімдер және күшін жойған рәсімдер құжат айналысынан шығарылады және мұрағатталады.

62. Алынған немесе жеткізілген өнімге қатысты кез келген әрекеттердің орындалуы бойынша жазбалар, сондай-ақ брокерлік қызметтер көрсету жөніндегі жазбалар (мысалы өтінімдер, шоттар, тауар жүккұжаттары) немесе басқа да жазбалар электронды немесе басқаша түрде сақталады.

Жазбаларда қамтылатын ақпарат: дәрілік заттардың күні, атауы, сатып алынған немесе жеткізілген дәрілік заттар саны, жеткізушінің, алушының немесе жүкті алушының атауы және мекенжайы (қолданылу мүмкіндігіне қарай), сондай-ақ серия нөмірі.

Жазбалар сәйкесті операциялар атқарылған бойда жазылады.

5-тарау. Дәрілік заттарды дистрибьюциялау процесі

1-бөлім. Қағидаты

63. Дистрибьютордың барлық әрекеттері дәрілік заттардың сәйкестілігін жоғалтпай және қаптамасында көрсетілген талаптардың қадағалануымен жүзеге асырылады. Дистрибьютор тарату тізбегіне жалған дәрілік заттардың еніп кету қаупін жоққа шығару үшін қажетті шаралар қабылдайды.

64. Дистрибьюциялауға мына дәрілік заттар жатады:

1) Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тіркелген;

2) Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес тіркелмеген және (немесе) кіргізілетін (кіргізілмейтін).

65. Басқа мемлекеттен дәрілік заттар сатып алатын дистрибьютор тіркеу куәлігі (сауда лицензиясы) ұстаушысынан (иесінен) басқа өзінің тіркеу куәлігі ұстаушысын (иесін) хабардар етуге міндетті.

66. Осы бөлімдегі қосымшаға сәйкес орындалып жатқан барлық әрекеттер сапа жүйесінің құжаттамасына сәйкес толық жазылған.

2-бөлім. Жеткізушілерді бағалау

67. Дистрибьютор дәрілік заттарды уәкілетті орган берген дәрілік заттарды өндіру немесе дистрибьюциялау қызметін жүзеге асыруға рұқсатнамалары бар ұйымнан ғана алады.

Басқа дистрибьютордан дәрілік заттар сатып алатын дистрибьютор дәрілік заттарды жеткізушінің тиісті дистрибьюторлық практика талаптарын қадағалағанына және уәкілетті орган берген тиісті қызмет түрін жүзеге асыруға рұқсатнамалары барына көз жеткізеді.

68. Жеткізушілерді бағалау және мақұлдау бойынша іс-шаралар дәрілік заттар сатып алынғанша орындалады. Осы іс-шаралар рәсімдерге сәйкес атқарылады, ал олардың нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді және мерзім сайын тексеріледі.

69. Жаңа жеткізушілермен жасасқан шарттарға қол қойылғанда ұйым оның құзіреттілігін, сенімділігін және қойылған талаптарға сәйкестігін анықтау мақсатында жеткізушіні тиісті тексеруден өткізеді.

Мыналарға ерекше көңіл бөлінеді:

1) жеткізушінің абыройы мен сенімділігіне;

2) жалғанға көбірек ұшыраған дәрілік заттарды жеткізу жөніндегі ұсыныстарға;

3) әдетте шектеулі көлемде ғана қолжетімді болатын дәрілік заттардың үлкен партиясын жеткізу жөніндегі ұсыныстарға;

4) нарықтық бағаға сәйкес келмейтін баға жөніндегі ұсыныстарға.

3-бөлім. Тапсырыс берушілерді (алушыларды) бағалау

70. Дистрибьютор дәрілік заттарды тек тиісті рұқсаты (лицензиясы) немесе дәрілік заттар айналысына қатысты әрекеттер атқаруға арналған Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес басқа да заңды негіздемелері бар ұйымдардың жеткізгеніне көз жеткізеді.

71. Жоғарыда көрсетілген талаптардың орындалуын бастапқы және кейінгі тексеруге қатысты әрекеттерге мыналар жатады:

1) тиісті лицензиялар (рұқсатнамалар) көшірмелерін алу;

2) мемлекеттік органдарының сайттарында жарияланған құжаттардағы ақпараттардың түпнұсқалығын тексеру;

3) алушының біліктілігін немесе Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес дәрілік заттар айналысына қатысты әрекеттерді жүзеге асыру құқығының барын растайтын құжаттарды сұрату.

72. Дистрибьютор жасалған келісімдерді қадағалайды және есірткіні, психотропты заттарды және басқа да қауіпті заттарды тарату тізбегіндегі кез келген ауытқуларға қатысты тергеу жүргізеді. Дәрілік заттардың тағайындалуы бойынша пайдаланылмағанын білдіретін тіркелген өткізу рәсімдерінен ауытқулар анықталғанда тергеу жүргізіледі. Анықталған деректер туралы уәкілетті мемлекеттік органға хабарланады.

4-бөлім. Дәрілік заттарды қабылдап алу

73. Дәрілік заттарды қабылдап алу операциясы бойынша негізгі міндеттері мыналар :

1) қабылданған дәрілік заттардың тауарға қоса берілген құжаттамаға сәйкестігін тексеру;

2) дәрілік заттардың бекітілген жеткізушіден алынғанын тексеру;

3) тасымалдау үдерісінде орын алатын көзге көрінетін бүліністерінің бар-жоғын тексеру.

74. Арнаулы сақтау шарттарын немесе қауіпсіздік шараларын талап ететін дәрілік заттар бірінші кезекте қабылданады және қажетті тексеру іс-шаралары орындалған соң тиісті сақтау аймағына шұғыл орналастырылады.

75. Оқытылған персонал басқа елден келіп түскен дәрілік заттардың нарыққа рұқсат ету дәлелдемелерін олар өткізу аймағына тиісті үлгіде орналастырылғанша мұқият тексереді.

5-бөлім. Сақтау

76. Дәрілік заттар оған әсер етуге қабілетті басқа өнімдерден бөлек сақталады және жарықтың, температураның, ылғалдылықтың және басқа да сыртқы факторлардың зиянды әсерінен қорғалады. Арнаулы сақтау шарттарын талап ететін дәрілік заттарға ерекше көңіл бөлінеді.

77. Дәрілік заттарды тасымалдау ыдысы оларды сақтауға орналастыру алдында тазаланады.

78. Қойма операциялары қажетті сақтау шарттарын, сондай-ақ қауіпсіздік шараларын қамтамасыз етумен орындалады.

79. Дәрілік заттар дистрибуциясы (жөнелтілуі) жарамдылық мерзімі аз дәрілік заттар бірінші кезекті жөнелтумен ұйымдастырылады (FEFO – first expire first out). Осы талаптан ауытқулар құжатталады.

80. Дәрілік заттарды сақтағанда және олармен жұмыс істегенде қаптама бүтіндігіне нұқсан келуін, шашылып қалуын, контаминация мен шатастыруды болдырмауға бағытталған шаралар қабылданады. Қаптамасы осындай сақтау үшін арнайы жасалған жағдайларды (мысалы, медициналық газ толтырылған баллондар) қоспағанда, дәрілік заттар еденде сақталмауы тиіс.

81. Жарамдылық мерзімі өткен дәрілік заттар не физикалық тұрғыда (арнаулы үй-жайға немесе сақтау аймағына орналастырылған), не баламалы оқшаулауды қамтамасыз ететін электронды құралдар көмегімен жеткізуге жарамды санаттан шұғыл шығарылады.

Қойма қорларын талдау Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес жүйелі жүргізіледі. Анықталған ауытқулар құжат жүзінде ресімделеді, әрі оларға қатысты тергеу жүргізіледі.

6-бөлім. Жою

82. Жоюға арналған дәрілік заттар тиісті үлгіде таңбаланады, оларды үй-жайда немесе кіруге шектеу қойылған аймақта бөлек сақтау қамтамасыз етіледі, осы орайда олармен жасалатын операциялар жазбаша рәсімдерге сәйкес атқарылады.

83. Жою Қазақстан Республикасы заңнамасына немесе дәрілік заттар айналысына, тасымалдауға және жоюға қатысты қолайланған халықаралық талаптарға сәйкес жүзеге асады.

Жою жөніндегі жазбалар Қазақстан Республикасы заңнамасына сай уақыт кезеңі бойына сақталады.

7-бөлім. Жөнелтуге дайындау

84. Жөнелтуге талапқа сай сападағы дәрілік заттардың дайындалуы бақыланады. Жөнелтуге дайындау сәтінде дәрілік заттардың алушымен және жөнелтушімен келісілген қалдықтық жарамдылық мерзімі болады.

8-бөлім. Жеткізу

85. Жеткізуге Қазақстан Республикасы заңнамасында көзделген құжаттар (шот-фактура, тауар-тасымалдау жүкқұжаты, халықаралық жүкқұжат, инвойс, әуе-жүкқұжаты және т.б.) бірге жүреді. Ілеспе-құжаттарда көрсетілетін мәліметтер: дәрілік заттың күні, атауы, серия (партия) нөмірі, жеткізілген саны, дәрілік түрі, дозалануы, жеткізушінің атауы және мекенжайы, жүкті алушының атауы және мекенжайы (егер ол заңды мекенжайынан бөлек болса, көтерме сауда қоймасының нақты мекенжайы), сонымен қатар қажетті тасымалдау және сақтау шарттары қамтамасыз етіледі.

Жеткізілім жөніндегі жазбалар дәрілік заттардың нақты орналасқан жерін анықтауға болатындай сақталады.

9-бөлім. Экспорттау

86. Дәрілік заттарды экспорттаушы ұйымның рұқсатнамалар мен хабарламалар туралы Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес дәрілік заттар дистрибьюциясын жүзеге асыратын лицензиясы немесе дәрілік заттарды өндіруге берілген лицензиясы болады.

87. Осы Стандарт дәрілік заттарды толық көлемде экспорттауға қолданылады. Экспортталатын дәрілік заттарды Қазақстан Республикасы аумағында тіркемеуге болады. Бұл орайда ұйымдарда осы дәрілік заттардың нарыққа түсуіне жол бермеуге бағытталған қажетті шаралар қабылданады.

Дәрілік заттарды экспорттағанда ұйым жеткізілімнің тиісті мемлекеттің дәрілік заттар дистрибьюциясына арналған заңнамасына сәйкес дәрілік заттарды алуға заңды негіздемелері бар тұлғалардың мекенжайына жіберілгеніне көз жеткізеді.

6-тарау. Дәрілік заттардың жалған болуына шағымдану, қайтару, күдіктену және оны айналыстан кері қайтару

1-бөлім. Қағидаты

88. Барлық шағымдар, қайтару жағдайлары, жалғандығына күдіктену, сондай-ақ дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару құжат жүзінде ресімделеді және белгіленген рәсімдерге сәйкес талданады. Тиісті жазбалар уәкілетті органның иелігінде.

89. Қайтарылған дәрілік заттарды бағалау олардың қайта жеткізілуі мақұлданған шешім қабылданғанға дейін атқарылады. Жалған дәрілермен сәтті күресу үшін өткізу тізбегінің барлық қатысушылары келісімді әрекеттерді жүзеге асырады.

2-бөлім. Шағымдары

90. Шағымдар мынадай ақпаратты көрсетумен тіркеледі: шағымдарды алу күні, ұйымның атауы немесе тұлғаның тегі, аты, әкесінің аты (бар болғанда), олардың байланыс деректері (телефон/факс нөмірі, эл. пошта, мекенжайы), дәрілік заттардың, дәрілік түрдің атауы, дозалануы, серия (партия) нөмірі, көлемі, шағымдар себебі және т.б.

Бұл тұрғыда дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар және дистрибьюция талаптары мен шарттарын қадағалауға қатысты шағымдар болып жіктеледі.

91. Егер шағым дәрілік заттардың сапасына қатысты болса немесе сапасыз (жалған) дәрілік заттардың болуы жорамалданса, өндіруші және/немесе тіркеу куәлігінің иесі бұл жөнінде шұғыл хабарландырады.

92. Дистрибьюция талаптары мен шарттарын қадағалауға қатысты шағымдарға қатысты шағымдану себептерін немесе түп көзін анықтау мақсатында тергеу жүргізіледі.

93. Шағымдармен жұмыс істейтін тұлға тағайындалады, сонымен қатар дистрибьютордың басқа қызметкерлерін қажетті көлемде жұмылдыруға болады.

94. Шағымдарға қатысты тергеу және талдау нәтижелері бойынша қажеттілігіне қарай түзету және сақтандыру шаралары, соның ішінде, егер бұл қажет болса, уәкілетті органға хабарлау қамтылатын тиісті шаралар қабылданады.

3-бөлім. Кері қайтарылған дәрілік заттар

95. Кері қайтарылған дәрілік заттармен жасалатын операциялар спецификасы, арнаулы сақтау шарттары, сондай-ақ бастапқы жөнелту сәтінен бастап өткен уақыт кезеңі ескерілетін қауіптерді бағалауға негізделіп, құжатталған рәсімдерге сәйкес атқарылады. Қайтару Қазақстан Республикасы заңнамасына және өнімді қайтаруға қатысатын тараптардың арасындағы шарттық міндеттемелерге сәйкес жүзеге асырылады.

96. Бұрын жөнелтілген дәрілік заттар, егер төменде атап көрсетілген барлық шарттар орындалған жағдайда ғана жеткізуге жарамды санатқа қайтарылады:

1) дәрілік заттардың екіншілік (тұтынушылық) қаптамасының бүтіндігіне нұқсан келмеген, бүліну іздері жоқ, жарамдылық мерзімі өтпеген, өнім айналыстан шығарылмаған;

2) алушы дәрілік заттарды тасымалдауға және сақтауға арнаулы жағдайларын растайтын құжаттарды көрсетеді;

3) дәрілік заттарды осы әрекеттерді орындауға тағайындалған құзіретті тұлға тексерген және бағалаған;

4) дистрибьютордың дәрілік заттарды аталған алушыға жеткізгеніне (тиісті ілеспе-құжаттардың қоса берілген көшірмелеріне сай), серия/партия нөмірінің құжаттарда көрсетілуіне сәйкестігіне, әрі осы дәрілік заттар жалған деп болжауға негіздеме жоқ екеніне дәлелдері бар.

Ерекше температурада сақтау шарттарын талап ететін дәрілік заттар, егер олардың бүкіл өткен уақыт бойы талапқа сай жағдайларда сақталғанына және тасымалданғанына құжатты дәлелдері болған жағдайда, жеткізуге жарамды санатқа қайтарылады.

97. Кез келген ауытқулар анықталған жағдайда дәрілік заттардың сақталуын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін қауіптерді бағалау жүргізіледі. Атап көрсетілген дәлелдерінде мына сатылар қамтылады:

1) алушыға жеткізу;

2) өнімді тексеру (сәйкестендіру);

3) тасымалдау қаптамасын (жеткізу үшін контейнерді) ашу;

4) дәрілік заттарды тасымалдау қаптамасына (жеткізу үшін контейнеріне) қайтару;

5) дәрілік заттарды жинау және дистрибьюторға қайтару;

6) дәрілік заттарды дистрибьютордың арнаулы сақтау аймағына орналастыру.

98. Қайтарылған өнімді құжатты ресімдеусіз қабылдауға рұқсат етілмейді.

99. Жеткізуге жарамды санатқа қайтарылған дәрілік заттар жарамдылық мерзімі аз өнімді бірінші кезекте жөнелту жүйесінің (FEFO) тиімді қызметін атқаруымен орналастырылады.

100. Ұрланғаны анықталған дәрілік заттар жеткізуге жарамды санатқа қайтарылмайды және алушыға жеткізілмейді.

4-бөлім. Жалған дәрілік заттар

101. Дистрибьютор уәкілетті органды, сондай-ақ тіркеу куәлігінің ұстаушысын (иесін) жалған дәрілік зат немесе жалғанға күдік тудыратын дәрілік заттар жөнінде хабарландырады. Осы әрекеттер белгіленген құжатталған рәсімдермен бекітіледі. Алынған ақпарат барлық бастапқы деректерінің сақталуымен құжат жүзінде ресімделеді, әрі оған қатысты тергеу жүргізіледі.

102. Өткізу тізбегінде анықталған жалған дәрілік заттар шұғыл физикалық оқшауланады және арнайы бөлінген үй-жайда немесе кіруге шектеу қойылған аймақта басқа өнімнен бөлек сақтауға орналастырылады.

103. Жалған дәрілік заттармен жасалатын барлық операциялар жазбасының сақталуымен құжатты ресімделеді.

5-бөлім. Айналыстан кері қайтару

104. Дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару әрекеттерінің тиімділігі жүйелі (жылына бір реттен сиретпей) бағаланады.

105. Ұйымда ең қысқа мерзімдерде кез келген уақыт сәтінде айналыстан кері қайтару және алып тастау әрекеттерін ұсыну мүмкіндігі болады.

106. Дистрибьютор, қажет болса, уәкілетті органда бекітілетін айналыстан кері қайтару туралы ақпараттық хат нұсқауларын орындайды.

107. Айналыстан кері қайтару және алып тастау әрекеттері олардың атқарылу сәтінде құжат жүзінде ресімделеді. Кері қайтару құжаттамасы уәкілетті органға қолжетімді.

108. Дистрибьюцияға қатысты жазбалар дәрілік заттарды айналыстан кері қайтару және алып тастауға жауап беретін тұлға үшін рұқсат етіледі және онда экспортталатын дәрілік заттар мен олардың үлгілеріне қатысты деректерді қоса, дәрілік заттардың дистрибьюторлары және тікелей алушылары (жұмыс кезінде және жұмыстан тыс сағаттарда жетімді болатын мекенжай, телефон нөмірі және (немесе) факс нөмірі, серия /партия нөмірі, атауы, дәрілік түрі, дозалануы, сондай-ақ жеткізілген саны) туралы жеткілікті ақпарат мазмұндалады.

109. Айналыстан кері қайтару және алып тастау кезінде атқарылатын әрекеттердің орындалу бірізділігі құжат жүзінде ресімделеді және қорытынды есеп құрастырылады.

7-тарау. Аутсорсингке берілетін қызмет

1-бөлім. Қағидаты

110. Осы Стандарт қолданылатын және бөгде орындаушыларға (аутсорсингіге) берілетін кез келген қызмет талапқа сай айқындалады және келісіледі, дәрілік заттардың сақталуына нұқсан келтіруге қабілетті айырмашылықтарға жол бермеу мақсатында бақыланады. Тапсырыс беруші-дистрибьютор мен орындаушының арасында жазбаша шарт жасалады, онда тараптардың әрқайсысының міндеттері нақты белгіленеді.

2-бөлім. Тапсырыс беруші

111. Тапсырыс берушіге аутсорсингіге берілген қызмет үшін жауапкершілік жүктеледі.

Тапсырыс беруші орындаушының шарт бойынша міндеттемелерін орындауға құзіретті екеніне көз жеткізеді, шарт және тексерулер арқылы орындаушының тиісті дистрибьюторлық практика талаптарын қадағалауын қамтамасыз етеді.

Орындаушының шарт талаптарын орындау заңдылығын, құзіреттілігін және мүмкіндігін тексеру аутсорсингіге берілген қызметті атқару басталғанша, сондай-ақ осындай қызметке елеулі өзгерістер енгізілген жағдайда жүргізіледі. Аутсорсингке берілген қызметпен байланысты тексерулер жүргізу жүйелілігі қауіптерді талдау негізінде айқындалады. Тексеру жүргізу мерзімдері мен талаптары тараптармен келісіледі.

112. Тапсырыс беруші орындаушыға осы дәрілік заттарға қолданылатын арнаулы талаптарға, сондай-ақ қолданыстағы басқа кез келген талапқа сәйкес аутсорсингіге берілген қызметті атқаруға қажетті барлық ақпаратты ұсынады.

3-бөлім. Орындаушы

113. Орындаушының тапсырыс беруші үшін шартта көрсетілген жұмыстарды (қызметтерді) талапқа сай орындайтын үй-жайлары мен жабдығы, рәсімдері, білімі мен тәжірибесі, сондай-ақ білікті қызметкерлері болады.

114. Орындаушы шарт бойынша өзіне орындауға тапсырылған жұмыстарды тапсырыс берушінің мұндай жолдауды алдын ала бағалауынсыз және мақұлдауынсыз, сондай-ақ тапсырыс беруші немесе орындаушының үшінші тарапқа жүргізетін тексеруіне дейін үшінші тарапқа жолдамайды. Орындаушы мен кез келген үшінші тарап арасындағы шарт орындалған жұмыстар жөніндегі ақпараттың тапсырыс беруші мен орындаушы арасындағы шартқа сәйкес ұсынылғанына кепілдік береді.

115. Орындаушы тапсырыс берушінің дәрілік заттарының сапасын жоғалтуға әкелуі мүмкін қандай да бір әрекеттер істемейді.

116. Орындаушы шарт талаптарына сәйкес тапсырыс берушінің дәрілік заттарының сапасына қатысты кез келген ақпаратты тапсырыс берушіге хабарлайды.

8-тарау. Өзін-өзі инспекциялау

1-бөлім. Қағидаты

117. Өзін-өзі инспекциялаулар дәрілік заттардың тиісті дистрибьюторлық практика талаптарының енгізілуін және қадағалануын бақылау үшін, сондай-ақ қажетті түзету шараларын әзірлеу мақсатында жүргізіледі.

2-бөлім. Өзін-өзі инспекциялау

118. Тиісті дистрибьюторлық практика қағидаларының барлық аспектілерін қамтитын, Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына, нұсқаулар мен

рәсімдердің талаптарына сәйкес дербес инспекциялар жүргізу бағдарламасы даярланады.

119. Өзін-өзі инспекциялау ұйым қызметінің жекелеген қырларын қамтитын бірнеше өз бетінше тексерулерге бөлінеді. Өзін-өзі инспекциялау дистрибьютордың бейтарап және мұқият арнайы тағайындалған білікті персонал жүргізеді. Тәуелсіз сыртқы сарапшылар өткізген аудиттерге де рұқсат етіледі, бірақ олар өзін-өзі инспекциялауды алмастыра алмайды.

120. Өзін-өзі инспекциялау нәтижелері құжат жүзінде ресімделеді. Есептерде инспекция барысында алынған бүкіл ақпарат мазмұндалады. Есептің көшірмесі ұйым басшылығына, сонымен қатар басқа да тиісті тұлғаларға ұсынылады.

Кемшіліктер мен ауытқулар анықталған жағдайда олардың себебі түсіндіріледі, сондай-ақ түзету және сақтандыру шаралары әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді және олардың орындалуы бақыланады.

9-тарау. Тасымалдау

1-бөлім. Қағидаты

121. Дәрілік заттарды жеткізетін дистрибьютор оларды тасымалдауды олардың сақталуы мен тұтастығы, қоршаған орта факторларының әсерінен қорғалуы, тасымалдау үдерісінде қажетті температуралық режимнің (сақтау шарттары) қадағалануы, сондай-ақ жалғанға жол берілмеуі қамтамасыз етілетін жағдайларда жүзеге асырады.

122. Тасымалдау тәсіліне қарамастан, дәрілік заттардың сапасы мен тұтастығының тасымалдау үдерісінде теріс әсерлерге ұшырамағанын растау мүмкіндігі қамтамасыз етіледі.

123. Тасымалдауды жоспарлау болжамды қауіптерді талдау негізінде жасалады.

2-бөлім. Тасымалдау

124. Дәрілік заттарды сақтаудың қажетті шарттары бүкіл тасымалдау кезеңі бойына өндірушінің нұсқауларына немесе қаптамадағы ақпаратқа сәйкес қадағаланады.

Тасымалдау үдерісінде температуралық режимнің бұзылуы немесе дәрілік заттардың бүлінуі сияқты ауытқулар орын алған жағдайда анықталған ауытқулар туралы ақпарат жөнелтушіге және алушыға хабарланады. Ауытқулар орын алған және осы факторларды тергеу кезіндегі әрекеттер тәртібін белгілейтін рәсім әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді.

125. Ұйым дәрілік заттарды тасымалдауға пайдаланылатын көлік құралдарының және жабдықтың олардың пайдалану мақсаттарына сәйкес болуын және олардың

қаптама бүтіндігіне нұқсан келуіне және дәрілік заттар сапасың жоғалтуға әкелуі мүмкін жайсыз әсерлерден қорғау мақсатында талапқа сай жиынтықталуын қамтамасыз етеді.

126. Дәрілік заттар тасымалданатын көлік құралы және оның жабдығы таза күйде ұсталады және, қажеттілігіне қарай, Қазақстан Республикасы заңнамасында белгіленген санитарлық нормалар талаптарына сәйкес, жуғыш және зарасыздандырғыш заттар пайдаланылатын өңдеуден өткізіледі. Тазалау және қауіпсіздік шараларын қоса алғанда дәрілік заттарды дистрибьюциялау үшін қолданылатын транспорттық құралдар мен жабдықтар қызмет көрсету және эксплуатациялау бойынша жазбаша рәсімдер әзірленуі керек.

127. Температурасын бақылау қажеттілігін айқындау таңдалған бағыт бойынша тасымалдануымен байланысты қауіптерін талдауға негізделеді. Тасымалдау үдерісінде көлік құралының ішінде орнатылған немесе контейнердегі температураны бақылауға пайдаланылатын жабдық Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес мерзім сайын техникалық қызметпен қамту, калибрлеу және тексеруден өткізіледі.

128. Дәрілік заттарды тасымалдау кезінде арнаулы транспорттық құралдар мен жабдықтарды мүмкіндігінше қолдану керек. Егер жиынтықталмаған көлік құралдары мен жабдық пайдаланылса, дәрілік заттардың сапасын сақталуын қамтамасыз ететін құжат жүзінде ресімделген шаралар әзірленеді.

129. Дәрілік заттар жеткізілімге берілген құжаттарда көрсетілген мекенжай бойынша жеткізіледі және тікелей алушының үй-жайында беріледі. Дәрілік заттар қандай да бір басқа үй-жайларда қалдырылмайды.

Жұмыстан тыс сағаттарда шұғыл жеткізілімдерді ұйымдастыру үшін құжатталған рәсімдер негізінде әрекет ететін мамандандырылған персонал тағайындалады.

130. Үшінші тұлғалардың тасымалдауы осы Стандарттың 7-тарауында белгіленген талаптарды қамтитын шарт негізінде жүзеге асырылады.

Тасымалдау компаниялары дәрілік заттарды тасымалдау жағдайларына қойылатын талаптар туралы хабарланады.

Дәрілік заттарды тасымалдау талаптарын қадағалау жауапкершілігі дистрибьюторға жүктеледі.

Дәрілік заттарды тасымалдау талаптарын қадағалау жауапкершілігі өнімді жіберуші мен алушының арасында жасалған келісімшартпен белгіленеді.

131. Тасымалдау жөнелту және кері жөнелту операцияларымен қатар жүретін және уақытша сақтау қоймасында аралық сақтауды қамтитын жағдайларда уақытша сақтау қоймаларында сақтау шарттарына және қауіпсіздікті қамтамасыз етуге ерекше көңіл бөлінеді. Бақыланатын сақтау шарттарына температура, жарықтың әсерінен қорғау, үй-жайлардағы ылғалдылық пен тазалық жатады.

Тасымалдаудың кезекті сатысының алдында уақытша сақтау ұзақтығын қысқарту шаралары қабылданады.

3-бөлім. Ыдысы, қапталуы және таңбалануы

132. Дәрілік заттар оның сапасына теріс әсерін тигізбейтін тасымалдау ыдысында тасымалданады және сыртқы әсерден сенімді қорғалуын қамтамасыз етеді, соның ішінде контаминация мүмкіндігін болдырмайды.

Тасымалдау ыдысы мен қаптамасын таңдау дәрілік заттарды сақтау және тасымалдау шарттарына қойылатын талаптарға, талап етілетін мөлшерін орналастыруға қажетті көлеміне, қоршаған орта температурасының болжамды ауытқуларына, кеден қоймаларында уақытша сақтауды қоса, тасымалдаудың ең көп болжамды ұзақтығына негізделеді.

133. Дәрілік заттардың тиісті айналысын және қауіпсіздік деңгейін қамтамасыз ету үшін тасымалдау ыдысына оны қолдануға және сақтауға қатысты талаптар туралы, сондай-ақ қажетті сақтандыру шаралары туралы жеткілікті ақпарат мазмұндалатын таңба түсіріледі. Тасымалдау ыдысындағы ақпарат мазмұны мен шығу тегінің сәйкестендіру мүмкіндігін қамтамасыз ету қажет.

4-бөлім. Ерекше айналысты талап ететін дәрілік заттар

134. Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес айрықша бақыланатын түрлерге жататын құрамында есірткі, психотропты заттар және олардың прекурсорлары, улар (улы заттар) бар дәрілік заттар сияқты ерекше қолдануды талап ететін дәрілік заттарды тасымалдағанда дистрибьюторға Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес қауіпсіз және заңға қайшы әрекеттен қорғалған тасымалдау режимін қамтамасыз етеді.

Атап көрсетілген дәрілік заттарды жеткізуге қатысты қосымша бақылау жүйелері іске қосылады. Олар ұрланған жағдайдағы әрекеттер тәртібін белгілейтін рәсімдер әзірленеді және құжат жүзінде ресімделеді. Кез келген ұрлық жағдайлары құжатталады
.

135. Күшті әсер ететін және радиобелсенді дәрілік заттар қорғалған, мамандандырылған және сенімді көлік құралдарында тасымалданады. Қабылданған қауіпсіздік шаралары Қазақстан Республикасы заңнамасына және халықаралық шарттарға сәйкестеледі.

136. Жылуға төзімсіз дәрілік заттарды тасымалдағанда дәрілік заттарды өндіруші, дистрибьютор және алушының арасында жылжыту кезіндегі қажетті тасымалдау шарттарын қамтамасыз ету үшін тиімді жабдықты (қажетті температуралық режимді қамтамасыз ететін изотермиялық қаптама, контейнерлер немесе көлік құралдары) пайдаланылады.

Қажетті температуралық режимнің сақталуын қамтамасыз ететін көлік құралдарын пайдаланғанда тасымалдау үдерісіндегі температураны бақылауға пайдаланылатын жабдық жүйелі техникалық қамтудан, тексеруден және калибрлеуден өтеді.

Температуралық картаға түсіруге талдау пайдалану параметрлері көрініс беретін шарттарды сақтаумен және маусымдық ауытқуларды ескерумен жасалады.

Алушының сұратуы бойынша термолабильді дәрілік заттардың сақтау және тасымалдау кезінде температуралық режимнің сақталуын растайтын деректер ұсынылады.

137. Изотермиялық контейнерлердегі суыту элементтері дәрілік заттармен тікелей жанасу болмайтындай орналастырылады. Персонал изотермиялық контейнерлерді даярлау рәсімдеріне қойылатын талаптарға (маусымдық ерекшеліктер ескеріліп), сондай-ақ суыту элементтерін қайта пайдалануға қойылатын талаптарға оқытылады.

Жеткіліксіз салқындатылған суыту элементтерін қайта пайдалануға жол бермеуге бағытталған шаралар әзірленеді. Салқындатылған және мұздатып қатырылған суыту элементтерінің арасында тиісті физикалық оқшаулау қамтамасыз етіледі.

Жылуға төзімсіз дәрілік заттарды жеткізу және температуралардың маусымдық ауытқуларын бақылау үдерісі құжатталған рәсімдерде сипатталады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15 бұйрығына
5-қосымша

Тиісті дәріханалық практика станддарты (GPP)

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Тиісті дәріханалық практика стандарты (GPP) (бұдан әрі – Стандарт) Қазақстан Республикасы халқына фармацевтика қызметкерлерінің көрсететін фармацевтикалық қызметінің тиісті сапасын қамтамасыз ету мақсатында әзірленген, Стандарттың талаптарын және Қазақстан Республикасының халқына фармацевтикалық қызмет көрсетудің сапасын басқару жүйесін ұйымдастыруды анықтайды. Осы Стандарт халықты сапалы, қауіпсіз дәрілік заттар және медициналық бұйымдармен қамтамасыз етуге, оларға дәрілік заттар туралы нақты ақпарат беруге, салауатты өмір салтын насихаттауға және аурудың алдын алуға, рецептуралық дәрілік препараттарды ұтымды қолдануды қамтамасыз етуге, дәрілік препараттардың орын алған жағымсыз әсерлері туралы ақпаратты беруге және өзін өзі емдегенде көмек көрсетуге бағытталған.

Осы Стандарт дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды пайдалануды оңтайландыруға және ем нәтижесіне баға беруге мүмкіндік беретін дәрігердің, пациент және фармацевтің өзара байланысын қамтамасыз етуге бағытталған.

Осы Стандарт дәрілік заттардың бөлшек саудасын жүзеге асыратын ұйымдарда қолданылады.

Дәріханалық ұйымдар дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада өткізуге, дәрілік препараттарды дайындауға байланысты фармацевтикалық қызметті лицензиялауға қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес келеді.

Қазақстан Республикасында бақылауға жататын есірткілік дәрілер, психотроптық заттар және прекурсорларды алу, сақтау, өткізу және жою Қазақстан Республикасының есірткілік дәрілер, психотроптық заттар және прекурсорлар туралы заңнамасына сәйкес жүзеге асырылады.

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада тарату бойынша жұмысты ұйымдастыру олардың тиісті сапасын және тұрғын халыққа білікті қызмет көрсетуге кепілдік береді және қамтамасыз етеді.

Фармацевтикалық қызметтер көрсететін дәріханалық ұйымдар төмендегіше бөлінеді:

1) негізгі: бақыланатын дәрілік препараттарды босату, медициналық ұйымдардың талап етуі бойынша дәрілік заттарды дәрігердің рецептісі арқылы және рецептісіз босату, дәріханалық тауарлардың түр-түрін босату, дәрілік түрлерді экстемпоральді дайындау, олардың сапасын бақылау, сақтау;

2) қосымша: халыққа анықтамалық, ақпараттық, консультациялық қызмет көрсету, телефон арқылы дәріханалық тауарлардың түр-түріне тапсырыс қабылдау бойынша жұмыс, рецептісіз босатылатын дәрілік заттарды және дәріханалық тауарлардың ассортиментін үйге жеткізіп беруді толықтыру, телефон арқылы жоқ дәрілік препараттарды резервтеу, тауарлық жеңілдікті пайдалану, науқастарды күтуге арналған заттардың прокаты, жағымды жұмыс режимі, фитобар қызметі, өзіне өзі қызмет ету.

2. Осы Стандартта мынадай терминдер мен анықтамалар пайдаланылады:

1) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада тарату – Қазақстан Республикасының "Рұқсат беру және хабарламалар туралы" 2014 жылғы 16 мамырдағы заңнамасына (бұдан әрі – Заң) сәйкес берілген фармацевтикалық қызмет лицензиясы, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада өткізуге, дәрілік препараттарды дайындауға қосымшаның немесе хабарламаның қабылдануы туралы мемлекеттік орган немесе халыққа қызмет көрсету орталығының белгісі бар талон немесе медициналық бұйымдарды бөлшек саудада таратуға электрондық құжат түріндегі талон негізінде дәріханалық ұйымдар жүзеге асыратын ие болуға (әкелуден басқа), сақтауға, таратуға, соңғы тұтынушыға өткізуге (алып кетуден басқа), жоюға байланысты фармацевтикалық қызмет.

2) дәрілік препараттарды ұтымды пайдалану – дәрілік препараттарды емдеу курсы бойына жеке талаптарына жауап беретін клиникалық қажеттілігіне сәйкес дозада қолдану;

3) дәріханалық тауарлардың ассортимент – дәріханалық ұйымдар арқылы таратылатын емдік, емдік-профилактикалық, емдік-диагностикалық және сауықтыру мақсаттарына арналған өнеркәсіптік өндіріс өнімдері;

4) дәріханалық ұйым – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды дайындау және бөлшек саудада тарату бойынша фармацевтикалық қызметті жүзеге асыратын денсаулық сақтау ұйымы;

5) құжаттама – дәріханалық ұйым жүргізетін барлық операцияларды растайтын құжаттар жиынтығы;

6) өзін өзі инспекциялау – дәріханалық ұйымның Қазақстан Республикасының бекітілген заңнамасында және осы қағидаларда анықталған фармацевтикалық қызметке қойылатын талаптардың орындалуы сәйкестігіне құзыретті тұлғалардың (бірнеше тұлғалардың) баға беру үдерісі;

7) сапасы үшін жауапты (өкілетті) тұлға – дәріханалық ұйымдардың қызметін жүзеге асыруда дәрілік заттардың және уәкілетті орган бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға қатысы жоқ дәріханалық тауарлардың түр-түрінің сапасын, қауіпсіздігін сақтауды, тиімділігіне, қоршаған ортаға және адам денсаулығына, өмірге зиян келтіруі мүмкіндігіне байланысты жол берілмейтін қауіп жоқтығын қамтамасыз етуге жауапты тұлға;

8) стандартты операциялық рәсімдер (бұдан әрі – СОР) – белгілі бір функциялардың бірыңғайлығын қамтамасыз ететін толық жазбаша нұсқаулар;

9) тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемін көрсету бойынша фармацевтикалық қызмет – сатып алу, тасымалдау, сақтау, өткізу және есепке алуды қоса алғанда, халықты дәрілік заттар және медициналық бұйымдармен қамтамасыз етуге байланысты дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналымы саласындағы субъектілердің қызметі;

10) фармацевтикалық қызмет – пациент немесе медициналық ұйымның нақты талабын қанағаттандыратын дәріханалық ұйымның қызмет саласы, дәрілік препараттарды дайындау, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың бөлшек саудасын жүзеге асыру бойынша, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сатып алуға (ие болу), сақтауға, сапасын бақылауға, рәсімдеуге, таратуға, пайдалануға және жоюға, сондай-ақ олардың қауіпсіздігін, тиімділігін және сапасын қамтамасыз етуге байланысты денсаулық сақтау саласында жүзеге асырылатын фармацевтикалық қызмет ;

11) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды көтерме саудада өткізу - дәріхана қоймаларында көтерме саудада өткізуге тиісті лицензия алған не "Рұқсаттар және хабарламалар туралы" 2014 жылғы 16 мамырдағы Қазақстан Республикасының Заңында (бұдан әрі – Заң) белгіленген тәртіппен медициналық бұйымдар қоймасы арқылы қызметін бастағаны туралы хабардар еткен дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы субъектілер денсаулық сақтау саласындағы уәкілетті орган бекіткен қағидаларға сәйкес жүзеге асыратын дәрілік заттар мен

медициналық бұйымдарды сатып алумен (әкелінгенген басқа), сақтаумен, бөлумен, түпкілікті тұтынушыға өткізумен (әкетілгенннен басқа) байланысты фармацевтикалық қызмет.

3. Негізгі қағидаттар мыналар:

1) тиісті сападағы дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды босату;

2) дәрілік заттардың қасиеті мен тиісті қолданылуына қатысты нақты және объективті ақпарат беру;

3) дәрілік заттардың тиімді тағайындау және олардың дұрыс пайдалануы;

4) фармакотерапия мәселелері бойынша денсаулық сақтау персоналымен (дәрігерлермен) кәсіби арақатынас;

5) фармацевтикалық қызметтің тиісінше берілуі.

4. Тиісті дәріханалық практиканың негізгі талаптары мыналар:

1) пациентке адамның денсаулығын сақтау мақсатында бағдар жасау;

2) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың оңтайлы тағайындалуына және тиісті түрде пайдаланылуына әрекет ету;

3) фармацевтикалық қызметтің әрбір элементінің жекелеген тұлғаға бағытталуы;

4) кәсіби этика және құпиялылықты сақтау;

5) сапалы фармацевтикалық қызмет көрсету;

6) фармакология, фармакотерапия және деонтологияның негіздерін білетін білікті персоналдың болуы;

7) тиісті жабдықтардың, үй-жайлардың және сапалы дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды сақтауды, есепке алу және сатуды қоса, тұтынушыға дейін тиісті сапасын қамтамасыз ететін басқа да қажетті шарттардың болуы;

8) халыққа консультациялық және ақпараттық көмек беруге арналған арнайы әдебиеттердің болуы;

9) дәріханалық және медициналық ұйымның фармакотерапияға, денсаулықты нығайтуға, халықтың ауруының профилактикасына және фармакологиялық қадағалауға қатысты барлық мәселелерде өзара сенімділікті және құпиялылығын білдіретін өзара әрекеттестігі;

10) барлық қызметкерлердің білім деңгейін жүйелі (үздіксіз), дамыту және арттыру, оның ішінде фармацевтикалық қызметкерлер үшін 5 жылда кемінде 1 рет біліктілігін арттыру арқылы;

11) тиісті құжаттаманың болуы;

12) дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды, дәріханалық тауарлардың түр-түрін сатып алу жүйесі бойынша және дансаулық сақтау саласындағы уәкілетті орган бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттарға, медициналық бұйымдарға қатысы жоқ, жалған фармацевтикалық өнімдердің анықталуы мен таралуын тойтару бойынша іс-шараларды қамтамасыз ету.

2-тарау. Саламатты өмір салтын насихаттау және аурулардың профилактикасы

5. Саламатты өмір салтын насихаттау және аурулардың профилактикасы дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды (оларды теріс пайдалануды барынша азайтуды немесе және оларды дұрыс емес пайдалануды қоса) ұтымды пайдалану, тұрғын халықты санитарлық ағарту және аурудың профилактикасы бойынша осы Стандарт талаптарын орындаудың бір бағыты болып табылады.

6. Аурудың профилактикасы өмір сапасын жақсарту, аурудың туындау қаупін азайту, аурудың симптомдарын ерте сатысында анықтау, ауру қайталануын тойтару бойынша іс-шаралар қабылдау болып табылады.

7. Халықтың денсаулығын нығайтуға және аурудың профилактикасына бағытталған іс-шараларды жүргізу үшін мыналар қажет:

1) халықтың денсаулығын нығайту және аурудың профилактикасы, сондай-ақ дәрілік заттарды оңтайлы қолдану және тағайындау мәселелері бойынша медициналық ұйымдармен өзара әрекеттесу және бағдарламаларға қатысу;

2) пациенттермен олардың өтініші бойынша жеке консультация өткізу;

3) дәріханаларда саламатты өмір салтын насихаттау туралы ақпараттық стендтердің болуы;

4) халыққа денсаулық мәселелері бойынша медико-санитарлық мазмұндағы ақпараттық брошюра және буклеттер жасап берілуі;

5) дәріхана ұйымдарында сатылатын дәрілік заттарға қатысты пациентке тиісті консультация беру бойынша фармацевттің тиісті кәсіптік даярлығы болуы.

Ескерту. 7-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

8. Ақпарат пациентке кәсіби этика талаптарын сақтай отырып, қолжетімді және түсінікті түрде беріледі.

9. Барлық жүргізілетін іс-шаралар құжатталады. Құжаттардың сақталуына жауапкершілік сапаға жауапты (өкілетті) тұлғаға немесе дәріхана меңгерушісіне жүктеледі.

3-тарау. Рецептуралық дәрілік препараттардың оңтайлы қолданылуын қамтамасыз ету

10. Дәрілік заттарды тиісті босатуды қамтамасыз ету үшін тұтынушы қаптамасына жүргізілген таңбалануымен (бастапқы, екінші), қазақ және орыс тілдеріндегі жақсы оқылатын мәтінімен және медициналық қолданылуы бойынша нұсқаулығымен айналымға түседі.

11. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

12. Дәрілік препараттармен қамтамасыз ету және оңтайлы қолдану бойынша персонал қызметіне мыналар кіреді:

1) білікті персоналдың болуы;

2) "Рецептілерді жазу, есепке алу және сақтау қағидаларын бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 2 қазандағы № ҚР ДСМ-112/2020 бұйрығына (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 21493 болып тіркелген) (бұдан әрі – Қағидалар) сәйкес дәрілік заттарды алуға арналған рецептілерді ресімдеудің дұрыстығын тексеру;

3) пациентке дәрілік затты тікелей босату (беру) кезінде үйлесімділікке тексеру;

4) дайындау құқығы бар дәріханаларда дайындау технологиясын сақтау және дәрілік препараттардың сапасын қамтамасыз ету;

5) дәрігердің рецептісі бойынша рецептуралық препараттарды босатуды жүзеге асыру;

6) дәрілік препаратты сәйкес таңбалануына және қаптамасында тиісті түрде босатуды қамтамасыз ету;

7) дәрілік затты босату кезінде сатып алушыға (пациентке) жазып берілген рецептіге сәйкес келетін қолда бар дәрілік препараттарды олардың құнын көрсете отырып беру;

8) сатып алушыға (пациентке) рецептісіз босатылатын дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды қолданудың ерекшеліктері туралы ақпарат беру.

Ескерту. 12-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

13. Дәрілік препараттарды оңтайлы тағайындау және қолдануға бағытталған іс-шаралар кешенін қамтамасыз ету үшін фармацевт (тің):

1) дәрілік препараттарды қолдану жөнінде сенімді ақпарат және консультациялық көмек беру бойынша сәйкес білімі мен дағдысы бар;

2) фармакотерапия, жаңа дәрілік заттар туралы ақпарат, қарым-қатынас психологиясы саласындағы білім деңгейін жүйелі түрде арттырады;

3) дәрілік затты, медициналық бұйымдарды пайдалану бойынша анықтамалық-ақпараттық әдебиеті бар;

4) рецептілер дұрыс жазылмаған жағдайда дәрігерлермен кері байланысты жүзеге асырады.

Ескерту. 13-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

4-тарау. Фармакологиялық бақылау

Ескерту. 4-тараудың атауы жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а . 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

14. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

15. Дәрігер және фармацевтің ынтымақтастығы мынаған бағытталған:

1) Қағидаларға сәйкес рецептілерді жазып беру;

2) пациенттерге қатысты деректердің құпиялылығын қамтамасыз ету.

Ескерту. 15-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

16. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

17. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

18. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

19. Дәріханалық ұйымдардың басшысы болып дәрілік заттардың жағымсыз әсерлеріне мониторинг ұйымдастыруға және жүргізуге жауапты адам тағайындалуы керек.

20. Әрбір дәріханалық ұйымда дәрілік заттардың жағымсыз әсерлерін анықтағаннан кейін оларды фармацевтер немесе пациенттер толтыруға арналған хабарлама – карталары болады.

Хабарлама-карталарын пациенттердің өзі немесе дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері анықталғандығы туралы ақпарат алғаннан кейін фармацевт толтыруы керек.

21. Хабарлама-карталардағы дәрілік заттардың анықталған жағымсыз әсерлері туралы деректерін дәрілік заттардың анықталған жағымсыз әсерлерін тіркеу журналына дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері мониторингіне жауапты тұлға жазуы керек.

22. Фармакотерапияны жүзеге асырғанда жағымсыз реакцияларының пайда болуының барлық жағдайлары хабарлануы керек.

23. Дәрілік заттардың жағымсыз әсерлерінің мониторингі дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері туралы мәліметтерді анықтауға, жинауға, бағалауға және талдауға бағытталған іс-шаралар кешені болып табылады.

5-тарау. Жауапты өз бетінше емделу

Ескерту. 5-тараудың атауы жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а . 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

24. Өз бетінше емделуге байланысты қызмет рецептурасыз дәрілік препараттарды өз бетінше қабылдау бойынша пациентке кеңес беруге және медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулығына сәйкес өз бетінше емделуге мүмкіндігі бар аурулар мен жай-күйлерді емдеуде симптомдар мен ауруларды жеңілдету мен жою үшін дәрілік көмек беруге бағытталған.

25. Өз бетінше емделуге байланысты қызметті жүзеге асыру үшін мыналар қажет:

1) рецептісіз берілетін дәрілік заттарды тиімді және қауіпсіз қолдануға қатысты пациентке тиісті ұсыныстар беру бойынша тиісінше кәсіби дайындық;

2) фармацевтерді өз бетінше емделу және консультация беру мәселесі бойынша оқытуды бағдарламаға енгізу

3) арнайы анықтамалық әдебиеттің болуы;

4) өз бетінше емделу бойынша СОР болуы;

5) өз бетінше жазылатын симптомдар және ауруларды білу;

6) өзіне-өзі көмектесу және өзін-өзі профилактикалау мәселесі бойынша консультация беру.

Ескерту. 25-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

26. Дәріхана ұйымының өзін-өзі емдеу бойынша консультация берумен байланысты қызметі "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы субъектілерге көтерме және бөлшек саудада өткізуге рұқсат етілген дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын тауарлардың тізбесін бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 25 қарашадағы № ҚР ДСМ-141 бұйрығына (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 30771 болып тіркелген) сәйкес медициналық бұйымдарды, күтім заттарын, диагностикалық құралдарды, тері күтіміне арналған құралдарды, тағамдық қоспаларды, өзін-өзі емдеу кезінде көмекші құралдар мен құрылғыларды пайдалану жөніндегі және дәрілік заттарға, медициналық бұйымдарға жатпайтын ақпаратты қамтиды.

Ескерту. 26-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

27. Рецептісіз дәрілік заттарды ұсынғанда фармацевт:

1) рецептісіз дәрілік препараттарды таңдағанда тиімділік, қауіпсіздік және сапаны ескере отырып кәсіби тәжірибені пайдаланады;

2) осы дәрілік препарат бойынша оның әсер етуі, қолданылу тәсілі, емдеудің ұзақтығы, болуы мүмкін жағымсыз әсерлер, қолдануға болмайтын жағдайлар және басқа дәрілік заттармен үйлесімділігіне қатысты пациентті түсінікті етіп хабарландыру;

3) жағымсыз әсерлер симптомдары қайталанған жағдайда пациентті дәрігерге қаралу керектігі туралы ескертеді.

6-тарау. Үй-жайлар мен жабдықтар

28. Дәріханалық ұйымдардар мыналарға бөлінеді:

1) дәрігерлердің рецептісі бойынша, талаптар немесе медициналық ұйымдардың, білім беру және әлеуметтік қамтамасыз ету ұйымдарының тапсырысы, стандартты жазбалар бойынша дәрілік формаларды дайындау; бекіткен жазбаларға сәйкес дәріхана ішілік дайындау; дәрілік зат және дәрілік өсімдік текті шикізатты орау, дәрілік субстанцияларға ие бола отырып, дайындалған, оның ішінде гомеопатиялық препараттарды, медициналық бұйымдарды, дәріханалық басқа тауарлардың түр-түрін және өкілетті органдар бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын дәрілік препараттарды сақтайтын, сапасын бақылайтын, ресімдейтін халыққа сату құқығы бар дәріханалар;

2) дәрілік препараттарды дайындау құқығы жоқ, дәрілік препараттардың, сонымен бірге гомеопаттық препараттардың, медициналық бұйымдарды, өкілетті органдар бекіткен тізбеге сәйкес дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға жатпайтын дәріханалық басқа тауарлардың ассортиментін халыққа сатуды жүзеге асыратын, дайын дәрілік препараттар дәріханасы;

3) дәрілік препараттарды дайындау және дәрілік заттармен қамтамасыз ететін құқығы бар медициналық ұйымның (ауруханалық, аурухана аралық) дәріханалары;

29. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

30. Дайындау құқығы бар дәріханалардың құрылымында мынадай бөлімдер болуы керек:

1) рецептуралы-өндірістік бөлім;

2) дәрігердің рецептілері бойынша босатылатын дәрілік препараттарды сату бөлімі;

3) дәріханалардан босатылуға рұқсат етілген медициналық мақсаттағы бұйымдарды және дәріханалық басқа тауарлардың түр-түрін сату бөлімі.

31. Дәріханалық ұйымның дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың сапасы сақталуын және қауіпсіздігін қамтамасыз етілуіне қажетті үй-жайлары, жабдықтары және құрал-саймандары болады.

32. Дәріханалық ұйымның барлық үй-жайлары ғимаратта (құрылыста) орналасуы және функционалды түрде жеке кіретін (шығатын) есігі бар басқа ұйымдардан оқшауланған бірегей блокқа біріктірілуі керек.

Дәріханалық ұйым қимыл-тірек аппараты функциясының бұзылулары бар адамдардың кіру (шығу) мүмкіндіктері қарастырылады, пандус және/немесе көтеруші лифт құру мүмкіндіктері болмаған жағдайда шақыру батырмасын орналастыруға болады.

33. Дәріханалық ұйымның алаңдарында лицензияларда көрсетілген қызмет түрлерімен функционалды байланыспаған бөлімшелерді орналастыруға болмайды.

34. Дәріханалық ұйымның дәріханалық ұйым түрі (фармацевтикалық қызметке лицензиясына сәйкес) қазақ және орыс тілдерінде ұйымдастырушылық-құқықтық түрі (құқығын анықтайтын құжаттарға сәйкес), ұйымның фирмалық атауы туралы ақпараттары жазылған маңдайшасы болады.

35. Дәріханалық ұйымның құрамы, үй-жайлар көлемі, жабдықтары атқарылатын фармацевтикалық қызметтің көлемі мен сипатына және дәрілік заттар мен дәріханалық тауарлардың ассортиментінің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ететін қолданыстағы нормативтерге сәйкес болуы керек.

36. Дәріханалық ұйымның электр қуатымен қамтамасыз ету, жылыту, сумен қамтамасыз ету, ауа алмастыру, желдету, санитарлық нормалары мен ережелердің талаптарына сәйкес құбыр жүйелері болуы керек.

37. Дәріханалық ұйымның әкімшілік-тұрмыстық үй-жайларының жалпы көлемі персоналдың санына және қолданыстағы нормалар мен ережелерге байланысты.

38. Дәріханалық ұйымда пайдаланылатын барлық аспаптар, аппараттардың қолданылу мерзімі бойы сақталатын техникалық паспорттары болуы керек. Аспаптар, аппараттар "Өлшем бірлігін қамтамасыз ету туралы" 2000 жылғы 7 маусымдағы № 53-II Қазақстан Республикасының Заңы 19-бабының 5- тармағына сәйкес жылына бір рет тексеріледі.

39. Сақтау үй-жайларында, оның ішінде тоңазыту бөлмесінде (камерада) температура ауытқуы аймақтарын (салқындату жүйесіне немесе суық ауа ағындарына тікелей жақын аймақтар) алдын ала тестілеу арқылы, оның нәтижелері бойынша құжаттарды ресімдей отырып, температура мен ылғалдылық сақталады.

Дәрілік заттарды (өлшеу құралдарын) сақтау жағдайларын бақылау немесе мониторингілеу үшін пайдаланылатын жабдық "Өлшем құралдарын тексеруді жүргізу, өлшем құралдарын салыстырып тексеру кезеңділігін белгілеу қағидаларын бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Инвестициялар және даму министрінің 2018 жылғы 27 желтоқсандағы № 934 бұйрығына (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 18094 болып тіркелді) және сертификат нысанына сәйкес калибрленеді (тексеріледі).

Дәрілік заттарды сақтау жағдайларын бақылау немесе мониторингтеу үшін пайдаланылатын жабдықты тексеру, калибрлеу, жөндеу дәрілік заттардың сапасын сақтау және жағымсыз әсерді болдырмау мақсатында жүзеге асырылады.

Ескерту. 39-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

1-параграф. Қабылдау, сақтау және сату

40. Дәріханалық ұйымдарда тауарлардың сапасын, мөлшерін сақталуын қамтамасыз ететін және оның бұзылуын және басқа біртекті өніммен араласуына жеткізбейтін тауар қабылдауға қарастырылған жеке үй-жайлар немесе арнайы жабдықталған жұмыс орны болуы керек.

41. Дәріхана ұйымы дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды дәріхана қоймаларында көтерме саудада өткізуге лицензиясы бар не "Рұқсаттар және хабарламалар туралы" Қазақстан Республикасының Заңында белгіленген тәртіппен медициналық бұйымдар қоймасы арқылы қызметінің басталғаны туралы хабарлаған ұйымнан алады.

Ескерту. 41-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

42. Дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды және дәріханалық тауарлардың түр-түрін қабылдау санына, сапасына, жиынтықталуына, ыдысының, қаптамасының бүтіндігіне, таңбалануының, дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың медицинада қолданылуы бойынша қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулығы болуына қарай жүргізіледі және мынадай сатылардан тұрады:

1) өнім партиясын сипаттайтын ілеспелі құжатты тексеру (тауар тасымалдау жүк құжаты, шот-фактура, өнімнің сапасын растайтын құжат, санитарлық-гигиеналық қорытынды);

2) дәрілік зат сериясының ілеспелі құжатта көрсетілген сериямен сәйкестігін тексеру;

3) түскен өнімді қарап тексеру (сыну, ақауы бар);

4) өкілетті орган бекіткен ережелерге сәйкес дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың қаптамасының таңбалануының сәйкестігін тексеру;

5) тасымалдау шарттарының сақталуын тексеру.

43. Медициналық бұйымдарды қабылдағанда ілеспелі құжаттарда әрбір зат бойынша модель (маркасын, модификациясын), партия (сериясын) мәліметін көтерме саудадағы жеткізушінің ілеспелі құжаттарында көрсетілген медициналық бұйымдарды сәйкестендіру үшін қажетті сәйкестікке тексереді).

44. Медициналық бұйымдар айналымға медициналық бұйымның өзіне тікелей, және (немесе) тұтыну қаптамасына түсірілген таңбамен, және медициналық бұйымдар қазақ және орыс тілдерінде медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулығымен немесе немесе пайдалану құжатымен қоса түседі.

Ескерту. 44-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

45. Өнімді қабылдау қорытындылары құжатталады.

46. Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес дәрілік заттардың сапасына ілеспелі құжаттарда көрсетілген сериялардың сәйкес келмеуіне, жиынтықталуы, қаптамасы, таңбалануы сәйкес келмеуі немесе саны бойынша жетіспеуіне күдіктенген жағдайда, өнімді қабылдауға жауапты тұлға көтерме сауда ұйымына шағым түсіреді.

47. Жарамдылық мерзімі аяқталған, сондай-ақ олардың сапасына қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес емес дәрілік заттар, медициналық бұйымдар және дәріханалық тауарлардың түр-түрі қабылдауға жатпайды.

48. Қабылдау тәртібінен өтпеген (қаптама зақымданғанда, сапасын растайтын құжаттары және/немесе қажетті ілеспелі құжаттары жоқ) дәрілік заттар, медициналық бұйымдар тиісті түрде таңбаланады, оларды сәйкестендіргенге, "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы субъектілердің өз иелігіндегі жарамсыз болып қалған, жарамдылық мерзімі өткен дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды, жалған және Қазақстан Республикасы заңнамасының талаптарына сәйкес келмейтін басқа да дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды жою қағидаларын бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің міндетін атқарушының 2020 жылғы 27 қазандағы № ҚР ДСМ-155/2020 бұйрығына (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 21533 болып тіркелген) сәйкес жеткізушіге қайтарылғанға немесе жойылғанға дейін басқа дәрілік заттардан бөлек орналастырылады.

Ескерту. 48-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

49. Қабылдау ресімдерін жүргізгеннен кейін өнім қабылданады және сатуға рұқсат етіледі.

50. Өкілетті орган бекіткен тізбе бойынша дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға қатысы жоқ дәріханалық тауарлардың түр-түрі олардың қауіпсіздігі және сапасының сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады.

51. Дәріханалық ұйымдарда тонау, зақымдау (төгіп алу, шашу, сындыру) жағдайларын және олардың контаминациялануын болдырмау шаралары қарастырылуы керек.

52. Дәрігердің рецептісі бойынша дәрілік препаратты босатқанда фармацевт оны жазып берудің бекітілген талаптарына сәйкестігін бағалауды жүргізеді.

Ескерту. 52-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

53. Рецептіде жазылған дәрілік затты оның аналогқа (генериктік түрі) ауыстыру пациенттің келісімімен және/немесе дәрігердің келісімі бойынша жүргізіледі, бұл арада рецептінің арғы бетінде босатылған дәрілік заттың саудалық атауын көрсетіп, қолын және босатылған күнін қою керек.

Ескерту. 53-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

54. Дәріханалық ұйымдар дәрілік заттарды тек қолдануға дайын түрінде және дәрігер тағайындауын орындау үшін қажетті мөлшерде ғана босатады.

55. Дәрілік зат зауыттың түпнұсқа немесе дәріханалық қаптамада босатылуы керек. Қажет болған жағдайда блистерлікті қоспағанда, зауыттың түпнұсқа қаптамасын бұзуға болады, дәріханалық қаптамада дәрінің атауы, мөлшері, дозалануы, сериясы, препараттың жарамдылық мерзімі, қолдану тәсілдері, сақтық шаралары міндетті түрде көрсетілуі керек.

56. Дәріханалық ұйымдар жеке тұлғалардан олардың бұрын сатып алған дәрілік заттарын қабылдамайды.

57. Дәріханалық ұйымдардан сатылатын дәрілік заттарда, медициналық бұйымдарда мемлекеттік орган бекіткен қазақ және орыс тілдеріндегі қолданылуы жөніндегі нұсқаулығы (аннотация-қосымша беті), сатылатын медициналық мақсаттағы өлшеу құралдарының тексерілгендігі туралы таңба бедер түрінде мәліметі немесе тексерілуі жөніндегі сертификаты (куәлігі) болуы керек.

58. Алып тасталды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

59. Дәрілік препараттарды босату кезінде фармацевт пациентке дәрілік препаратты қабылдау ережелері туралы: қабылдау режимі, бір реттік және тәуліктік дозасы, қолдану тәсілі (ас ішу және т.б. ескере отырып), сақтау ережелерінен хабардар етуі керек, қолдану жөніндегі нұсқаулықты мұқият оқып шығуға пациенттің назарын аударады. Медициналық мақсаттағы өлшеу құралдарын босату кезінде фармацевт пациентке қолдану ережелері жайлы түсіндіруі керек. Маманның жауабы дәйектелген, сауатты, кәсіби этика талаптары сақталған болуы тиіс.

7-тарау. Персонал

60. Негізгі қызметтерді орындау үшін дәріханалық ұйымның штаты өздерінің қызметтік мақсаттарына сәйкес кәсіби міндеттерін тиісті деңгейде шешуге қабілетті

білікті персоналдың жеткілікті мөлшерінен жинақталуы керек, аспаптар қолданған жағдайда өлшеу құралдарының жай-күйіне жауапты тұлға тағайындалады.

Дәріханалық ұйымның персоналы Заңға сәйкес қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес болуы керек.

61. Дәріханаларда дайындалатын, дәріханалық қоймадан түсетін дәрілік заттардың сапасына жауапты тұлға дәріханалық ұйымға сапасыз дәрілік заттар түсуін болдырмау және олардың сапасының сақталу, өңдеу және босату үдерістерінде төмендеуін болдырмау мақсатында, алдын алу шараларын жүргізуден, қабылдау бақылауын іске асырудан тұратын, дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз ету бойынша шараларды жүргізеді.

62. Өзінің өндірістік қызметінде дәріханалық ұйымның маманы денсаулық сақтау саласының қолданыстағы нормативті құқықтық актілерін, ішкі еңбек тәртібі ережелерін, санитария және гигиена, еңбекті қорғау, қауіпсіздік техникасы қызметтік нұсқаулықтар және талаптарын, осы Стандартты басшылыққа алады.

63. Барлық персонал тиісті дәріханалық практиканың GPP қағидаттары мен ережелерін білуге және орындауға, кейін біліктілікті арттырудан өтеді.

64. Өз қызметінің барысында дәріханалық ұйымның персоналы фармацевтикалық этика және деонтология нормаларын сақтайды.

65. Барлық персонал санитарлық-гигиеналық және арнайы киім және аяқ-киімнің жеткілікті мөлшерімен қамтамасыз етіледі, бекітілген заңнамалық тәртіпке сәйкес медициналық тексерістен өтеді.

8-тарау. Стандартты операциялық рәсімдер

66. Дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың сапасына, сондай-ақ дәріханалық ұйым қызметінің сапасына бүтіндей әсер ететін барлық жұмыс түріне СОР жасалады.

67. СОР мыналарға әзірленуі керек: өнімді алу және жеткізуді тексеру, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды, дәріханалық жиынтықтағы тауарлардың түр-түрінің қауіпсіз сақталуы, жабдықтарды тазалау (өңдеу) және үй-жайларды жинау (зиянкестермен күресті қоса), қолданылатын өлшеу құралдарының сақтау шарттарының , қолданылуының және құрамының параметрлерін тіркеу, құжаттарды жүргізу және сақтау, сонымен бірге дәрілік препараттарды, тапсырыстарды, қайтаруларды жүргізу, персоналды оқытуларды жүргізу.

68. СОР сапасына жауапты тұлғаның қол қойған күні және қолы қойылуы керек, дәріханалық ұйымның жетекшісі бекітуі керек.

9-тарау. Құжаттама

69. Құжаттаманың түрі және мазмұны санаты мен түріне қарай ұйым басшысы регламенттейді.

70. Құжаттардың сақталуы қағаз және (немесе) электронды (магнитті) тасымалдағыштарда жүзеге асады.

71. Дәріханалық ұйымды құжаттау жүйесі мыналарды қамтамасыз етуі керек:

1) дәріханалық ұйымның орындалатын функциясының толық регламенттелуін;

2) персоналдың тиісті құжаттамаларға қол жеткізе алуы;

3) құжаттарда берілген талаптарды біржақты түсіндіру;

4) дәріханалық ұйымның құжаттамасын дер кезінде қайта қарау.

72. Қазақстан Республикасының Кәсіпкерлік Кодексімен бекітілген мерзімдер ішінде тексеру үшін мемлекеттік органдарға қол жеткізе алатындай болуы керек. Құжаттама мемлекеттік органның сұранысы бойынша толық көлемде беріледі.

73. Құжаттар СОР жазылған мерзім ішінде сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталуы керек.

10-тарау. Өзін-өзі инспекциялау

74. Дәріханалық ұйымда осы Стандарттың және Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасы талаптарына сәйкестігіне өзін-өзі инспекциялау (ішкі тексерулер) тұрақты жүргізіліп отырылуы тиіс.

Ескерту. 74-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

75. Өзін-өзі инспекциялау фармацевтикалық қызмет және тиісті дәріханалық практикасы бойынша қолданыстағы заңнама талаптарын орындау бойынша кемшіліктерді анықтау және түзетуші іс-әрекеттер жүргізу ұсыныстарын шығару мақсатында жүргізіледі.

76. Өзін-өзі инспекциялау тікелей тексеруші қызмет атқаратын тұлғалардан тәуелсіз , осы дәріханалық ұйымның персоналының бірімен немесе тәуелсіз тобымен жүргізіледі. Топ GPP талаптарының орындалуын мен түзетуші және алдын ала ескертуші әрекеттерді жүзеге асырылуын бақылауды объективті бағалайды.

77. Өзін-өзі инспекциялау бойынша бағдарлама мына тармақтарды қамтитын ең аз және біркелкі талаптарды қамтамасыз ететін, СОР түрінде әзірленеді, ол мынадай персонал, үй-жайлар, персоналға арналғн үй-жайды қоса, құрылыстардың ішін және жабдықтар қызметінің, өнімнің, жабдықтардың, құжаттардың санитарлық және гигиеналық талаптарда сақталуының, қауіпсіздік техникасы және еңбекті қорғаудың, алдыңғы өзін-өзі инспекциялау нәтижесі және алдын ала түзету әрекеттерінің мәліметтерін қамтиды.

78. Өзін-өзі инспекциялау аяқталғаннан кейін, өзін-өзі инспекциялау кезінде және қажет болған жағдайда жүргізілген өзін-өзі инспекциялау, бағалау және қорытындылау

нәтижелері бар есеп және түзетуші әрекеттер ұсыныстары жасалуы керек, мәлімет тексерілетін жұмыс учаскесіне жауапты персоналдың және дәріханалық ұйымның басшылығына жеткізіледі.

79. Кейінгі тексерулерде ұсыныстардың орындалуы және тиімділігі бақыланады.

11-тарау. Дәріханалық практикада сапаны қамтамасыз ету жүйесі

80. Дәріханалық практикада сапаны қамтамасыз ету жүйесі дайын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар сапасының оларды қолдануға, сақтауын қамтамсыз етуге, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды босатуға, персоналды оқытуға, құжаттарды жүргізу мен сақтауға, өзін өзі инспекциялауды жүргізуге кепілдігіне сәйкес келуі мақсатында жасалатын ұйымдастыру іс-шараларының жиынтығын көрсетеді.

81. Сапа жүйесі құжатталады, ал оның тиімділігі бақыланады.

82. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды бөлшек саудада өткізуге арналған сапа жүйесін қамтамасыз ету мыналарға кепілдік беруі керек:

1) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар сапа бойынша нормативтік құжат талаптарына сәйкес келеді;

2) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар дистрибьютор және дәріханалық ұйым арасындағы шартқа сәйкес алынады және жеткізіледі;

3) сатып алу, қабылдау, бақылау, сақтау бойынша тиісті іс-шаралар жүзеге асырылады;

4) басшылықтың, сондай-ақ персоналдың жауапкершілігі мен міндеттері айқын анықталған;

5) дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың жарамдылығының барлық мерзімі бойына оларды сақтауда, таратуда және сатуда сапасын қамтамасыз ету үшін жеткілікті іс-шаралар жүзеге асырылған;

6) дәріханалық практикада сапасын қамтамасыз ету жүйесінің тиімділігі мен жарамдылығын ұдайы бағалау бойынша өзін-өзі инспекциялау және/немесе сапа аудитін жүргізудің әдістемесі бар.

83. Сапа жүйесін жүзеге асыру үшін құзырлы персонал, тиісті үй-жайлардың, жабдықтардың және техникалық құралдардың жеткілікті мөлшері болады.

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
міндетін атқарушы
2021 жылғы 4 ақпандағы
№ ҚР ДСМ-15 бұйрығына
6-қосымша

Тиісті фармакологиялық қадағалау практика стандарты (GVP)

I-бөлім. Негізгі талаптар

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Қазақстан Ресупбликасының Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының стандарты (бұдан әрі - Стандарт) тіркелген дәрілік препараттарға фармакологиялық қадағалау жүргізудің, дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізу нәтижелерін құжатпен ресімдеу және ұсынудың этикалық және ғылыми стандарты болып табылады.

Бұл Стандарт фармакологиялық қадағалау жөніндегі Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамаларын осы саладағы халықаралық талаптармен үйлестіру мақсатында жасалған.

Осы Стандарттың мақсаты:

медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық шеңберінде тіркелген дәрілік препараттарды пайдалану нәтижесінде туындаған жағымсыз реакциялардан келетін зияннның алдын алу;

пациенттер мен медицина персоналына дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы уақтылы ақпарат беру арқылы дәрілік препараттарды қауіпсіз және тиімді пайдалануға ықпал ету.

Осы Стандарттың талаптарын орындау қауіпсіз және тиімді дәрілік препараттарға қатысты пациенттер мен медициналық қызметкерлердің құқығын қорғауға ықпал ету болаып табылады.

Осы Стандарт 2010 жылғы 15 желтоқсандағы 2010/84/EU Еуропалық Одақ директивасының талаптарын, "Адамға арналған дәрілік препараттарға қатысты қауымдастық заңдарының жиынтығы туралы" 2001 жылғы 6 қарашадағы ЕО Кеңесінің және Еуропалық Парламенттің 726/2004, 1235/2010 адамға арналған дәрілік заттарды фармакологиялық қадағалау жөніндегі қағидалары ескеріле отырып, Еуропалық Одақтың тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы негізінде дайындалған.

Осы Стандарт дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы уәкілетті органға (бұдан әрі – уәкілетті орган), дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымға (бұдан әрі – уәкілетті ұйым), дәрілік препараттардың тіркеу куәлігін ұстаушыға, меншік нысанына қарамастан, медициналық және фармацевтикалық ұйымдарға, медицина және фармацевтика қызметкерлеріне қолданылады.

Осы Стандарт Қазақстан Республикасында қолданылу тәжірибесін ескере отырып, сондай-ақ 5 жылда 1 реттен сиретпей қажетті өзгерістер мен толықтыруларды енгізе отырып, клиникалық зерттеулер жүргізудің халықаралық нормалары ережелерін өзгерткен жағдайда жүйелі негізде қайта қаралады.

2. Осы Стандартта мынадай терминдер мен анықтамалар пайдаланылады:

1) "нұсқаулықтан тыс" қолдану – медициналық мақсаттағы дәрілік препаратты мақсатты түрде медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкессіз қолдану;

2) ақпараттың болмауы – клиникалық мәні болуы мүмкін емделушілердің белгілі бір топтарында дәрілік препарат қолдану қауіпсіздігіне қатысты немесе ерекшеліктері туралы мәліметтер жетіспеушілігі;

3) артық дозалану – дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі мақұлданған нұсқаулыққа сәйкес ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозадан асып кететін мөлшерде бір қабылдауда немесе бір күн ішінде қолдану. Артық дозаланумен байланысты жинақталу әсері де ескеріледі;

4) аяқталған клиникалық зерттеу (сынақ) – клиникалық сынақ (зерттеу) туралы қорытынды есеп дайындалатын сынақ (зерттеу);

5) болжанбаған жағымсыз реакция – дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі ағымдағы нұсқаулықтағы немесе тіркелмеген дәрілік препаратқа арналған зерттеуші кітапшасындағы ақпаратқа сәйкес келмейтін жағымсыз реакция, ауырлық сипаты, дәрежесі немесе нәтижесі;

6) валидацияланған дабыл – валидацияны орындау және расталған деректерді бағалау процессінде бұрыннан бар құжаттаманың күдікті дәрілік препарат қабылдау мен қолайсыз зардаптар дамуының арасында жаңа әлеуетті себеп-салдарлы байланыстың немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектісінің бар екенін жорамалдауға жеткілікті екені анықталғанын және, соған сәйкес, дабылды бағалау бойынша әріқарайғы әрекеттер жиынтығының қажеттілігі айқындалғанын білдіретін дабыл;

7) дабыл – дабыл верификациясына қатысты әріқарайғы әрекеттер үшін жеткілікті болып бағаланатын дәрілік препарат әсері мен жағымсыз құбылыс немесе өзара байланысты жағымсыз құбылыстар жиынтығы арасындағы жаңа әлеуетті себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектісінің болуы жорамалданатын бір немесе бірнеше көздерден түсетін ақпарат. Әдетте, дабылдың таралуы үшін жағымсыз құбылыстың күрделілігіне және ақпараттың сапасына қарай бір дара хабарламадан көбірек қажет болады;

8) денсаулық сақтау саласындағы уәкілетті орган (бұдан әрі – уәкілетті орган) – азаматтардың дансаулығын сақтау, медициналық және фармацевтикалық ғылым, медициналық және фармацевтикалық білім беру, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы, медициналық қызметтер көрсету сапасын бақылау саласындағы басшылықты жүзеге асыратын мемлекеттік орган;

9) деректер жинаудың аяқталу күні – қауіпсіздік бойынша мерзімді есепке қосу үшін деректер жинаудың аяқталу күні;

10) дәрілік зат – фармакологиялық, иммунологиялық немесе метаболизмдік әсер ету арқылы адам ауруларының алдын алуға, емдеуге немесе физиологиялық функцияларды қалпына келтіруге, түзетуге немесе өзгертуге немесе адамның аурулары мен жағдайларын диагностикалауға арналған зат құрамында болатын немесе заттар біріктірілімі түрінде болатын құрал;

11) дәрілік заттарды фармакологиялық қадағалау – тіркелген дәрілік заттардың қауіпсіздігі туралы бағалау және талдауды бақылайтын жүйе;

12) дәрілік препарат – адам организмімен байланысқа түсетін дәрілік түрдегі дәрілік зат;

13) дәрілік препарат қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат– тіркеу куәлігінің ұстаушысының қауіпсіздік туралы негізгі ақпаратына қосылатын ақпарат (ҚАА);

14) дәрілік препаратқа жағымсыз реакция туралы жеке хабарлама (жағымсыз реакциялар туралы есеп) – жекелеген емделушіде белгілі бір уақыт кезінде туындайтын дәрілік препаратқа бір немесе бірнеше күдікті жағымсыз реакциялар туралы есеп нысаны мен мазмұны;

15) дәрілік препаратты қолдану қатесі – дәрілік препаратты тағайындау, босату, дозалау немесе енгізу (қабылдау) кезінде денсаулық сақтау жүйесінің персоналы, емделуші немесе тұтынушы жіберетін кез келген көзделмеген қате;

16) дәрілік препаратты қолдануға байланысты қауіптер – емделушілердің немесе тұрғындардың денсаулығына қатысты дәрілік препарат сапасымен, қауіпсіздігімен немесе тиімділігімен байланысты кез келген қауіп немесе қоршаған ортаға жағымсыз әсер етуге апаратын кез келген қауіп;

17) дәрілік препаратты шамадан тыс қолдану– жайсыз физиологиялық немесе психологиялық әсерлермен қатар жүретін дәрілік препаратты тұрақты немесе бір рет шамадан тыс тұтыну;

18) дұрыс қолданбау– дәрілік препаратты әдейі және талапқа сай емес мақсатта медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта мақұлдануына сәйкессіз қолдану;

19) әзірленген дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы есеп – әзірлену үстіндегі дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есептің қалыптамасы мен мазмұны;

20) әзірленген дәрілік препараттың халықаралық мақұлданған күні – әлемнің кез келген елінде интервенциялық клиникалық зерттеу (сынақ) өткізу үшін алғаш мақұлданған (немесе авторизация) күн;

21) әлеуетті қауіп – дәрілік препаратпен өзара байланысының бар екенінен күдіктенуге негіздері бар, бірақ осы өзара байланысы тиісті үлгіде расталмаған фармакотерапияның қолайсыз зардабы;

22) жабық дабыл – қауіпсіздік бойынша мерзімді есеп құрастырылатын есепті кезеңде бағалануы аяқталған дабыл;

23) жағымсыз құбылыс – дәрілік (зерттелген) препарат тағайындалған емделушінің немесе клиникалық зерттеу (сынаққа) алынған тұлғаның денсаулық жағдайындағы кез келген оны қолданудың себеп-салдарлы байланысына тәуелсіз жайсыз өзгеріс;

24) жағымсыз реакция – күдік тудыратын дәрілік (зерттелген) препарат қолданумен байланысты болатын және ең болмаса, өзара байланысты болу мүмкіндігі жорамалданатын организмнің көзделмеген жағымсыз реакциясы;

25) жаңа сәйкестендірілген дабыл – қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есептің есепті кезеңі ішінде әріқарай бағалау әрекеттерінің көрсетілуімен алғаш рет сәйкестендірілген дабыл;

26) жұмыстың орындалу дабылы – қауіпсіздік бойынша мерзімді есеп берудің есепті кезеңіне дейін анықталған және деректер жинау аяқталатын күні бағалау процессінде болған дабыл;

27) кәсіп түрімен байланысты әсер ету– кәсіби сипаттағы да, кәсіби қызметпен байланыссыз да қызметті орындау нәтижесінде адамның дәрілік препарат әсеріне ұшырауы;

28) клиникалық зерттеу (сынақ) – зерттелетін препараттардың клиникалық және (немесе) фармакологиялық әсерлерін анықтау немесе растау және (немесе) зерттелетін препараттарға жағымсыз реакцияларды анықтау және (немесе) қауіпсіздігіне және/ немесе тиімділігіне баға беру мақсатында олардың сіңуін, таралуын, метаболизмін және шығарылуын зерттеу субъектісі ретінде адамның қатысуымен жүргізілетін кез келген зерттеу (сынақ);

29) күрделі жағымсыз реакция – өлімге соқтыратын жағымсыз реакция, өмірге қатер төндіреді, емделушіні ауруханаға жатқызуды немесе оны ұзартуды талап етеді, тұрақты немесе айқын еңбекке жарамсыздыққа немесе мүгедектікке, туа біткен аномалияларға немесе даму ақауларына алып келеді, атап көрсетілген жай-күйлерді болдырмау үшін медициналық араласуды талап етеді, сондай-ақ жұқпалы агенттің дәрілік препарат арқылы кез келген күдік тудыратын болжамсыз берілуі;

30) Қазақстан Республикасының тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы – Қазақстан Республикасының уәкілетті органдары және Қазақстан Республикасының мүдделі тараптары әзірлеген фармакологиялық қадағалауды жолға қоюға арналған нұсқаулық;

31) қауіп-пайда арақатынасы – дәрілік препараттың оны қолданумен байланысты қауіптерге қатысты оң емдік әсерлерін бағалау (қауіп түсінігі емделушінің немесе тұрғын халықтың денсаулығына қатысты дәрілік препарат сапасымен, қауіпсіздігімен немесе тиімділігімен байланысты кез келген қауіпті қамтиды);

32) қауіпсіздігі бойынша мерзімді есеп (бұдан ары - ҚМЕ)– тіркеу куәлігін ұстаушының тіркеуден кейінгі сатыдағы белгілі бір уақыт кезеңдерінде дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына баға беру есебінің нысаны және мазмұны;

33) қауіпсіздік мәселесі – маңызды сәйкестенірілген қауіп, маңызды әлеуетті қауіп немесе маңызды ақпараттың болмауы;

34) қауіптерді басқару жоспары – қауіптерді басқару жүйесінің толық сипаттамасы;

35) қауіптерді басқару жүйесі – осы іс-шаралар мен қызметтің тиімділігін бағалау қамтылатын дәрілік препараттармен байланысты қауіптерді, анықтауға, сипаттауға, болдырмауға немесе жоққа тән төмендетуға бағытталған фармакологиялық қадағалауға қатысты әрекеттер мен іс-шаралар кешені;

36) қауіпті азайта түсу қызметі (қауіпті төмендету жөніндегі шаралар) – дәрілік препарат әсеріне байланысты жағымсыз реакцияны болдырмауға немесе пайда болу ықтималдығын төмендетуға, немесе оның даму жағдайында жағымсыз реакцияның ауырлық дәрежесін төмендетуға бағытталған іс-шаралар кешені;

37) мақсатты популяция (емдеу) (мақсатты популяцияны емдеу) - медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың қолданыстағы редакциясында қолдануға мақұлданған көрсетілімдеріне және қарсы көрсетілімдеріне сәйкес дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер;

38) маңызды ақпараттың болмауы – дәрілік препараттың немесе дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер топтарының белгілі бір қауіпсіздік аспектілері бойынша игерген білімдеріндегі елеулі аралықтар;

39) маңызды сәйкестендіру қаупі және маңызды әлеуетті қауіп – дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпал етуі немесе қоғамдық денсаулық сақтау үшін зардапты болуы мүмкін сәйкестендірілген қауіп немесе әлеуетті қауіп;

40) медициналық қолдану көрсетілімдерінің елеулі өзгерістері– нысанаға алынған жаңа қауым бастапқыда дәрілік препаратты қолдануға рұқсат етілген қауымнан елеулі ерекшеленетін дәрілік препараттың рұқсат етілген қолдану көрсетілімдерін өзгерту қамтылатын қолдану көрсетілімдерінің өзгертілуі; жаңа нозологиялық қолдану көрсетілімдеріне жаңа жас тобының қосылуы (мысалы, педиатриялық көрсетілімдер), көрсетілімнің ауырлық дәрежесінің аса ауыр ахуалдан ауырлығы азына қарай өзгеруі; емнің екінші желісінен бірінші желісіне ауысу немесе дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына елеулі ықпал ететін өзге де өзгерістер;

41) өздігінен келіп түскен хабарлама (өздігінен болатын хабарлама) - дербес хабарландыру – денсаулық сақтау саласы қызметкерінің немесе уәкілетті орган тұтынушысының бір немесе бірнеше дәрілік препараттар қабылдаған емделушідегі бір немесе бірнеше жағымсыз реакциялар сипаттамасы баяндалатын және клиникалық зерттеу жүргізу барысында немесе деректер жинауды ұйымдастырудың кез келген басқаша әдісімен алынбаған деректерді тіркеу куәлігінің ұстаушысына немесе басқа уәкілетті ұйымға (мысалы, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы, аймақтық фармакологиялық қадағалау орталықтары, токсикологиялық орталық) ерікті түрде беруі;

42) сапа деңгейіне қойылатын талаптар – белгілі бір ықтималдықпен талап деңгейіндегі нәтижелерге немесе мақсаттарға жеткізетін сапа жүйесінің сипаттамалары ;

43) сәйкестендірілген қауіп – күдік тудыратын дәрілік препаратпен өзара байланысының бар екені талапқа сай дәлелденген фармакотерапияның жағымсыз салдары;

44) сұраныс бойынша дәрілік препараттың жағымсыз реакциялары туралы жеке хабарламалар алу көздері – дәрілік препарат дербес пайдаланылатын клиникалық

зерттеулер (сынақтар), тізілімдер, тіркеуден кейінгі бағдарламалар, емделушілерді қолдау және ауруларға мониторинг жасау, емделушілер немесе емдеуші дәрігерлер сауалнамасы немесе емнің тиімділігі және емделушілердің емге бейімділігі туралы ақпарат жинау бойынша басқа да бағдарламалар қамтылатын деректер жинаудың ұйымдасқан жүйелері;

45) тіркеу куәлігін ұстаушының дәрілік препарат бойынша негізгі деректер тізбесі – қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратпен қатар, қолданылуы, дозалануы жөніндегі нұсқауларға , фармакологиялық қасиеттеріне қатысы бар материал және дәрілік препаратқа қатысты басқа да ақпарат мазмұндалатын тіркеу куәлігінің ұстаушысы әзірлеген құжат;

46) тіркеу куәлігін ұстаушының қауіпсіздігі бойынша негізгі ақпарат – дәрілік препарат қауіпсіздігіне қатысы бар және тіркеу куәлігін ұстаушының дәрілік препарат туралы негізгі деректерінің тізбесінде болатын, тіркеу куәлігінің ұстаушысы әзірлеген және уәкілетті органдар талаптары бойынша ақпаратқа өзгеріс енгізілетін жағдайларды қоспағанда, тіркеу куәлігін ұстаушының өтініші бойынша осы дәрілік препарат нарықта таратылатын уәкілетті органдарға ұсынылатын бүкіл ақпарат;

47) тіркеуден кейінгі қауіпсіздікті зерттеу (бұдан ары - ТКҚЗ) – дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінін растау немесе қауіптерді басқару жөніндегі шаралардың тиімділігін бағалауды растайтын, қауіпсіздік қатерін сандық бағалау немесе сипаттау, анықтау мақсатында жүргізілген тіркелген дәрілік препаратқа қатысы бар кез келген зерттеу (сынақ);

48) тұтынушы – денсаулық сақтау жүйесінің персонал болып табылмайтын тұлға, мысалы, емделуші, адвокат, емделушінің досы немесе туысы (ата-анасы) сәбиі);

49) уәкілетті ұйым – дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторинг жүргізуді жүзеге асыратын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган өкілеттік берген ұйым;

50) ұзаққа созылатын клиникалық зерттеу – емделушілер қамтыла бастаған зерттеу (сынақ), немесе зерттеу (сынақ) уақыттың осы ағымында жүргізіледі, немесе талдау аяқталған, бірақ клиникалық зерттеу (сынақ) туралы қорытынды есеп берілмеген;

51) фармакологиялық қадағалау жүйесі – дәрілік препараттар қауіпсіздігін бақылауға, дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістерді уақытында анықтауға, пайдасы қаупінен басым болатын дәрілік препараттар қолдануды қамтамасыз ету шараларын әзірлеуге және енгізуге арналған фармакологиялық қадағалау мақсаттары мен міндеттерін орындау үшін тіркеу куәлігінің ұстаушысы және ұлттық уәкілетті органдар ұйымдастырған жүйе;

52) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы - тіркеу куәлігінің ұстаушысы бір немесе бірнеше рет тіркелген дәрілік препараттарға қатысты қолданатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы;

53) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі - ресурстарды, құжаттаманы тиісінше басқару және реттеу нормаларына сәйкестік қамтылатын фармакологиялық

қадағалау жүйесінің ұйымдастыру құрылымы, міндеттері, рәсімдері, процесстері және ресурстары;

54) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасы – ықтималдық бағасына сәйкес фармакологиялық қадағалау жүйесінің мақсаттарына сай нәтижелерге алып келетін фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық сипаттамалары;

55) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын бақылау және қамтамасыз ету – фармакологиялық қадағалау жүйесінің құрылымдық элементтері мен процесстеріне мониторинг жасау, бағалау, тиімділігін және белгіленген талаптарға сәйкес болуын қамтамасыз ету;

56) халықаралық тіркелген күні – әлемнің кез келген елінде құрамында белгілі бір әсер етуші зат бар дәрілік препаратты алғашқы тіркеу (қолдануға мақұлданған) күні;

57) интервенциялық емес зерттеу дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуден кейін жүргізілетін зерттеу болып табылады және өкілетті орган бекіткен медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес медициналық практика аясында тағайындалады.

2-тарау. Сапа жүйесіне қойылатын талаптар

1-параграф. Сапа жүйесі

3. Сапа жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесінің ажырамас бөлігі болып табылады. Сапа жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесінің ұйымдастыру құрылымын, жауапкершілік саласын, рәсімдерін, процесстері мен ресурстарын қамтиды. Сапа жүйесінде ресурстарды тиісінше басқару, нормативтік талаптарға (реттеу нормаларына) сәйкестікті бақылау және құжаттаманы басқару қамтылады.

4. Сапа жүйесінде мыналар қарастырылады:

1) жүйенің құрылымын қалыптастыру мен ықпалдасқан және келісілген процесстерді жоспарлау (сапаны жоспарлау);

2) сапа жүйесінің мақсаттары мен міндеттерін орындау (сапаны бақылау);

3) сапа жүйесінің құрылымдары мен процесстерінің жұмыс тиімділігін бақылау және бағалау (сапаны қамтамасыз ету);

4) сапа жүйесінің құрылымдары мен процесстерін түзету және жақсарту (сапаны жақсарту).

5. Фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сапа жүйесінің жалпы мақсаттары мыналар:

1) фармакологиялық қадағалау бойынша нормативтік талаптар (реттеу нормалары) мен міндеттерді орындау;

2) тіркелген дәрілік препараттарды қолданудың жағымсыз зардаптарына жол бермеу;

3) пайдасы қаупінен басым болатын дәрілік препараттар қолданылуын қамтамасыз ету;

4) емделушінің денсаулығын және қоғам саулығын қорғауға атсалысу.

2-параграф. Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасының қағидаттары

6. Сапаның 5 тармағында мазмұндалған жалпы мақсаттарын орындау жүйелері мен процесстерін әзірлеу, сондай-ақ барлық мақсаттар мен міндеттерді орындау кезінде мына қағидаттарды ұстану керек:

1) емделушілердің, медициналық персоналының және жалпы қоғамның дәрілік препараттар қауіпсіздігіне қатысты талаптарының қанағаттандырылуын қамтамасыз ету;

2) сапа жүйесін енгізу және персоналды ынталандыруға қатысты тиімді басшылықты қамтамасыз ету;

3) фармакологиялық қадағалау жүйесіне оған жүктелген міндеттер деңгейінде ұйымның (кәсіпорынның) барлық персоналды тарту;

4) ұйымның барлық персоналын фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын арттыратын тұрақты процесске тарту;

5) ресурстық базаны және фармакологиялық қадағалау жүйесінің алға қойған міндеттерін құрылымдар мен процесстер нысанында фармакологиялық қадағалау бойынша үздіксіз жұмыс істеу, қауіптің белсенді, тиісті деңгейін қамтамасыз етілетін сипатта ұйымдастыру;

6) пайда-қауіп арақатынасы бойынша барлық қолда бар дәлелді деректер және осы арақатынасқа және дәрілік препаратты қолдануға ықпалын тигізетін барлық деректер ескеріліп, бағаланады, әріқарай шешімдер қабылдауға қарастырылады және бағаланады ;

7) қолданымдағы заңнама шарттарына сәйкес әзірлеушілер, тіркеу куәлігін ұстаушылар, уәкілетті органдар, денсаулық сақтау мекемелері, емделушілер, медицина қызметкерлері, ғылыми ұйымдар және басқа да мүдделі тараптар арасындағы тиімді ынтымақтастықты дамытуға ықпал ету.

3-тарау. Персонал

1-параграф. Сапа жүйесіне жауаптылар

7. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесіне қойылатын талаптарға сәйкес жұмыс істеуін қамтамасыз ету сапа жүйесін ұйымдастыру жұмысын орындайтын барлық мамандар жүзеге асырады. Сапа жүйесін енгізу мен тиісті деңгейде ұстап тұруды жүйелі жолға қою қамтамасыз етіледі. Ұйым тиісті деңгейдегі фармакологиялық қадағалауға қатысты қажетті жұмыстар көлемін орындау үшін сәйкесті кәсіби даярлығы бар құзіретті және оқып-үйретілген мамандардың жеткілікті санын қамтамасыз етеді.

8. Ұйым (кәсіпорын) басшылары:

1) осы талаптарға сәйкес сапа жүйесін құжаттауды қамтамасыз етеді;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесі мен фармакологиялық қадағалау сапасы жүйесінің барлық өзгерістерін тиісінше бақылауды және құжаттауды қамтамасыз етеді

3) оқыту мүмкіндіктерін қамтамасыз етеді;

4) қажетті ресурстармен қамтамасыз етеді (соның ішінде қажетті орынжайлармен, құрал-жабдықпен және т.б.);

5) ықпалдасқан сапа жүйесін қоса, оның тиімділігін растаумен фармакологиялық қадағалау жүйесінің жұмысын ұдайы бағалап орындайды. Қажет болса, қажетті түзету және сақтандыру іс-шаралары жүзеге асырылады;

6) әзірленген/шығарылған дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейінінде өзгерістер анықталған жағдайда тиісті шаралардың тиімді атқару механизмінің болуын қамтамасыз етеді;

7) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасына қойылатын талаптар қадағаланбаған жағдайда, қажет болса, түзету және сақтандыру шараларының уақытында анықталуын және қабылдануын қамтамасыз етеді;

8) жүйенің жүйелі аудиттерін өткізуді қамтамасыз етеді.

2-параграф. Персоналды оқыту

9. Фармакологиялық қадағалау бойынша процесстерді орындау мен алынатын нәтижелердің қажетті сапасын қамтамасыз ету мүмкіндігі құзіретті, мамандандырылған және оқып-үйретілген персонал санының жеткілікті болуымен тікелей байланысты.

10. Ұйым (кәсіпорын) фармакологиялық қадағалау мамандарын оқыту жоспарын әзірлейді және орындайды. Оқу орындалатын функциялармен және алға қойылған міндеттермен сәйкес бүкіл жұмыс кезеңі бойына кіріспе оқыту мен сатылы оқытуды қамтиды. Тиісті кәсіби дағдыларды арттыруға, ғылыми жетістіктерді және орындалатын рәсімдерді практикаға енгізуге, барлық мамандардың біліктілігіне, кәсіби дағдыларына, фармакологиялық қадағалау бойынша атқарылатын рәсімдерді білуге және түсінуге қойылатын талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етуге бағытталған оқытуды жоспарлау керек. Барлық мамандар дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініндегі өзгерістерді анықтау кезінде қарастырылған рәсімдерді орындауға үйрету қамтамасыз етіледі.

11. Ұйымда (кәсіпорында) жолға қойылған оқытуды өткізу процесстерінде фармакологиялық қадағалауға қатысты функцияларды талап деңгейінде түсіну мен орындауға қол жеткізу тұрғысынан оқыту нәтижелерінің қамтамасыз етілуі қарастырылады.

12. Ұйымда (кәсіпорында) қызметі фармакологиялық қадағалау жүйесінің көрсеткіштеріне және фармакологиялық қадағалау функцияларын орындауға ықпалын тигізетін басқа бөлімшелердің мамандарын фармакологиялық қадағалаудың белгілі бір аспектілеріне сәйкесті оқытудан өткізу қамтамасыз етіледі. Атап көрсетілген қызметте

клиникалық зерттеу/сынақ өткізу, шағымдармен жұмыс істеу, медициналық ақпарат дайындау, сату және маркетинг, тіркеу құжаттарын даярлау, құқықтық мәселелер және аудит қамтылады, бірақ бұл түрлермен шектелмейді.

4-тарау. Фармакологиялық қадағалау құралдары мен жабдықтары

13. Фармакологиялық қадағалау процесстерін жүзеге асыру мен алынған нәтижелердің қажетті сапа деңгейіне жеткізу жүйені осы процесстерде пайдаланылатын қажетті дәрілермен және құрал-жабдықпен қамтамасыз етуге де байланысты.

14. Дәрілер мен жабдықтар сипатта орналастырылуы, құрылымдалуы бейімделуі және қызметпен қамтылуы фармакологиялық қадағалаудағы сапа жүйесіне сәйкес қойылған мақсатқа сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру үшін маңызды дәрілер, құрал-жабдық және олардың функционалдық қасиеттерінің көзделген мақсатқа сәйкестігін растау үшін тексерілуге, мамандандырылуға және/немесе валидацияға жатады. Тексеру, мамандандыру немесе валидация ауқымын айқындауға құжатталған қауіп бағасын пайдалану керек. Бұл қауіптерді басқару әдісі емделушілердің қауіпсіздігіне және деректер сапасына, сонымен қатар сәйкесті дәрілер мен құрал-жабдықтың күрделілігі сияқты факторлардың ескерілуімен дәрілер мен құрал-жабдықтың бүкіл пайдаланылу мерзімі бойына қолданылуы керек.

5-тарау. Нормативтік талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету

1-параграф. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың нормативтік талаптарға сәйкестікті қамтамасыз етуі

15. Тіркеу куәлігін ұстаушының нормативтік талаптарға (реттеу нормаларына) сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында мына мақсаттағы сапа жүйесін қамтамасыз ететін арнаулы процесстер орындалады:

1) фармакологиялық қадағалау деректеріне тұрақты мониторинг жасау, олардың қажеттілігін айқындау кезіндегі қауіптерді азайта түсу шараларын әзірлеу және енгізу, қауіпсіздік деректерін олардың алыну көзіне (емделушілер, медициналық және фармацевтикалық персонал тарапынан, медициналық әдебиетте жарияланған, тіркеуден кейінгі зерттеулер барысында анықталған) қарамастан тиісінше бағалау;

2) дәрілік препараттың қауіпсіздік бейініне қатысты барлық ақпаратқа ғылыми баға беру, соның ішінде медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулыққа сәйкессіз қолдану кезінде дамитын жағымсыз реакциялар туралы ақпарат қамтылады;

3) жағымсыз реакциялары және қауіпсіздігіне қатысты басқа да ақпаратты уәкілетті ұйымға ұсыну тұрғысынан заңнама талаптарын орындау. Осы функцияны талапқа сай орындау және берілген ақпарат сапасын, түгелдігін және толықтығын, дабылдардың

тиісінше валидациялануын қамтамасыз ету, сондай-ақ хабарламаларды көшіріп қайталауды болдырмау мақсатында сәйкесті стандартты операциялық рәсімдер әзірленіп, енгізіледі;

4) дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініндегі өзгерістер және жаңа қауіптер, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы, қауіптерді басқару жүйелері, қауіпті азайта түсу шаралары, ҚМЕ, түзету және сақтандыру шаралары, қауіпсіздігі туралы тіркеуден кейінгі зерттеулер жөнінде хабарландыруды қамтитын уәкілетті органмен, уәкілетті ұйыммен тиімді өзара байланысты қамтамасыз ету;

5) дәрілік препараттар жөніндегі ақпараттың (медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың, қосымша парақтың) қазіргі замандық ғылыми білімдер деңгейіне сәйкестігін қамтамасыз ету;

6) медицина персоналы мен емделушілерді қауіпсіздік жөніндегі тиісті ақпаратпен қамтамасыз ету.

2-параграф. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның нормативтік талаптарға сәйкестікті қамтамасыз етуі

16. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым мыналарды жүзеге асыру мақсатында процесстер сапасын қамтамасыз ету жүйесін қамтамасыз етеді:

1) ұсынылған фармакологиялық қадағалау деректерінің сапасын бағалау;

2) қолданымдағы заңнама талаптарына сәйкес фармакологиялық қадағалау деректерін бағалау және өңдеу;

3) фармакологиялық қадағалау қызметін орындауда кепілдік берілген тәуелсіздік;

4) емделушілерді, медицина қызметкерлерін, тіркеу куәлігінің ұстаушыларын және жалпы қоғамды тиісінше ақпаратандыру;

5) тіркеуге дейінгі инспекциялау қамтылатын инспекциялар өткізу.

17. Фармакологиялық қадағалау қызметін атқарудағы тәуелсіздік емделуші денсаулығы мен қоғам саулығының мүдделерінде ғана барлық уәкілетті шешімдерді қабылдаумен айқындалады.

6-тарау. Құжаттама

1-параграф. Құжаттаманы басқару

18. Құжаттаманы басқару жүйесі сапа жүйесінің бөлігі болып табылады, фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық құжаттарына таратылады және деректерді іздестіру мүмкіндігін және орындалған рәсімдердің қадағалануын қамтиды, онда қабылданған шешімдер мен баға беру уақытына қатысты жаңа деректерді бағалау рәсімдері қамтылады.

19. Құжаттаманы басқару жүйесінде қамтамасыз етіледі:

1) толықтығын, нақтылығын және түгелдігін қоса, фармакологиялық қадағалау деректерінің сапасы;

2) деректердің тиімді ішкі және сыртқы берілуі;

3) фармакологиялық қадағалау жүйелеріне қатысты құжаттарды сақтау және қолданылатын сақтау мерзімдеріне сай дәрілік препараттардың әрқайсысы бойынша фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру.

20. Тіркеу куәлігін ұстаушы деректерді репорттау, түсіндіру және верификациялау рәсімдерін орындау мақсатында фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті құжаттауды, барлық ақпараттың айналымда болуы мен сақталуын қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жағымсыз реакциялар жөніндегі хабарламаларды қадағалау және сатылы бағалау жүйесінің қызмет етуін қамтамасыз етеді.

21. Құжаттаманы басқару жүйесіне қолданымдағы заңнама талаптарына сәйкес емделушілердің дербес деректерін қорғау талаптарын орындау мақсатында деректердің қауіпсіздігі мен құпиялылығына қатысты шаралар кешені кіреді. Атап көрсетілген шараларда тек уәкілетті тұлғалардың құжаттамасы мен базаларына кіруді қатаң шектеуі кіреді.

22. Құжаттаманы басқару жүйесіне фармакологиялық қадағалау жөніндегі ақпаратты жоғалтып және бүлдіріп алудан қорғауды қамтамасыз ету процесстері кіреді.

2-параграф. Сапа жүйесінің құжаттамасы

23. Сапа жүйесінің барлық элементтері, талаптары мен ережелері сапа жоспары, сапа жөніндегі басшылық және сапа бойынша есептер сияқты жазбаша нұсқаулар мен рәсімдер түрінде тиісті үлгіде құжатталады және жүйеленеді.

24. Сапа жоспары сапа жүйесінің негізгі мақсаттарын және алға қойылған мақсаттарға жетуге бағытталған процесстерді белгілейді. Сапаға қатысты рәсімдер процесстерді орындаудың белгіленген тәртібінің сипаттамасы болып табылады және стандартты операциялық рәсімдер түріне және жұмыс нұсқаулықтары немесе нұсқауларының басқа түрлеріне ие. Сапа жөніндегі басшылық сапа жүйесінің таралатын аумағын, сапа жүйесінің процесстерін және олардың өзара байланысын айқындайды. Сапа бойынша есептерде жүйе жұмысының алынған нәтижелері немесе орындалған қызметті растау қамтылады.

25. Сапа жүйесі мына құжаттарда сипатталады:

1) ұйымдастыру құрылымы және персоналдың міндеттері жөніндегі құжаттама;

2) оқыту жоспары және оқыту өткізілгені туралы есептер;

3) басқару процесстерінің сәйкестігі жөніндегі нұсқаулықтар;

4) процесс үздіксіздігін қамтамасыз етуді қоса, қатер шегіндегі фармакологиялық қадағалау процесстері туралы нұсқаулықтар;

5) фармакологиялық қадағалау функцияларының тиісінше орындалуына тұрақты мониторинг жасауға пайдаланылатын процесстерді орындау индикаторлары;

6) алынған деректер мен нәтижелерді қоса, сапа жүйесінің аудиті және сатылы аудиті бойынша есептер.

Сапа жүйесі бойынша құжаттамада мыналар қамтылады:

1) сапа жүйесінің қызмет атқару тиімділігіне, атап айтқанда, оның сапа жүйесінің міндеттерін орындау қабілетіне мониторинг жасау әдістері;

2) барлық қарастырылған сатылар мен әрекеттердің орындалғаны расталатын фармакологиялық қадағалау рәсімдерін орындау нәтижелері бойынша есептер;

3) тиісті талаптардың, хаттамалар мен рәсімдердің барлық сатыларының орындалғаны расталатын, функционалдық қасиеттерін тексеру, мамандандыру мен валидациялау қызметін қоса, дәрілер мен құрал-жабдыққа қатысты құжаттар мен есептер;

4) белгіленген сапа жүйесінен ауытқулардың бақыланғанын, сақтандыру және түзету шараларының қабылданғанын, қабылданған шаралар тиімділігінің бағаланғанын растайтын есептер.

3-параграф. Тіркеу куәлігін ұстаушының сапа жүйесіне қатысты қосымша құжаттама

26. Сапа жүйесі бойынша қажетті құжаттамаға қосымша ретінде тіркеу куәлігінің ұстаушысы басқарушы және бақылаушы персоналдың өзара иерархиялық байланысын, сондай-ақ персоналдың міндеттері мен функцияларын, қауіптерді басқару жүйесін белгілейтін ұйымдастыру құрылымын құжаттайды.

4-параграф. Уәкілетті органдардың сапа жүйесінің қосымша құжаттамасы

27. Сапа жүйесі бойынша қажетті құжаттамаға қосымша ретінде, уәкілетті орган ұйымдастыру құрылымын, персоналдың бәріне міндеттер мен жауапкершіліктің бөліп берілуін құжаттайды, сондай-ақ уәкілетті органдар, тіркеу куәлігінің ұстаушысы мен дәрілік препараттармен байланысты қауіптер жөнінде ақпарат беретін тұлғалардың арасындағы өзара әрекеттестікті қамтамасыз ететін байланыстырушы тұлғаларды белгілейді.

7-тарау. Фармакологиялық қадағалаудың қауіп шегіндегі процестері

28. Қауіп шегіндегі фармакологиялық қадағалау процестерінде мыналар қамтылады :

1) тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініне және пайда-қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жасау;

2) қауіпті азайта түсу шараларының тиімділігін бағалаумен қауіптерді басқару жүйесін енгізу, жолға қою және бағалау;

3) жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалармен жұмыс істеу рәсімдері: жинау, өңдеу, басқару, сапасын бақылау, жетіспейтін деректерді алу, нөмірдің берілуі, жіктеу, қайталанған хабарламаларды анықтау, бағалау және уақытында ұсыну;

4) дабылдарды анықтау, зерттеу және бағалау;

5) қауіпсіздік бойынша мерзімді есептерді әзірлеу, даярлау (деректерді бағалау мен сапаны бақылауды қоса), ұсыну және бағалау;

6) уәкілетті органдарға дұрыс және толық ақпарат берілуін қоса, уәкілетті органдардың шақыртулары кезіндегі міндеттерді орындау және уәкілетті органдардың сұрауларына жауаптар ұсыну;

7) фармакологиялық қадағалау мен дәрілік препараттар сапасын бақылау жүйесінің арасындағы өзара әрекеттестікті қамтамасыз ету;

8) тіркелген дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістер жөнінде уәкілетті органдарды хабарландыру;

9) дәрілік препараттардың тиімді қолданылуын және қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы барлық өзгерістер жөнінде медициналық және фармацевтикалық персоналды хабарландыру;

10) уәкілетті органдардың бағалауы мен ұсынуы бойынша жасалған қорытындылары қамтылатын ғылыми медициналық білімдердің қазіргі заманғы деңгейіне сәйкес, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қоса, дәрілік препаратқа қатысты ақпараттың сақталуын қамтамасыз ету;

11) қауіпсіздік бейінін қайта қарау себебінен тіркеу статусы өзгерген жағдайда барлық қажетті әрекеттерді орындау.

29. Процесс үздіксіздігін қамтамасыз ету жоспарында қамтылады:

1) жалпы ұйымның персоналына немесе атап айтқанда, фармакологиялық қадағалау құрылымдары мен процестеріне елеулі ықпалын тигізетін оқиғаларды айқындау;

2) ұйымның (кәсіпорынның) ішінде, фармакологиялық қызмет бойынша функциялардың орындалуын бөлісетін басқа ұйымдармен, басқа әзірлеушілермен (тіркеу куәліктерін ұстаушылармен) және уәкілетті органдармен шұғыл ақпарат алмасу қажеттілігі жағдайына арналған резерв жүйелері.

8-тарау. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің және оның сапа жүйесінің қызметін және тиімділігін бақылау

30. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызметі мен тиімділігін бақылау әдістеріне мыналар кіреді:

1) жүйені басқаруға жауапты тұлғалар жасайтын жүйеге шолу және талдау;

2) аудиттер;

3) талаптарға сәйкестігін бақылау;

4) инспекциялар;

5) дәрілік препараттардың қауіпсіз және тиімді қолданылуын қамтамасыз ету және қаупін азайта түсуге қатысты қабылданған шаралар тиімділігін бағалау.

31. Ұйымдарда мониторинг жасау мақсатында сапа талаптары тұрғысынан фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет атқару тиімділігіне баға беретін индикаторлар ертерек анықталады.

32. Қауіп бағасына негізделген сапа жүйесінің аудиті сапаға қойылған талаптарға және тиімділік анықтамасына сәйкестікті растау мақсатында белгілі бір уақыт аралықтары арқылы ұдайы орындалады. Сапа жүйесінің аудиті ықпалдасқан сапа жүйесі бар фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін қамтиды. Аудитті функциялар мен аудитке жатпайтын рәсімдерді орындауға тартылмаған мамандар орындайды. Сапа жүйесінің әр аудитінің және сатылы аудитінің нәтижелері бойынша тиісінше аудиттелетін процесстерді ұйымдастыруға жауапты тұлғалардың бағалауына жататын есептер құрастырылады. Қажет болған жағдайда, аудит нәтижелері бойынша түзету және сақтандыру шаралары қарастырылады.

33. Уәкілетті органдар тіркеу куәлігін ұстаушының заңнамамен белгіленген фармакологиялық қадағалау функциялары мен міндеттерін орындау мониторингін қамтамасыз етеді. Мониторингті қамтамасыз ету шараларының қатарына уәкілетті органдар тарапынан тіркеу куәліктерін ұстаушыларға инспекция жүргізу кіреді.

9-тарау. Уәкілетті тұлға

1-параграф. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға

34. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы қажетті біліктілігі бар Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның (ФӨТ) тұрақты құзырында тағайындалады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ тегі мен байланыс ақпаратын Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымына хабарлайды. Осы ақпарат өзгерсе, тіркеу куәлігінің ұстаушысы нормативтік талаптармен белгіленген мерзімде Қазақстан Республикасының уәкілетті органын хабарландырады.

35. Әрбір фармакологиялық қадағалау жүйесінде бір ғана ФӨТ болуы қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалау жүйелерінің жалпы немесе жекелеген жүйелерінде тіркеу куәліктерінің ұстаушылары бір ФӨТ немесе ФӨТ өз міндеттерін түгел орындай алатын жағдайда біреуден көп фармакологиялық қадағалау жүйесінің функциясын орындауға қабілетті тұлғаның қызметтерін пайдалана алады. ФӨТ-ке қосымша ретінде уәкілетті ұйым Қазақстан Республикасының аумағында болып табылатын есеп беруші ФӨТ фармакологиялық қадағалау бойынша байланысушы тұлғаны тағайындау туралы сұраным жолдау құзыреті бар. Қазақстан Республикасының аумағында болып табылатын байлынысушы тұлға да ФӨТ ретінде де әрекет ете алады.

36. ФӨТ міндеттері лауазымдық нұсқаулықта белгіленеді.

37. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке фармакологиялық қадағалау және сапа жүйесі бойынша қызметті басқаруға жеткілікті уәкілеттік ұсынады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіруге, сонымен қатар ол жөніндегі уәкілеттікке рұқсат беріп, мастер-файлдағы кез келген өзгерістер жөнінде ақпарат алуды қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесі және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша уәкілеттіктер ФӨТ-ке жүйеге, қауіптерді басқару жоспарларына өзгеріс енгізуге, сондай-ақ қауіпсіздік бейінінің өзгерістеріне қатысты төтенше жағдайларға жауап ретіндегі реттеуші әрекеттерді дайындауға мүмкіндік береді.

38. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-ке оған жүктелген міндеттерді орындауға мүмкіндік беретін барлық жүйелер мен процесстердің болуын қамтамасыз етеді. Осы мақсатта тіркеу куәлігінің ұстаушысы сол арқылы ФӨТ қажетті ақпаратты түгел алатын және оған қажет болуы мүмкін барлық деректерге рұқсаты бар механизмдер әзірленеді, мысалы:

1) қауіпсіздік бейініндегі өзгерістерге қатысты төтенше оқиғалар және фармакологиялық қадағалау жүйесі таратылатын дәрілік препараттардың пайда/қауіп арақатынасын бағалауға қатысты бүкіл басқа ақпарат;

2) ұзаққа созылатын және аяқталатын клиникалық зерттеулер/сынақтар және тіркеу куәлігінің ұстаушысы білетін және дәрілік препараттар қауіпсіздігіне қатысы бар басқа да зерттеулер/сынақтар;

3) тіркеу куәлігін ұстаушының дереккөздерінен басқа, өзге де көздерден алынған ақпарат, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушының шартты келісімі бар дереккөздері;

4) ұйым шегіндегі талаптардың қадағалануын және келісімділікті қамтамасыз ету мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысы әр деңгейде әзірлейтін фармакологиялық қадағалау рәсімдері.

39. ФӨТ басшы қызметкерлерден сапа жүйесінің тұрақты шолу нәтижелері және фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттеріне белгіленген талаптарға сәйкес деректері қабылданған шаралар жөнінде ақпарат алады. ФӨТ-тің қажет болған жағдайда аудит жөнінде бастама көтеру өкілеті бар. Басшы қызметкерлер ФӨТ тиісті түзету шараларының қабылданғанына көз жеткізе алатындай, әр аудиттен кейін ФӨТ-ке түзету және сақтандыру шаралары жоспарының көшірмесін ұсынады.

40. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ-тің өзіне қарасты жағымсыз реакциялардың деректер базасынан ақпарат алу мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

2-параграф. Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаны мамандандыру

41. ФӨТ фармакологиялық қадағалау қызметін атқаруға қатысты сәйкесті теориялық және практикалық білімдерге ие болады. ФӨТ фармакологиялық қадағалау, сондай-ақ сараптама жүргізу жүйелерін басқару білігі бар және медицина,

фармацевтикалық ғылымдар, сондай-ақ эпидемиология және биостатистика сияқты салаларда сараптама жүргізуге рұқсат алған.

42. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы ФӨТ уәкілетті тұлға лауазымын иеленер алдында өзінің фармакологиялық қадағалау жүйесінің саласында ФӨТ оқуын өткізеді. Оқыту және оның нәтижелері тиісті үлгіде құжатталады.

3-параграф. Қазақстан Республикасында фармакологиялық қадағалау өкілеті бар тұлғалардың функциялары

43. Қазақстан Республикасында фармакологиялық қадағалау өкілеті бар жеке тұлға болып табылады.

44. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы тағайындаған ФӨТ тиісті біліктілікке ие болып, тіркеу куәліктерін ұстаушының тұрақты құзырында болады. ФӨТ лауазымына Қазақстан Республикасында тұратын және жұмыс істейтін тұлға тағайындалады. ФӨТ тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесін қалыптастыруға және қызметін атқаруға жауап береді, демек, фармакологиялық қадағалау қызметін және фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесін жүзеге асыру, заңнамама талаптарына атсалысу, қадағалау және қадағалау деңгейін арттыруға ықпал етуге жеткілікті уәкілеттіктері бар. Сондықтан, заңнама талаптарын қамтамасыз ету және қадағалау деңгейін арттыру үшін ФӨТ фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қатысты уәкілеттіктер мен жауапкершілікке ие болады.

45. Тіркеу куәліктерін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесі таратылатын дәрілік препараттарға қатысты ФӨТ мыналарды жүзеге асырады:

1) дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейіндеріне және қауіпсіздік бейіндерін өзгертетін төтенше жағдайларға шолуды орындайды;

2) тіркеу куәліктерін беру кезінде белгіленген шарттар мен міндеттер және дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне немесе қауіпсіз қолданылуына қатысы бар басқа да міндеттемелер туралы толық ақпаратты меңгерген;

3) қауіптерді азайта түсу шаралары туралы толық ақпаратқа ие;

4) тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулерінің хаттамаларын зерттеуге және бекітуге қатысады;

5) осындай зерттеулердің нәтижелерін қоса, уәкілетті орган өткізілуін тағайындаған тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулері туралы толық ақпаратты меңгерген;

6) қауіптерді басқару жоспарларын толықтырады;

7) фармакологиялық қадағалау функцияларының орындалуын қамтамасыз ету және заңнама талаптарына және тиісті фармакологиялық практикасына сәйкес фармакологиялық қадағалауға қатысы бар құжаттардың бәрін ұсынады;

8) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына ұсынылатын фармакологиялық қадағалау деректерінің нақтылығы және толықтығымен бірге қажетті санын қамтамасыз етеді;

9) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарының дәрілік препараттардың пайдасы мен қаупін бағалауға қажетті қосымша ақпарат ұсыну жөніндегі барлық сұрауларына толық және уақытында жауаптар береді;

10) Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына пайда/қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар кез келген ақпаратты ұсынады;

11) төтенше қауіпсіздік жағдайларына жауап ретінде уәкілетті шаралар дайындауға көмек көрсетеді (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулардағы өзгерістер, шұғыл шектеулер және ақпаратты емделушілер мен медициналық персоналға дейін жеткізу);

12) уәкілетті органдар үшін фармакологиялық қадағалау бойынша дара байланыс тұлғасы ретінде, сондай-ақ 24-сағаттық қолжетімділікті қамтамасыз ететін инспекция үшін байланыс тұлғасы ретінде қызмет атқарады.

46. ФӨТ өзінің сапа жүйесімен бірге фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық аспектілерінің атқаратын қызметіне (мысалы, стандартты операциялық рәсімдер, шартты келісімдер, деректер базасы бойынша операциялар, сапа жүйесінің талаптарын орындау, деректердің толық және уақытында ұсынылу талаптарын қадағалау, қауіпсіздік бойынша мерзімді есептер, фармакологиялық қадағалау бойынша аудиттер және персоналды оқыту жөніндегі есептердің берілуі) бақылау орнату. ФӨТ валидация барысында анықталған барлық жетімсіздік пен қабылданған түзету шараларын қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялардың деректер базасының валидациялық статусынан ақпаратты болады. ФӨТ деректер базасына енгізілген барлық елеулі деректерден де (мысалы, фармакологиялық қадағалау қызметіне ықпалын тигізетін өзгерістер) хабардар болады.

ФӨТ, қажет болса, ФӨТ бүкіл жүйенің қызмет атқаруына және барлық дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейіндеріне бақылау орнатқан жағдайда, өз бақылауында ұстай отырып, спецификалық тапсырмаларды, мысалы, белгілі бір дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша сарапшылар қызметін атқаруды тиісті мамандану мен оқытудан өткен тұлғаларға тапсырады. Орындалатын функцияларды осылай тапсыру тиісті үлгіде құжатталады.

10-тарау. Қазақстан Республикасындағы тіркеу куәліктерінің ұстаушыларында сапа жүйесінің ерекше процестері

47. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы мына мақсатта сапа жүйесінің қосымша арнайы процестерін әзірлейді:

1) Қазақстан Республикасының ұлттық деректер базасында заңнама талап ететін мерзімдер шегінде болатын жағымсыз реакциялар жөніндегі деректерді ұсыну;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында сипатталған жүйе жұмыс істеп тұрғанша фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталған маңызды құжаттарды әрекет етуі тоқтатылған соң кемінде 5 жыл сақтау;

3) фармакологиялық қадағалау деректерін және тіркелген дәрілік препараттарға қатысы бар құжаттарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлігінің әрекет ету мерзімі тоқтатылған соң кемінде 10 жыл сақтау;

4) қауіпсіздік бейінін бағалау мен пайда-қауіп арақатынасы қамтылатын соңғы ғылыми білімдерге, сондай-ақ, Қазақстан Республикасы уәкілетті органдарының веб-порталдарында орналастырылған нұсқауларға сай дәрілік препараттар туралы ақпаратты жаңарту. Осы мақсатта тіркеу куәліктерінің ұстаушысы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулардағы өзгерістер мен уәкілеттік сипаттағы басқа да шараларды қоса, қауіпсіздік бейіндерін және пайда-қауіп арақатынасын бағалаудағы тиісті өзгерістер болуы тұрғысынан уәкілетті органдардың веб-порталдарын тұрақты тексереді.

48. Құжаттаманың сақталу кезеңі бойына тіркеу куәліктерінің ұстаушылары құжаттардың қалпына келтірілуін қамтамасыз етеді.

49. Құжаттарды электрондық жүйені тиісінше валидациялау және деректер жүйесінің қорғалуы, қолжетімділігі және резервтік көшірмесі жөніндегі келісімдердің болу шартымен электронды форматта сақтауға болады. Қағаз форматтағы құжаттар электронды түріне ауыстырылған жағдайда аударма процессінде бүкіл ақпараттың оқылатын түрде түпнұсқалық форматта сақталуына және пайдаланылатын дәрілерді сақтаудың бүкіл кезеңі бойына оқылымының сақталуын қамтамасыз етуге кепілдік беріледі.

50. Басқа ұйым тіркеу куәліктерін ұстаушының бизнесін иеленіп алған жағдайда барлық құжаттар толық көлемде беріледі және сақталады.

11-тарау. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау функцияларын орындауды тапсырған кезде сапа жүйесіне қойылатын талаптар

51. Тіркеу куәлігін ұстаушы, қажет болса, ФӨТ функциясымен бірге фармакологиялық қадағалауға қатысты өз міндеттерінің бәрін немесе жартысын басқа ұйымға немесе тұлғаға тапсырады (егер ондай тұлғаға ұйымға да қойылатын бірдей талаптарды қолданылса). Бұл орайда, фармакологиялық қадағалау мақсаттары мен міндеттерін орындау, фармакологиялық қадағалау сапасын және тұтастығын қамтамасыз ету тіркеу куәлігін ұстаушының міндеті болып табылады.

52. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы белгілі бір фармакологиялық қадағалау мақсаттарын басқа ұйымға тапсырған жағдайда, тіркеу куәлігін ұстаушы осы міндеттерді орындаудың тиімді сапа жүйесін қолдану жауапкершілігін өзінде сақтайды . Тиісті фармакологиялық қадағалау практикасымен белгіленетін фармакологиялық қадағалау жүйесіне қойылатын талаптар міндеттерді тапсырған басқа ұйымға да қолданылады.

53. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы міндеттерін басқа ұйымға тапсырғанда, тараптардың әрқайсысының тапсырылған міндеттері мен жауапкершілігі бойынша

келісімдер сипаттамасымен, тіркеу куәлігінің ұстаушысы мен басқа ұйымның арасындағы шартты келісімдерді толық, нақты және тұрақты жаңартылатын құжатты рәсімдеу қамтамасыз етіледі. Тапсырылған қызмет және/немесе жұмыс сипаттамасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосылады. Басқа ұйым, қажет болса, уәкілетті ұйымның ұсынымы негізінде уәкілетті органның шешімімен тексеруден өткізіледі.

54. Фармакологиялық қадағалауға қатысты шартты келісімдердің орындалуын бақылау мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушыға фармакологиялық қадағалау функциялары сеніп тапсырылған ұйымдардың жүйелі аудиттерін орындау ұсынылады.

12-тарау. Қазақстан Республикасының нормативтік құқықтық жүйесінің шеңберінде фармакологиялық қадағалаудың жалпы міндеттері

55. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым нормативтік талаптарға сәйкес өздеріне жүктелген фармакологиялық қадағалау міндеттерінің орындалуын қамтамасыз етеді. Осы мақсатта Қазақстан Республикасының әрбір уәкілетті органы фармакологиялық қадағалау жүйесінің жолға қойылуын қамтамасыз етеді, атқарылатын фармакологиялық қадағалау қызметінің талапқа сай тиімді сапа жүйесін қалыптастырады және қолданады.

56. Уәкілетті орган халық денсаулығын қорғаудың жоғары стандарттарына жету үшін фармакологиялық қадағалау жүйесін тұрақты жетілдіру мақсатында ынтымақтасады.

57. Уәкілетті орган уәкілетті органдардың, тіркеу куәліктерін ұстаушылардың және фармакологиялық қадағалау жөнінде ақпарат беретін тұлғалардың өзара әрекеттесуін оңайлату мақсатында байланыс нысандарын белгілейді.

13-тарау. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның қызметтері

58. Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыруға жауапты уәкілетті орган – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік орган болып табылады.

Фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыруға жауапты уәкілетті орган Қазақстан Республикасының аумағында тіркелген әрбір дәрілік препарат қауіпсіздігінің бақылануын қамтамасыз ету арқылы дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасына қатысты ақпаратты жинау және бағалау үшін дәрілік препараттарды фармакологиялық қадағалау жүйесін енгізуді қамтамасыз етеді.

59. "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасы Кодексінің (бұдан әрі – Кодекс) 239 және 261-баптарына сәйкес фармакологиялық қадағалау жөніндегі функцияларды жүзеге асыратын уәкілетті ұйым дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама

ұйымы болып табылады. Уәкілетті ұйым айналыста болған дәрілік препараттардың бүкіл кезеңі ішінде пайда-тәуекел арақатынасын үздіксіз бағалау, пациенттердің қауіпсіздігін арттыру және халықтың денсаулығын қорғауды қамтамасыз ету мақсатында Қазақстан Республикасының нарығында айналыстағы дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне мониторингті жүзеге асырады. Уәкілетті ұйым фармакологиялық қадағалау жөніндегі рәсімдердің әрқайсысы бойынша барлық деректерді Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасына және осы стандартқа сәйкес уәкілетті органға ұсынуды қамтамасыз етеді.

Ескерту. 59-тармақ жаңа редакцияда - ҚР Денсаулық сақтау министрінің м.а. 03.04.2023 № 55 (алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі) бұйрығымен.

60. Уәкілетті органның және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті ұйымның міндеті мен мақсаты дәрілік препараттардың қауіпсіздік мәселелері жөніндегі халықаралық ұйымдармен ынтымақтастықты және тиісті шешімдер қабылдаған кезде қауіптерді төмендету жөнінде шараларды енгізуді қамтиды.

61. Уәкілетті орган тіркеу куәліктерін ұстаушылардың фармакологиялық қадағалау жүйелеріне инспекциялар жүргізуді қоса, тіркеу куәліктерін ұстаушылардың өз аумағындағы дәрілік препараттарды фармакологиялық қадағалауға алудың тексерілуін қамтамасыз етеді. Уәкілетті орган қолданыстағы заңнамаға және осы Стандартқа сәйкес уәкілетті органдардағы фармакологиялық қадағалау рәсімдерінің әрқайсысы бойынша бүкіл деректің ұсынылуын қамтамасыз етеді.

14-тарау. Қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы шұғыл жағдайларда фармакологиялық қадағалауға дайындықты жоспарлау

62. Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың және уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның фармакологиялық қадағалау жүйелері қоғамдық денсаулық сақтау саласында туындаған шұғыл жағдайларға бейімделеді. Қажеттілігіне қарай, дайындық жоспарларын әзірлеу қамтамасыз етіледі.

Қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы шұғыл жағдайларға қойылатын фармакологиялық қадағалау талаптары уәкілетті органды жекеше негізде бағалайды. Фармакологиялық қадағалау талаптары туралы тіркеу куәліктерінің ұстаушылары және қауымдастықтар хабарлайды. Уәкілетті орган шұғыл жағдайлар туралы хабарламаларды өз веб-сайтында жариялауды қамтамасыз етеді.

15-тарау. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы

1-параграф. Құрылымдар мен процестер

63. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттауға және оның заңнама талаптарына сәйкестігін құжат

жүзінде растауға арналған. Мастер-файл тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттерін, сондай-ақ Уәкілетті органның инспекциялауын жоспарлау мен орындауды тиісті үлгіде жүзеге асыруға мүмкіндік береді. Мастер-файлда тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесіне шолу қамтылады, бұл тіркеу кезіндегі және тіркеуден кейінгі сатыларда оларға уәкілетті органның жалпы баға беруіне мүмкіндік береді.

64. Мастер-файлды құрастыру және ондағы ақпаратты өзекті деңгейде сақтау тіркеу куәлігінің ұстаушысына және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаға мынадай мүмкіндіктер береді:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің заңнама талаптарына және тиісті фармакологиялық қадағалау практикасына сай енгізілгеніне көз жеткізу;

2) жүйенің қолданымдағы талаптарға сәйкестігін растау;

3) жүйенің кемшіліктері туралы ақпарат алу немесе талаптардың қадағаланбауын анықтау;

4) қауіптер немесе фармакологиялық қадағалау қызметінің белгілі бір бағыттарын орындау тиімсіздігі туралы ақпарат алу.

65. Мастер-файл ақпаратын пайдалану жүйені тиісінше басқару процессін оңтайландыруға, сондай-ақ фармакологиялық қадағалау жүйесін жетілдіруге ықпал етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушының мастер-файл нысанындағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің қысқаша сипаттамасын беру талаптары, сондай-ақ тиісті органның өзгерістер енгізу хронологиясы ұлттық құзырлы органдардың қауіптерді бағалау әдісінің негізінде инспекцияларды жоспарлауын және тиімді өткізуін жеңілдетеді.

2-параграф. Мастер-файлды тіркеу және сақтау

66. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы Қазақстан Республикасының шегінде немесе негізінен фармакологиялық қадағалау қызметі орындалатын жерде немесе мамандандырылған тұлға форматына (қағаз немесе электронды) қарамастан фармакологиялық қадағалаудың жүзеге асуына жауап беретін жерде болады. Уәкілетті ұйым мастер-файл орналасқан жер жөнінде хабарланады, сондай-ақ, оның орналасуындағы кез келген өзгерістер жөнінде шұғыл мәліметтенеді. Мастер-файлдың орналасуы жөніндегі шұғыл ақпаратта тіркеу куәлігін ұстаушының немесе келісім-шарт бойынша үшінші тұлға кеңсесінің физикалық мекенжайы көрсетіледі. Бұл мекенжай өтінім беруші/ тіркеу куәлігін ұстаушының мекенжайынан, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушының басқа кеңсесі болуы немесе келісім-шарт бойынша үшінші тараптың негізгі қызметі орындалған жағдайда ерекшеленуі мүмкін. Фармакологиялық қадағалау қызметін жүзеге асыратын негізгі орын анықталғанда тіркеу куәлігінің ұстаушысы жалпы фармакологиялық қадағалау жүйесі үшін ең маңызды орналасу орнын ескереді. Тіркеу куәліктерін ұстаушының мастер-файлды орналастыру туралы қабылдайтын шешімінің тиісті негіздемесі бар. Негізгі қызмет

Қазақстан Республикасы аумағынан тыс жүзеге асырылған немесе негізгі орналасу орнын анықтау мүмкін болмаған жағдайда, мастер-файлдың жасырын орналасқан жері уәкілетті тұлғаның фармакологиялық қадағалау қызметін жүзеге асыру орны болып табылады.

3-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша міндеттердің берілуі

67. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша міндеттер мен қызметті беру немесе тапсыру құжат жүзінде ресімделеді және тіркеу куәліктерін ұстаушының өз міндеттерінің орындалуын растау мақсатында бақыланады. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға жүйені жетілдіру мақсатында өзгерістер енгізу тұрғысынан олардың уәкілеттіктерін орындау үшін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына енгізілген өзгерістер жөнінде хабарландыру қамтамасыз етіледі. Фармакологиялық қадағалауға қатысты уәкілетті тұлғаны шұғыл хабарландыру керек өзгерістер типтері:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы өзгерістер немесе оның уәкілетті органдарға хабарланатын орналасқан жері;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына түзету және/немесе сақтандыру шараларын енгізу (мысалы, аудиттер мен инспекциялар нәтижелері бойынша) және фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапаны басқару жүйесінде көрсетілген процесстерден ауытқуларды басқару;

3) мастер-файлда болатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті бақылау өлшемшарттарын қанағаттандыратын ақпаратты өзгерту (жүйенің қуаттылығы, қызметін атқаруы және талаптардың қадағалануы аясында);

4) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын уәкілетті органдарға ұсыну жөнінде белгіленген келісімді өзгерту.

68. Фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға өзінің келесі өзгерістерге қатысты хабарланғанын жазбаша түрде расталуын қамтамасыз етеді:

1) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға жауап беретін фармакологиялық қадағалау жүйесіне дәрілік препараттарды қосу;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты міндеттердің фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаға берілуі.

4-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйелерінің сипаттамасы

69. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәліктерін ұстаушының бір немесе одан көп дәрілік препараттарының фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталады. Тіркеу куәліктерін ұстаушының дәрілік препараттарының әртүрлі санаттарына, қажет болса, түрлі фармакологиялық қадағалау

жүйелері қолданылады. Әрбір осындай жүйе фармакологиялық қадағалау жүйесінің жекелеген мастер-файлында сипатталады. Осы мастер-файлдар жалпы тіркеу куәліктерін ұстаушының мемлекеттік тіркеу куәлігі берілген барлық дәрілік препараттарын қамтиды.

1) Егер тіркеу куәліктерін ұстаушыда біреуден көп фармакологиялық қадағалау жүйесі қызмет атқарған жағдайда, мысалы, дәрілік препараттардың белгілі бір түрлеріне (вакциналар, санитарлық-гигиеналық өнім және т.б.) арналған фармакологиялық қадағалаудың спецификалық жүйелері немесе фармакологиялық қадағалау жүйесі біреуден көп тіркеу куәліктерін ұстаушының дәрілік препараттарын қамтиды, әр жүйені сипаттайтын фармакологиялық қадағалау жүйесінің бір мастер-файлы ұсынылады.

2) Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін қалыптастыруға және енгізуге жауап беретін фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаны тағайындайды.

3) Егер бір фармакологиялық қадағалау жүйесін бірнеше тіркеу куәліктерінің ұстаушысы пайдаланса, әр тіркеу куәліктерін ұстаушы олар шығарған өнімнің фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының болуын қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушы жазбаша келісім арқылы (мысалы, лицензия бойынша серіктесіне немесе қосалқы мердігерге) фармакологиялық қадағалау қызметінің бір бөлігін немесе түгел тапсыра алады, оның тиісінше орындалуына тіркеу куәліктерін ұстаушы жауапты болады. Бұл жағдайда тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәліктерінің ұстаушысы және уәкілетті органдар тарапынан жүйе жөніндегі осы ақпаратқа рұқсат беру келісімінің негізінде қызметін тапсырған тарап жүйесімен басқарылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының бәріне немесе бір бөлігіне қиылысты сілтемеге ие. Тіркеу куәлігін ұстаушы сілтемелік файл (-дар) мазмұнының дәрілік препаратқа (-тарға) қолданылған фармакологиялық қадағалау жүйесіне сәйкестігін қамтамасыз етеді.

4) Тиісті жағдайларда қосымшада тіркеу куәліктерінің бір ұстаушысы қолдау көрсететін фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық мастер-файлдарының тізбесі көрсетіледі. Қоса берілген ақпаратқа мастер-файлдың (-дардың) орналасқан жері (-лері) жөніндегі деректер, фармакологиялық қадағалау және сәйкесті дәрілік препарат (-тар) бойынша уәкілетті (-лер) тұлға туралы ақпарат қосылады.

5) Уәкілетті органдарға берілетін қысқаша ақпаратта фармакологиялық қадағалау жүйесінің бір мастер-файлының бірнеше орналасқан жері көрсетілмейді.

6) Фармакологиялық қадағалау жүйесі және оның мастер-файлы бойынша қызмет тапсырылғанда тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесіне, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын орналастыру туралы ақпарат

беруге, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын жасауға және оның сұрау бойынша уәкілетті органдарға ұсынылуына толық жауапкершілікті өзінде сақтайды. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы, оның уәкілетті ұйымға ұсынылуы мен сақталуы, сондай-ақ фармакологиялық қадағалауды заңнама талаптарына сай жүзеге асыру бойынша функциялар мен міндеттер сипатталатын жазбаша келісімдер қолданыста болады.

7) Фармакологиялық қадағалау жүйесін бірнеше тіркеу куәлігінің ұстаушысы пайдаланғанда, серіктестер жүйедегі өз меншікті мастер-файлдары аясында сәйкес бөлімдерін бірлесе жүргізу келісімін қамтамасыз етеді. Барлық тиісті тіркеу куәліктерін ұстаушыларға және оның уәкілетті органдарға ұсынылуы үшін фармакологиялық қадағалау жүйесі мастер-файлының қолжетімділігі жазбаша келісімдерде көрсетіледі. Тіркеу куәліктерін ұстаушының өз өнімдеріне таратылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінде тиісті талаптардың түгел орындалатынына көз жеткізгені маңызды .

5-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы міндетті ақпарат

70. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау жүйесі сипатталатын сәйкесті құжаттар қамтылады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл мазмұны Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздігі жөніндегі ақпараттың аса ауқымды жетімділігін сипаттайды. Мазмұнда құжатта жылдам бағыт көрсету мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатындағы тақырыпша бар.

71. Фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға туралы мастер-файл бөлімі мынадай ақпаратты қамтиды:

1) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғада талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету, атсалысу және деңгейін арттыру мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сәйкесті уәкілеттіктер болуына кепілдік беретін міндеттердің сипаттамасы;

2) фармакологиялық қадағалауға қатысты уәкілетті тұлғаның рөлі жөнінде шешуші ақпараты бар қысқаша түйіндеме;

3) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаға қатысты байланыс ақпараты. Ұсынылған байланыс ақпаратында уәкілетті тұлғаның тегі, пошталық мекенжайы, телефон, факс нөмірі, электронды пошта және жұмыс мекенжайы қамтылады;

4) фармакологиялық қадағалауға жауапты уәкілетті тұлға болмаған жағдайда резервтік келісімді қолдану жөніндегі ақпарат.

Фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға белгілі бір міндеттерді басқа орындаушыға тапсырған жағдайда тапсырылған міндеттердің тізбесі тапсырылатын қызметтің сипаттамасы мен оның кімге тапсырылғаны көрсетілген қосымшаға енгізіледі.

5) фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлғаның біліктілігі мен фармакологиялық қадағалау қызметіне қатысты тәжірибесінің сипаттамасы. Құжатта тез бағдарлау мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатында мазмұнына тақырып қойылған.

72. Мастер-файлдың тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыру құрылымы туралы бөлімі тіркеу куәлігін ұстаушының фармакологиялық қадағалаудың сәйкес жүйесін ұйымдастыру құрылымының сипаттамасы беріледі. Сипаттама іске қосылған компания (-лар), фармакологиялық қадағалаудың негізгі бөлімдері және фармакологиялық қадағалау қызметін орындауға қатысты ұйымдар мен құрылымдық бірліктер арасындағы өзара қатынастар туралы нақты түсінікті қамтамасыз етеді.

73. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында мына ақпарат беріледі:

1) Ұйымдағы фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға ережелерінің көрсетілуімен бірге тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыру құрылымы.

2) Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды жинау мен бағалау, хабарламаларды қауіпсіздік бойынша деректер базасына енгізу, ҚМЕ дайындау, дабылдарды анықтау мен талдау, қауіптерді басқару жоспарын жүргізу, тіркеу алдындағы және тіркеуден кейінгі зерттеулер (сынақтардың) жүргізілуін басқару және дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы ақпаратқа енгізілген өзгерістерді басқаруды қоса, фармакологиялық қадағалау қызметі жүзеге асырылатын орналасу орны.

74. Тиісті жағдайларда фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тапсырылған қызмет және (немесе) фармакологиялық қадағалау міндеттерін орындауға қатысты қызметтер сипаттамасы баяндалады.

75. Бөлімдегі ақпаратта бірлескен маркетинг туралы келісім және фармакологиялық қадағалау қызметіне мердігерлерді тарту сияқты басқа ұйымдастыру құрылымдарымен өзара байланыстың расталуы кіреді. Фармакологиялық қадағалау қызметін орындауға қатысты шарттар мен келісімдердің орналасу орны мен құрылымының сипаттамасы баяндалады. Ондай сипаттама тізбе/кесте түрінде болады: өзіне міндеттер қабылдаған қатысушы тараптар, сәйкесті дәрілік препарат (-тар) және аумақтар. Тізбе құрылымы қызметтер көрсететін ұйымдардың түрлеріне (мысалы, медициналық ақпарат, аудиторлар, емделушілерді қолдау бағдарламаларының провайдерлері, зерттеулер туралы деректерді өңдеу), коммерциялық келісімдерге (дистрибьюторлар, лицензиялар бойынша серіктестер, бірлескен маркетинг және т.б.) және басқа техникалық провайдерлерге (компьютерлік жүйелерді провайдер серверлерінде орналастыру және т.б.) сай құрылады. Жеке шартты келісімдер ұлттық құзырлы органдардың сұратуы бойынша немесе инспекция мен аудит барысында ұсынылады, олардың тізбесі қосымшаларда келтіріледі.

76. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында маңызды қызметті тапсыруға қол қойылған келісімдердің көшірмелері болады, мысалы:

1) фармакологиялық қадағалау (фармакологиялық қадағалауға уәкілетті тұлға, қауіпсіздік деректерін енгізу, қауіпсіздік бойынша мерзімді есепті дайындау, жағымсыз

реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды электронды түрде беру, қауіпсіздік деректерін бағалау және т.б.);

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы бойынша қызметті тапсыру

.

77. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды жинауға қатысты негізгі бөлімдер сипаттамасында сұрау салумен алынған хабарламаларды жинауға аса кең ауқымда жауапты барлық тараптар және Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар жөнінде өздігінен келіп түскен хабарламалар қамтылады. Медициналық ақпарат болатын орындар, сондай-ақ еншілес кеңселер осында көрсетіледі. Бұл ақпарат елі, қызмет сипаты және дәрілік препарат (-тар) көрсетілетін тізім түрінде болуы мүмкін (егер осы қызмет дәрілік препарат түріне байланысты болса). Үшінші тараптар туралы ақпарат (лицензия бойынша серіктестер немесе жергілікті дистрибьюторлық/маркетингтік келісімдер) шарттар мен келісімдер баяндалған бөлімде қамтылады.

78. Қауіпсіздік жөніндегі ақпарат көздері зерттеулер/сынақтардың, регистрлердің, тіркеу куәлігінің ұстаушысы демеушілік ететін қолдау немесе бақылау бағдарламаларының ағымдағы тізімін қамтиды. Тізімде әрбір зерттеу/сынақтың әлемдік деңгейдегі статусы, тиісті елі (-дері), дәрілік препарат (-тар) және негізгі мақсаттар қамтылады. Интервенциялық және интервенциялық емес зерттеулер/ сынақтар дәрілік препараттардың әсер етуші затына сай өз алдына бөлек көрсетіледі. Тізімге барлық зерттеулер/бағдарламалар, ағымдағы зерттеулер/бағдарламалар, сондай-ақ соңғы екі жыл ішінде аяқталған зерттеулер/бағдарламалар енгізіледі.

79. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында қауіпсіздік туралы ақпаратты алу, верификациялау, ұсыну және оның алға қойылған мақсаттарға сәйкестігін бағалау үшін пайдаланылатын компьютер жүйелері мен деректер базаларының орналастырылуы, функционалдық мүмкіндіктері және пайдаланылу жауапкершілігі баяндалады.

80. Бірқатар компьютер жүйелері/деректер базалары пайдаланылған жағдайда олардың фармакологиялық қадағалау жүйесі аясындағы компьютерлендіру көлемі түсінікті болатындай фармакологиялық қадағалау қызметіне қолданылуы сипатталады. Сонымен қатар, компьютер жүйесінің функционалдық мүмкіндіктерінің негізгі аспектілерін валидациялау статусы; сондай-ақ бақылауды ауыстыру, сынақтар құрылымы, фармакологиялық қадағалау талаптарын орындау үшін маңызды резервтік рәсімдер және электронды деректер мұрағаттары, қолда бар құжаттаманың сипаттамасы баяндалады. Қағаз жүйелеріне қатысты (электрондық жүйе жағымсыз реакциялар жөніндегі жеке хабарламаларды шұғыл жолдау үшін ғана пайдаланылады) деректерді басқару, деректердің түгелдігін және қолжетімділігін қамтамасыз етуге пайдаланылатын механизмдер сипатталады.

81. Кез келген фармакологиялық қадағалау жүйесінің маңызды компоненті – қызмет атқарылатын орында жазбаша стандартты рәсімдердің болуы. Осы нұсқаудың 2 бөлімінде фармакологиялық қадағалаудың жазбаша рәсімдерінің ең аз қажетті жинағы сипатталған. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында қолда бар емшаралық құжаттама (нақты стандартты операциялық рәсімдерге, нұсқауларға және т.б. сілтеме), деректер типтері (мысалы, жағымсыз реакциялардың жекеше жағдайлары жөніндегі деректер типтері) және жазбаларды енгізу тәсіліне нұсқау (мысалы, қауіпсіздік деректерінің базасы, алу орнындағы қағаз файлдар).

82. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау қызметін орындау кезіндегі процесстердің, өңдеу рәсімдерінің және деректерді тіркеудің келесі аспектілер қамтылатын сипаттамасы баяндалады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын тұрақты мониторингілеу, бағалау нәтижесін және тиісті шаралар туралы шешім қабылдау процесі; сигналдарды генерирлеу, верификациялау және бағалау процесі; қауіпсіздік туралы дерекқордан шығатын деректер алу, клиникалық бөлімдермен және т.б. деректер алмасу;

2) қауіптерді басқару жүйес(лер)і және қауіптерді барынша төмендету шараларын енгізу нәтижелерін мониторингілеу; бұл процесте бірнеше бөлімдер араласқан жағдайда олардың өзара әрекеттесу тәртібі жазбаша рәсімдермен немесе келісімдермен анықталады;

3) келесі ақпаратты жинау, верификациялау, алу, жағымсыз реакциялардың жеке жағдайлары туралы ақпаратты бағалау және ұсыну; аталған бөлім бойынша ресімдерде жергілікті және халықаралық қызмет түрлерін анық жіктелуі көрсетіледі;

4) қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер жоспарлау, әзірлеу және ұсыну;

5) қауіпсіздік проблемалары туралы ақпратты тұтынушыларға, медицина қызметкерлеріне және уәкілетті органдарға ұсыну;

6) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және пациенттерге арналған ақпаратқа қауіпсіздік бойынша өзгертулер енгізу; рәсімдер ішкі және сыртқы деректер алмасуды қамтиды.

83. Қызметтік әрбір бағыты бойынша тіркеу куәлігінің иесі тиісті шешімдер мен іс-әрекеттерді уақытында қабылдау жүйесінің қызмет етуінің растамасын ұсынады.

84. Фармакологиялық қадағалау жүйесінде сапаны қамтамасыз етудің тиісті жүйесі бар екенін растайтын қызметтің басқа бағыттарының қызмет етуі бойынша деректер ұсынылады. Мұнда, атап айтқанда, фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның функциялары мен міндеттері, ақпарат ұсыну бойынша уәкілетті органдардың сұранымдарын ескеру, әдебиеттік іздеу, қауіпсіздік бойынша дерекқордағы өзгерістерді бақылау, қауіпсіздік бойынша деректер алмасу туралы келісімдер, қауіпсіздік бойынша деректерді мұрағаттау, фармакологиялық қадағалауды аудиттеу, сапа жүйесін бақылау және оқыту жатады. Шолу барысында фармакологиялық қадағалаудың барлық рәсімдік құжаттарымен кестені пайдалану керек (атауы және нөмірі).

85. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы негізгі нәтижелерді бақылауды қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін үздіксіз мониторингілеудің растамасынан тұрады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы мониторинг тәсілдерінің сипаттамасын қамтиды және кемінде мыналардан тұрады:

1) жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалар ұсынудың дұрыстығын бағалау рәсімдерін сипаттау. Қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес ақпараттың цуақытында ұсынылғанын ратайтын суреттер/графиктер ұсынылады;

2) ұсынылған ақпараттың және фармакологиялық қадағалау бойынша қызметтің сапасын бақылау үшін пайдаланылатын соңғы көтсеткітерді сипаттау. Мұнда жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар, ҚМЕ немесе басқа да ұсынылатын деректер ұсыну сапасына қатысты уәкілетті органдардан алынған ақпарат жатады;

3) Қазақстан Республикасында уәкілетті органдарға ПОБ ұсынудың уақыттылығын талдау (талаптардың сақталуын бағалау үшін тіркеу куәлігі ұстаушысы пайдаланатын соңғы деректер сипаттайды);

4) белгіленген соңғы мерзімдермен салыстырғанда қауіпсіздік бойынша өзгертулер енгізу уақыттылығын талдау, сонымен қатар анықталған, бірақ әлі берілмеген қауіпсіздік бойынша қажетті өзгертулерді сипаттау;

5) тиісті жағдайларда қауіпті басқару жоспары бойынша міндеттемелерді немесе фармакологиялық қадағалауға қатысы бар басқа міндеттемелер мен талаптардың орындалуын талдау.

Фармакологиялық қадағалау жүйесін қолдану мақсаттарын сипаттау және түсіндіру керек. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосымшаға қызмет көрсеткіштерінің тізімін қосады.

6) тиісті жағдайларда фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет көрсеткіштерінің тізімі қосылады.

86. Бөлімде фармакологиялық қадағалаудағы сапа жүйесін ұйымдастыру және қолдану жүйесінің сипаттамасы ұсынылады. Мұнда келесілер жатады:

1) Рәсімдік құжаттар

Басқа функциялармен және рәсімді бағалау тәсілдерімен өзара байланысы көрсетілген фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке қатысы бар құжатпен ресімделген рәсімдер мен процесстер тізімі. Тізімге құжат нөмірі, атауы, күшіне ену күні (барлық стандартты операциялық рәсімдер, жұмыс нұсқаулықтары, нұсқаулар үшін) және құжатқа қолжетімділік сипаттамасы кіреді. Қызмет провайдерлеріне және басқа да үшінші тараптарға жататын стандартты операциялық рәсімдер көрсетіледі.

2) Оқыту

Фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру барысында ресурстарды басқару сипаттамасы көрсетіледі:

квалификациялық құжаттарды табуға сілтемені қоса фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыруға қатысатын адамдар санымен ұйымдық құрылым;

қызметкерлердің орналасқан орындарының тізімі;

оқыту туралы құжаттаманың орналасуына сілтемені қоса оқыту контекстінің қысқаша сипаттамасы;

критикалық процесстер жөніндегі нұсқаулық.

Персонал тиісті түрде фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша оқытылады. Бұл фармакологиялық қадағалау бөлімдеріндегі персоналға ғана емес, сондай-ақ қауіпсіздік туралы ақпаратты алатын тұлғалар да қатысты.

3) Аудит

Фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі сапаны қамтамасыз ету жүйесін аудиттеу туралы ақпарат фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіреді. Қосымшаға фармакологиялық қадағалау жүйесін және репорттау механизмін аудиттеуді жоспарлау тәсілінің сипаттамасын, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесінің жоспарланған және аяқталған аудиттері бойынша ағымдағы тізімін кіргізеді. Бұл тізім қызмет провайдерлерінің аудитті жүргізген күнін, саласы және аяқталу жағдайын, фармакологиялық қадағалау бойынша қызметтің спецификалық түрлерін немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындау орнын, сонымен қатар міндеттемелерді орындауға қатысы бар өзара әрекеттесудің операциялық салаларын қамтиды.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына сондай-ақ аудиттер бойынша комментарийлер кіреді, оның барысында елеулі нәтижелер алынған болатын. Бұл елеулі және критикалық деп бағаланған нәтижелер жүргізілген аудитттер тізбесінде көрсетіледі дегенді білдіреді, сонымен қатар соңғы орындау мерзімдерімен түзету немесе алдын алу әрекеттерінің жоспарын қысқаша сипаттау. Жүргізілген аудит туралы толық есеп, түзету және алдын алу шараларының жоспары жазылған құжат(тар) көрсетіледі. Комментарийлер, түзету және алдын алу шаралары, сонымен қатар жүргізілген аудит туралы есептің орналасуы туралы нұсқау түзету және алдын алу шаралары толық жүзеге асырылғанға дейін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кіреді, яғни комментарийлерді түзету шараларын жүзеге асырудың қол жеткізілген нәтижелері көрсетілгеннен және/немесе тәуелсіз тараптың жүйенің біршама жақсаруының растамасын ұсынғаннан немес растағаннан кейін ғана жояды.

Фармакологиялық қадағалау жүйесін басқару және аудит немесе инспекция жүргізуге негіздемені қамтамасыз ету құралы ретінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы сапаны басқару жүйесінде анықталған ауытқуларды тіркеу, өңдеу және жою процессінің сипаттамасын қамтиды.

87. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қосымша келесі құжаттарды қамтиды:

1) тіркеу куәлігінің ұстаушысы Қазақстан Республикасында және басқа елдерде тіркеген, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қолданылатын дәрілік препараттардың, оған қоса дәрілік препараттың атауы, әсер етуші заттың(тардың) халықаралық патенттелмеген атауы (ХПА) және мемлекеттік тіркеу туралы куәлік әрекет ететін елінің атауы және мемлекеттік тіркеу туралы куәлік нөмір(лер)і.

Тізбе әсер етуші заттарға сәйкес құрылымдалады және тиісті жағдайларда дәрілік препараттың қауіпсіздігін бақылауға қойылатын спецификалық талаптардың бар екендігі көрсетіледі (мысалы, қауіптерді басқару жоспарында сипатталған қауіптерді барынша төмендету шараларын енгізу).

Фармакологиялық қадағалаудың біріккен жүйесі болғанда дәрілік препараттардың және тіркеу куәлігі ұстаушыларының тізбесі қосылады, олар фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы қолданылатын дәрілік препараттардың толық тізбесі болуы тиіс деп сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін қолданады.

2) Фармакологиялық қадағалау құқық берілген қызмет бойынша келісім-шарттық келісімдер тізбесі, оған қоса тиісті дәрілік препараттар және аумақ(тар).

3) Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға табыстаған тапсырмалар тізбесі.

4) 10-жылдық кезеңге аяқталған барлық аудиттердің тізімі және жоспарланған аудиттер тізімі.

5) Фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет көрсеткіштерінің тізбесі, бұл қолданылатын жағдайларда.

6) тіркеу куәлігі ұстаушыларының иелігінде болып табылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің басқа мастер-файлдарының тізбесі, бұл қолданылатын жағдайларда.

6-параграф. Өзгертулерді, нұсқаларды бақылау және архивтеу

88. Уәкілетті ұйым фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі маңызды өзгертулер туралы ақпарат сұратады, олар төмендегілерді қамтиды, бірақ олармен шектелмейді:

1) дерекқордың өзіндегі немесе өзара байланысқан дерекқорлардағы өзгерістер кіретін фармакологиялық қадағалау жүйесінің қауіпсіздігі бойынша дерекқордағы өзгерістер, дерекқор валидациясының статусындағы өзгерістер, сонымен қатар жіберілетін немесе ауыстырылатын деректер туралы ақпараттағы өзгерістер;

2) фармакологиялық қадағалау бойынша маңызды қызмет көрсетудегі өзгерістер, әсіресе егер мәселе қауіпсіздік туралы деректер ұсыну бойынша маңызды келісім-шарттық келісімдер туралы болса;

3) бір компанияның екіншісімен жұтылуы, бірігуі, фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру орнының өзгеруі немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқаруды табыстау/беру сияқты ұйымдық өзгерістер.

89. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кезең-кезеңімен өзгеріп тұратын дәрілік препараттар мен қызмет түрлерінің тізбесі кіретіндіктен тіркеу куәлігінің ұстаушылары өзегрістерді бақылау жүйесін қолданады және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын тиісті түрде қарау мақсатында тиісті өзгерістер туралы сенімді үнемі хабардарлық тәсілдерін әзірлейді. Бұдан басқа, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына енгізілетін өзгерістер үнемі өзгерістер тарихы болатын түрде (өзгеріс датасы және контексті көрсетіліп) тіркеледі. Дәрілік препарат тізбелері және стандартты операциялық рәсімдер немесе талаптарға сәйкестік бойынша деректер сияқты үнемі жаңарып отыратын ақпаратты бақыланатын жүйелердің деректерін (мысалы, деректерді басқарудың электрондық жүйелері немесе нормативтік-құқықтық дерекқорлар) қамтуы мүмкін өзгерістер тарихы арқылы тіркеуге болады. Осылайша, өзгерістер тарихын есепке алу және оларды сұраныс бойынша уәкілетті органдарға ұсыну шартымен фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының мәтіндік толтырылуынан тыс құжаттардың алмастырылатын нұсқаларын басқаруға болады. Мастер-файлдың мәтіндік толтырылуының елеулі немесе маңызды сипаттамалық өзгерістері фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының жаңа нұсқасын құруды талап етуі мүмкін.

90. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары таңдалған тәсілді негіздейді және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұстау процессін тиісті басқару мқсатында құжаттаманы бақылау рәсімін әзірлейді. Негізгі принцип аудиттер мен инспекциялар үшін негіздеме бола отырып, фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы осы уақыттағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасын қамтиды, бірақ фармакологиялық қадағалау жүйесінің алдыңғы сатылардағы қызмет етуін және бағытын бағалау жүйемен қосымша таныстыруды қажет етуі мүмкін.

91. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына өзгерістер енгізгенде сондай-ақ фармакологиялық қадағалаудың біріккен жүйесі және фармакологиялық қадағалау бойынша табысталған қызмет ескеріледі. Өзгерістерді тиісті бақылау уәкілетті органдардың, фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның және үшінші тұлғалардың енгізілген өзгерістер туралы хабарлама датасының және контекстінің тіркеуін қарастырады.

92. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы оқылатын және қолжетімді формада ұсынылады. Мұрағаттау рәсімінің сипаттамасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының электрондық және/немесе баспалық тасығыштарында ұсынылады.

7-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұсыну

93. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына тұрақты қолжетімділікпен қамтамасыз етіледі. Уәкілетті органдарға сұраным бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің

мастер-файлы тұрақты қолжетімділікті қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы ақпарат толық, дұрыс ұсынылады және осы уақыттағы фармакологиялық қадағалаудың қолданыстағы жүйесін сипаттайды, бұл мастер-файл ақпаратының міндетті жаңаруын, және қажет жағдайда, алынған тәжірибені, техникалық және ғылыми прогресті және нормативтік талаптарға түзетулерді ескере отырып (реттеу нормалары) қайта қарау орындалғанын білдіреді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы тиісті сұраным алынғаннан кейін 7 күннен асырмай фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның қолжетімділігін қамтамасыз етеді.

94. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы уәкілетті органның сұранымы бойынша анық құрылымдалған баспалы көшірмесі ұсынылған жағдайда электрондық формада болуы мүмкін. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына кез келген форматта оқылатын, толық және барлық құжаттардың бағалану және өзгерістердің қадағалану мүмкіндігін қамтамасыз ететін қолжетімді формада ұсынылады. Кейде фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына оның мазмұнын тиісті бақылау және фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқару бойынша белгілі бір міндеттерді бөлу мақсатында рұқсатты шектеу талап етіледі (өзгертуді және мұрағаттауды бақылау контекстінде).

8-параграф. Міндеттер

95. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары бір немесе одан да көп дәрілік препаратты бақылау және қадағалау мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесін әзірлеуді және енгізеді. Олар да фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын құруға және ұстау тұруға жауап береді, онда тіркелген бір немесе одан да көп дәрілік препараттарға қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті тіркеу жүзеге асырылады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жүйе мастер-файлында сипатталған фармакологиялық қадағалау жүйесін құруға және қызмет етуіне жауап беретін фармакологиялық қадағалау бойынша бір уәкілетті тұлғаны тағайындайды.

96. Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде өтініш берушіде Қазақстан Республикасының аумағында қызмет ететін фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы болады. Өтініш берушіден мемлекеттік тіркеуге рұқсат алуға өтінішті бағалау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының көшірмесін таныстыру мақсатында ұсыну қажет болуы мүмкін.

97. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының Қазақстан Республикасында әзірленуін және мемлекеттік тіркеуге өтініш берілген жағдайда мастер-файлдың уәкілетті органдардағы орналасқан жерін тіркеуді қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында өтініші берілген аумақта осы сәтте қолданылатын фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттайды. Болашақта енгізілетін жүйе компоненттері туралы ақпаратты қосуға

болады, бірақ олар енгізілген немесе қолданылатын ретінде емес, жоспарланған ретінде көрсетіледі.

98. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын әзірлеу, ұстау және уәкілетті ұйымға ұсыну жұмыстары үшінші тарапқа тапсырылуы мүмкін, бірақ тіркеу куәлігінің ұстаушысы заңнама талаптарын сақтауға толық жауапкершілікті өзінде қалдырады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын қолданылатын және қолжетімді жағдайда ұстап тұруды (аудитке және инспекцияға тұрақты қолжетімділік) табыстауға болады, бірақ тұрақты негізде тіркеу куәлігінің ұстаушысының заңнама талаптарына сай келетін деңгейде аталған функцияны орындау жауапкершілігі сақталады.

99. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаны немесе тиісті байланыс ақпаратын, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы орналасқан жерін ауыстырған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы ұлттық уәкілетті ұйымға тиісті өзгертулерге өтініш(тер) ұсынады. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары да фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға және фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаны мастер-файлының орналасқан мекенжайы туралы ақпараттың жаңарып тұруын қамтамасыз етеді.

100. Уәкілетті орган тіркеу куәлігінің ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау жүйесін бақылауды қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің толық мастер-файлы кез келген уақытта уақытта сұралуы мүмкін, мысалы, тіркеу куәлігінің ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесі және/немесе профиле безопасности дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні бойынша мәселелер туындаған жағдайда немесе инспекцияға дайындық кезінде. Фармакологиялық қадағалау жүйесі бойынша қысқаша ақпараттағы немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл мазмұнындағы өзгерістер туралы ақпаратты да жоспарлау және инспекция жүргізу барысында пайдаланады.

101. Уәкілетті ұйым тіркеу куәлігінің ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау жүйелері туралы ақпаратын басқа Мемлекеттердің уәкілетті органдарымен алмастырады, заңнаманың немесе нұсқаулықтардың талаптарына сақтаумау туралы, оған қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл және фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарын сақтамау туралы хабарлайды.

9-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының қолжетімділігі

102. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға үшін қолданылатын және қолжетімді күйде ұстайды. Бұрын хабарлама жасалған ба, жоқ па, оған қарамастан инспекция үшін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына тұрақты қолжетімділік қамтамасыз етіледі.

103. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы сұраным бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлының көшірмесін ұстайды және ұсынады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы уәкілетті ұйымнан сұраным алғаннан кейін 7 күннен кешіктірмей мастер-файлдың көшірмесін ұсынады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы жеңіл оқылатын электрондық форматта немесе анық құрылымдалған баспалық көшірмеде ұсынылады.

104. Егер фармакологиялық қадағалау жүйесінің сол бір мастер-файлын бірден астам тіркеу куәлігінің ұстаушысы пайдаланады (фармакологиялық қадағалаудың жалпы жүйесін пайдаланған жағдайда), фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті мастер-файлы олардың әрбірі үшін тіркеу куәлігінің ұстаушыларының әрбірінде уәкілетті органнан сұраным алғаннан кейін 7 күннен кешіктірмей мастер-файлды ұсыну мүмкіндігі болатындай түрде қолжетімді.

105. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы мемлекеттік тіркеу алуға жаңа өтініштерді бағалау барысында сұралмайды (яғни, дәрілік препаратты тіркегенге дейін), бірақ айрықша жағдайларда, атап айтқанда фармакологиялық қадағалаудың жаңа жүйесін енгізгенде немесе дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша не фармакологиялық қадағалау бойынша нормативтік талаптарға сәйкестік бойынша мәселелер анықталғанда сұрастырылады.

II-бөлім. Фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялау

16-тарау. Жалпы ережелер

106. Тіркеу куәлігі ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау бойынша талаптар мен міндеттемелерді сақтағанын растау мақсатында Қазақстан Республикасының уәкілетті органы тіркеу куәлігі ұстаушыларының немесе тіркеу куәлігі ұстаушысы фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындау үшін қатыстырған өзге ұйымдардың фармакологиялық қадағалауы бойынша инспекциялар жүргізеді. Фармакологиялық қадағалау бойынша инспекцияларды орынжайларды тексеру, тіркеу куәлігі ұстаушыларының немесе тіркеу куәлігі ұстаушысы фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындау үшін қатыстырған өзге ұйымдардың фармакологиялық қадағалау жүйесінің материалдарымен, құжаттарымен және мастер-файлымен танысу үшін уәкілетті орган тағайындаған инспекторлар жүргізеді. Тіркеу куәлігі ұстаушылары уәкілетті органның талабы бойынша инспекция жүргізу туралы хабарландыру үшін пайдаланылатын фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын ұсынады.

107. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі инспекцияның мақсаттарына мыналар кіреді:

1) тіркеу куәлігі ұстаушысында персоналдың, жүйелердің, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттерін орындау үшін қажетті орынжайлардың, құралдардың және жабдықтардың бар екендігін растау;

2) инспекцияланушы тарапты халық денсаулығына қауіп төндіруі мүмкін сәйкессіздіктер туралы хабарлау, оларды анықтау, бағалау және тіркеу;

3) инспекция нәтижелерін тіркеу куәлігінің ұстаушысы үшін міндетті әрекеттерге негіздеме ретінде пайдалану, егер осы қажеттілік туындаса.

108. Уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысының қолданыстағы фармакологиялық қадағалау жүйесін фармакологиялық қадағалаудың заңнама және осы Стандарт талаптарына сәйкестігін тексеру үшін дәрілік препарттарды тіркеу алдында фармакологиялық қадағалау инспекциялар жүргізу құқығына ие. Уәкілетті орган жоспарланып отырған инспекция бөлімінде ақпарат алмасу бойынша және жүргізіліп кеткен инспекциялардың нәтижелерінің өзара әрекеттесуін жүзеге асырады.

109. Фармакологиялық қадағалау бойынша инспекциялау бағдарламаларына қауіптерге негізделген тәсілдерге сәйкес жоспарлы инспекциялар, сонымен қатар нақты бір дәрілік препаратты фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындауға ықпал етуі мүмкін болжамды сәйкессіздіктер мен потенциалды қауіптерді бағалау мақсатында жүзеге асырылатын жоспардан тыс инспекциялар кіреді.

110. Инспекция нәтижелері заңнама және фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практика талаптарының анықталған орындамауы бойынша өз комментарийлерін айтуға мүмкіндік алатын инспекцияланатын субъектіге ұсынылады. Тіркеу куәлігі ұстаушысы түзету және алдын алу шараларын әзірлеп, енгізу арқылы анықталған сәйкессіздіктерді уақытында жойып отырады.

111. Инспекция нәтижесінде тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттерді орындамағаны анықталған жағдайда уәкілетті орган басқа мемлекеттерге анықталған құқық бұзушылық туралы хабарлайды. Қажет жағдайда уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысына оңтайлы, сай келетін және тежеулі жаза қолданылуын қамтамасыз ету үшін қажетті шаралар қабылдайды. Фармакологиялық қадағалау шеңберінде инспекция жүргізу және оның нәтижелері, сонымен қатар алдағы бақылау және салдарын бағалау туралы ақпарат уәкілетті органның веб-сайттарында орналастырылады.

17-тарау. Құрылымдар, процесстер және инспекция типтері

1-параграф. Тұтастай және жеке дәрілік препараттар бойынша фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары

112. Фармакологиялық қадағалау жүйесі шеңберіндегі инспекциялары инспекциясы қолда бар рәсімдерді, жүйелерді, персоналды, үй-жайлар мен жабдықтарды бағалауға және талдауға, сонымен қатар оларды заңнамамен және фармакологиялық қадағалау

бойынша тиісті практикамен белгіленген фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерге сәйкестігін анықтауға бағытталған. Аталған талдауды орындау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесі жұмысын көрсету және тексеру үшін дәрілік препарттардың нақты үлгілері пайдаланылады.

113. Белгілі бір дәрілік препаратқа қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша функциялардың орындалуын бағалауға бағытталған инспекциялар нақты бір дәрілік препаратпен байланысты іс-шараларды және құжаттаманы бағалауға және талдауға бағытталған. Инспекцияланатын дәрілік препаратқа қатысты функцияларды орындағанда пайдаланылатын фармакологиялық қадағалаудың жалпы жүйесінің белгілі бір аспектілері де дәрілік препартпен байланысты фармакологиялық қадағалау бойынша инспекция шеңберіндегі бағалауға жатуы мүмкін.

2-параграф. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарлы және жоспардан тыс инспекциялар

114. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарлы инспекциялар алдын ала құрастырылған инспекция бағдарламасына сәйкес орындалады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін бақылау бойынша іс-шараларды жоспарлауды оңтайландыру мақсатында тиісті міндеттемелерді орындамаудың потенциалды қауіптерін бағалауға негізделген тәсілді қолдану ұсынылады. Жоспарлы инспекциялар деген жүйелі инспекциялар, бірақ фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуін тексеру және оның тиімді қызмет етуін және талаптарға сәйкестігін іс жүзінде дәлелденуін алу үшін үлгілер ретінде бір немесе бірнеше нақты дәрілік препаратты таңдауға болады. Стандартты инспекция бағдарламасына, мысалы, сарапшылар анықтаған нақты мәселелер бойынша жағдайдың бағалануын қосуға болады.

115. Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспардан тыс инспекциялар бастама факторды (жүйелі проблемалар) анықтаған жағдайда жүргізіледі және бұл ретте инспекция анықталған проблеманы зерттеудің және бағалаудың ең тиімді тәсілі ретінде қарастырылады. Жоспардан тыс инспекциялар фармакологиялық қадағалаудың нақты процесстерін бағалауға бағытталған немесе оған анықталған проблеманы (мәселелерді) және олардың нақты дәрілік препаратқа ықпалын зерттеу кіреді. Белгілі бір жағдайларда, анықталған бастама проблемаға сәйкес фармакологиялық қадағалау жүйесінің толық бағалануы арқылы инспекция жүргізілуі мүмкін. Жоспардан тыс инспекциялар төменде көрсетілген бастама факторлардың бірі немесе бірнешеуі анықталғанда орындалады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына қатысты:

инспекция жүргізу арқылы жүйені әрі қарай бағалау қажет болып есептелсе пайда-қауіп арақатынасының өзгеруі;

орындаудағы кідіріс, немесе қауіпті анықтау немесе пайда-қауіп арақатынасының өзгеруі туралы хабарлау рәсімін тиісінше орындамау, немесе аталған рәсімді орындамау;

фармакологиялық қадағалау проблемалары бойынша ақпаратты ұлттық уәкілетті органдарды алдын ала немесе бір уақытта хабарландырусыз бұқаралық ақпарат құралдарына ұсыну;

фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке ұлттық уәкілетті органдардың мониторингісі барысында анықталған заңнама талаптарын немесе дәрілік препарттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша міндеттемелерді орындамау;

уәкілетті органдарды алдын ала хабарландырусыз дәрілік препаратты тоқтату немесе алып тастау;

2) ақпарат ұсыну бойынша міндеттемелер (шұғыл және кезеңдік):

қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес қауіпсіздік бойынша ақпаратты ұсынудағы кідіріс немесе олқылықтар;

ұсынылатын ақпарат сапасының төмендігі немесе толық еместігі;

ұсынылатын ақпарат пен басқа да ақпарат көздері арасындағы сәйкессіздіктер;

3) уәкілетті органнан, уәкілетті ұйымнан түскен сұранымдар:

уәкілетті органдар көрсеткен мерзімде сұралған ақпаратты немесе деректерді ұсынудан бас тарту;

ақпарат ұсыну туралы уәкілетті органдардан түскен сұранымдар бойынша деректердің сапа төмендігі немесе дұрыс ұсынылмауы;

4) міндеттемелерді орындау:

қауіптерді басқару жоспары шеңберіндегі міндеттемелердің жағдайы немесе орындалуы бойынша алаңдаушылық;

мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілу кезінде анықталған өнімнің қауіпсіздігін мониторингілеуге қатысты нақты міндеттемелердің кідіруі немесе орындалмауы;

нақты міндеттемелер ретінде сұралған есептер сапасының төмендігі;

5) инспекциялар:

түзету және алдын алу шараларын енгізу кезіндегі кідірістер немесе дұрыс орындалмауы;

басқа заңнама талаптарын немесе инспекция түрлерін (Тиісті клиникалық практика (GCP), Тиісті өндірістік практика (GMP), Тиісті зертханалық практика (GLP) және Тиісті дистрибьюторлық практика (GDP) орындау кезінде алынған дәрілік препарттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша міндеттемелерді орындамау туралы ақпарат;

жүйенің сәйкессіздігін анықтауы мүмкін басқа елдердің уәкілетті органдарынан алынған ақпаратты тексеру;

6) өзгелері:

фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын қарастыру кезінде анықталған проблемалар;

басқа ақпарат көздері немесе шағымдар.

3-параграф. Тіркеуге дейінгі және тіркеуден кейінгі инспекциялар

116. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары тіркеу куәлігі берілгенге дейін орындалады. Аталған инспекциялардың мақсаты өтініш беруші ұсынған жүей сипаттамасына сәйкес қызмет ететін немесе жоспарланып отырған фармакологиялық қадағалау жүйесін зерттеу.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары міндетті емес, бірақ белгілі бір жағдайларда талап етілуі мүмкін. Тіркеуге дейін инспекциялар жүргізу туралы сұраным принциптері ертерек анықталады және мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беруді тежеуі мүмкін негізделмеген инспекциялаудың себебі болып табылмайды. Тіркеуге дейінгі инспекцияларды орындаудың мақсатқа сәйкестігін немесе негізділігін қарастыру кезінде келесі факторларды ескеру керек:

1) өтініш беруші Қазақстан Республикасы аумағында қолдағы фармакологиялық қадағалау жүйесімен бұрын жұмыс істемеген немесе фармакологиялық қадағалаудың жаңа жүйесін құру сатысында болып табылады;

2) тіркеу куәлігінің ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарын орындау бойынша сөгісі болуына қатыс ақпарат (мысалы, алдыңғы инспекциялар тарихы немесе басқа елдердің уәкілетті органдарынан алынған сәйкессіздіктер туралы хабарлама (ақпарат) болуы. Егер тіркеу куәлігінің ұстаушысында фармакологиялық қадағалау жүйесінің қолданыстағы талаптарға елеулі және (немесе) тұрақты сәйкессіздіктер тарихы бар, онда фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциясы фармакологиялық қадағалау жүйесі мемлекеттік тіркеу туралы жаңа куәлік берілгенге дейін тиісті түрде түзетілгенін (жетілдірілгенін) растау механизмдердің бірі болуы мүмкін;

3) белгілі бір дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне қатысты нақты проблемаларға байланысты тіркеу куәлігінің ұстаушысы тарапынан мүмкіндікті бағалау қажет деп танылуы мүмкін:

1) нақты дәрілік препаратқа байланысты қауіптерді барынша төмендету бойынша іс-шараларды жүзеге асыру;

2) белгіленуі мүмкін дәрілік препараттарды қолданудың қауіпсіздігі бойынша ерекше талаптарды тиісінше орындау; немесе

3) қауіпсіздік профиліне қатысты қауіптенуді туындататын дәрілік препаратты рутиндік фармакологиялық қадағалау шеңберіндегі рәсімдерді тиісінше орындау.

Тіркеуге дейінгі инспекцияны орындау бойынша шешімдер қабылдауға нақты дәрілік препараттарды және жүйеге қатысты мәселелерді кешенді бағалау арқылы қауіптерді бағалау кіреді.

117. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары нәтижесінде фармакологиялық қадағалау заңнамасымен және тиісті практикасымен

белгіленген фармакологиялық қадағалау жүйесінің талаптарына орындауға тіркеу куәлігі ұстаушысының қабілетіне байланысты алаңдаушылық туындаған жағдайда уәкілетті орган келесі шараларды ұсынуы мүмкін:

1) мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беруден бас тарту;

2) критикалық сәйкессіздіктердің жойылғанын және ұсынымдардың орындалғанын растау мақсатында мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілгенге дейін қайталама инспекция жүргізу;

3) ерте тіркеуден кейінгі кезеңде фармакологиялық қадағалау жүйесіне инспекция жүргізу ұсынысымен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беру.

118. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциялары мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берілгеннен кейін жүргізіледі және тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттемелерін орындауын бағалауға арналған.

4-параграф. Хабардар етілген және шұғыл инспекциялар

119. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің көптеген инспекциялары хабарланады, бұл инспекцияланатын тараптың инспекция жүргізу кезінде тиісті тұлғалардың қатысуын қамтамасыз ету қажеттілігі туралы хабарлама алуын қарастырады. Бірқатар жағдайларда шұғыл инспекциялар жүргізу немесе инспекция жүргізу қарсаңында инспекцияланатын тараптың хабарламасын орындау мақсатқа сәйкес болып табылады (мысалы, егер хабарлама инспекция мақсаттарына қауіп төндіруі мүмкін болса немесе егер инспекция қауіпсіздік қатеріне байланысты шұғыл себептер бойынша аз мерзімде жүргізілетін болса).

5-параграф. Қайталама және қашықтықтан инспекциялар

120. Қайталама инспекция фармакологиялық қадағалау жүйесінің жоспарлы инспекциялары бағдарламасы шеңберінде тұрақты негізде жүргізіледі. Қайталама инспекцияның басымдықтарын анықтау мақсатында қауіп факторлары бағаланады. Қайталама инспекция ерте кезеңде сәйкессіздіктердің біршама мөлшері анықталған және ескертулерді жоюға бағытталған әрекеттер мен шаралардың тиісті орындалуын растау және фармакологиялық қадағалау жүйесінің міндеттемелерін тұрақты орындауды және талаптарын сақтауды бағалау, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі өзгерістерді бағалау талап етілген жағдайда жүргізілуі мүмкін. Қайталама инспекция ерте кезеңде сондай-ақ инспекцияланушы тараптың бұрынғы инспекцияның нұсқамасы бойынша тиісті түзету және алдын алу шараларын орындамағаны туралы ақпарат болған жағдайда алдыңғы инспекцияны орындағаннан кейін дереу жүргізу орынды.

121. Қашықтықтан инспекциялар бұл инспекторлар тіркеу куәлігі ұстаушысының орынжайында немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функциялар орындау құқығы берілген өзге ұйымдардың аумағында болмай жүргізілетін фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары. Аталған инспекцияны жүргізу үшін Интернет немесе телефон сияқты байланыс құралдары пайдаланылуы мүмкін. Инспекциялардың осындай типі айрықша жағдайлар уақытында орында инспекция жүргізуде логистикалық қиындықтар туындаған жағдайда да пайдаланылуы мүмкін. Инспекторлардың қалауы бойынша дистанциялық инспекциялар жүргізу туралы шешімді инспекция жүргізуге тапсырма беретін уәкілетті органмен келісу керек. Қашықтықтан инспекцияның логистикалық аспектілерін тіркеу куәлігінің ұстаушысымен келісу керек. Қашықтықтан инспекция орындау барысында фармакологиялық қадағалау жүйесін бағалауды оларды жүзеге асыру орнында тікелей талап ететін мәселелер анықталған жағдайда инспекциялау орнына бару арқылы инспекция жүргізу туралы шешім қабылданады.

18-тарау. Инспекцияларды жоспарлау

122. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын жоспарлау халық денсаулығын қорғаудың жоғарғы деңгейін бақылау және қамтамасыз ету бойынша жүзеге асырылатын қызмет шеңберінде ресурстарды оңтайлы пайдалану мақсатында қауіптерді бағалауға бағытталған жүйелі тәсілге негізделеді. Қауіптерге негізделген инспекцияларды жоспарлау тәсілі фармакологиялық қадағалау инспекцияларын инспекциялау жиілігін, бағытталуын және көлемін анықтауға мүмкіндік береді.

123. Уәкілетті органдардың фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялау бағдарламаларын әзірлеу кезінде келесі факторлар назарға алынуы мүмкін:

1) инспекциямен байланысты факторлар:

алдыңғы фармакологиялық қадағалау инспекциялары немесе инспекцияның басқа түрлері нәтижелері бойынша сәйкессіздіктерді анықтау тарихы (GCP, GMP, GLP және GDP);

алдыңғы инспекция нәтижесінде инспекторлар немесе сарапшылар ұсынған қайталама инспекцияның күні;

2) дәрілік препараттармен байланысты факторлар:

фармакологиялық қадағалау қосымша шаралар немесе қауіптерді барынша төмендетуға бағытталған шаралар тағайындалған дәрілік препаратты тіркеу;

қауіпсіздік бойынша тіркеуден кейінгі зерттеулер жүргізу немесе қосымша мониторинг тағайындалған дәрілік препаратты тіркеу;

сатылым көлемі үлкен дәрілік препартты тіркеу және жеткізу, яғни пациенттердің үлкен популяциясына потенциалды маңызды әсерімен;

Қазақстан Республикасының нарығында баламаларының жеткілікті мөлшері жоқ дәрілік препарат(-тар);

3) тіркеу куәлігінің ұстаушысымен байланысты фкторлар:

фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциясына кезікпеген тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

Қазақстан Республикасының нарығы айналысында көптеген дәрілік препараттары бар тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

бұрын Қазақстан Республикасы аумағында мемлекеттік тіркеу туралы куәлігі болмаған тіркеу куәлігінің ұстаушысы;

Қазақстан Республикасының және өзге елдердің уәкілетті органдары, сонымен қатар дәрілік препараттар айналысын реттеудің басқа салаларындағы (яғни GCP, GMP, GLP және GDP) уәкілетті органдар тарапынан алынған дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша заңнама талаптарын орындауға және/немесе проблемаларға қатысты негативті ақпарат;

қосылу және құрамына кіру сияқты тіркеу куәлігі ұстаушысының ұйымдық құрылымындағы өзгерістер;

4) фармакологиялық қадағалау жүйесімен байланысты факторлар:

фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша мердігер ұйымы бар тіркеу куәлігінің ұстаушысы (в части функций УЛФ в Республике Казахстан, представления отчетов по безопасности и т.д.) және/немесе фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асырға қатыстырылған бірнеше ұйым;

соңғы инспекция сәтінен УЛФ алмастыру;

дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша дерекқор(лар)дағы өзгерстер, оларға дерекқордың өзінің немесе өзара байланысатын дерекқорлардың өзгерістері, дерекқорды валидациялау статусы, сонымен қатар жіберілген немесе көшірілген деректер туралы ақпарат кіруі мүмкін;

фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет жеткізушілерімен шарттық қатынастардағы немесе фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды орындау орындарындағы өзгерістер;

фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын басқаруды табыстау немесе тапсыру.

124. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым қауіптерді бағалау тәсілі негізінде инспекциялар жоспарлау мақсатында тіркеу куәлігі ұстаушыларынан талап етілетін ақпаратты сұрастырады, егер жоспарлау сәтінде қолжетімсіз болып табылса.

19-тарау. Инспекцияланатын объектілер

125. Фармакологиялық қадағалау бойынша шараларды толығымен немесе ішінара жүзеге асыратын кез келген тарап тіркеу куәлігі ұстаушысының атынан немесе онымен бірге тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді тиісінше орындау және заңнама талаптарын сақтау қабілетін растау

бойынша инспекциялануы мүмкін. Инспекциялауға арналған объектілер Қазақстан Республикасының территориясында немесе одан тыс орналасуы мүмкін. Қазақстан Республикасынан тыс объектілерді инспекциялау фармакологиялық қадағалаудың бас орталығы, дерекқорлар және/немесе фармакологиялық қадағалау бойынша орындалатын қызмет Қазақстан Республикасынан тыс орналасқан болса орынды болуы мүмкін. Инспекцияланатын объектілер типі және саны инспекцияның басты мақсаттарына жетудің кепілдігі үшін тиісті түрде таңдалады.

126. Инспекция көлемі инспекция мақсатына, Уәкілетті органның жүргізген алдыңғы инспекциялардың қамтуына, сонымен қатар инспекция типіне байланысты. Инспекция көлемін дайындау кезінде мыналар ескеріледі:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында ұсынылған ақпарат;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуі туралы ақпарат, мысалы уәкілетті органда бар жүйенің сәйкестігі туралы деректер;

3) инспекцияны бастамалаудың нақты факторлары (4 бөлім).

20-тарау. Фармакологиялық қадағалаудың стандартты инспекциялары

127. Фармакологиялық қадағалаудың стандартты инспекциялары процессінде фармакологиялық қадағалау және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша нормативтік талаптарды (реттеу нормалар) сақтауы тексеріледі. Егер қолданылатын болса инспекциялауға келесі жүйе элементтерін бағалау кіреді:

1) дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалармен (ИСНР) жұмыс істеу рәсімдері:

барлық дереккөз түрлерінен, фармакологиялық қадағалау жүйесі шеңберіндегі объектілер мен ұйымдардан, оның ішінде тірку куәлігі ұстаушылары үшін фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді келісім-шарт негізінде орындайтын ұйымдардан, сонымен қатар фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысы жоқ өзге де ұйым бөлімшелерінен алынған хабарламаларды жинау, алу және алмастыру ;

бағалау, оның ішінде хабарлама ұсынған тұлғалардың бағалауын алу механизмдері және оларды тіркеу рәсімі; пайдаланылатын терминология; күрделілік, күтушілік және себеп-салдарлық бағалау;

алдағы қадағалау нәтижелерін және шешімдерді тіркеу, мысалы, дәрілік препараттың жүктілік кезеңіндегі ұрыққа әсері етуі бойынша шешімі және медицинское пациенттер тарапынан алынған хабарламаларды медициналық тұрғыдан растау;

жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалардың түрлі типтерін тиісті құзыретті органдарға ұсыну бойынша заңнама талаптарын орындау;

жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды құжаттау және мұрағаттау жүргізу;

2) қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер (ПО2) (егер қолданылса):

кіргізілген деректердің толықтығы және сенімділігі, кіргізілмеген деректерге жататын шешімдердің негізділігі;

қауіпсіздік профилін өзгерту бойынша мәселелер шешу, тиісті анализдер мен шаралар ұсыну;

заңнама талаптарына сәйкес ресімдеу;

ұсыну уақыттылығы;

3) қауіпсіздік профилін үздіксіз бағалау:

сигналды анықтауға арналған ақпараттың барлық көздерін пайдалану;

ақпаратты талдау әдістемесін дұрыс қолдану;

тексеру рәсімдердің және алдағы әрекеттердің сәйкестігі, мысалы, деректерді талдағаннан кейін ұсынымдар енгізу;

қауіптерді басқару жоспарын немесе басқа да міндеттемелерді жүзеге асыру;

уәкілетті органның толық және дәл деректерді уақытында анықтауы және ұсынуы, атап айтқанда деректердің нақты сұранымына жауап ретінде;

бекітілген өзгерістерді қауіпсіздікке қатысты хабарламаға және дәрілік препарат туралы ақпаратқа қосу;

4) интервенциялық (қажет болғанда) және интервенциялық емес клиникалық зерттеулер/сынақтар:

Қазақстан Республикасының заңнама талаптарына сәйкес күдікті елеулі күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы хабарлама ұсыну;

интервенциялық (қажет болғанда) және интервенциялық емес клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында анықталған жағымсыз реакция жағдайларын алу, тіркеу және бағалау;

зерттеу/сынақ және Қазақстан Республикасының заңнама талаптарына сәйкес есептер түрінде дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы тиісті ақпарат нәтижелерін ұсыну;

қауіпсіздік бойынша анықталмалық ақпараттың тиісті таңдауы, зерттеуші брошюраларындағы ақпараттың немесе пациент үшін қауіпсіздік туралы ақпараттың өзекті деңгейін ұстап тұру;

зерттеу/сынақ деректерін дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін ағымдық бағалауға қосу;

5) фармакологиялық қадағалау жүйесінің рәсімдері:

УЛФ рөлі мен міндеттері, мысалы, фармакологиялық қадағалаудың сапасы жүйесіне фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына, тиімділік көрсеткіштеріне және жүйе индикаторларына, аудиттер мен инспекциялар бойынша есептерге қолжетімділігі, сонымен қатар олардың сәйкестікті жақсартау бойынша шаралар қабылдау қабілеті;

фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты тіркеу куәлігі ұстаушысының рөлі мен міндеттері;

фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлындағы ақпараттың дәлдігі, толықтығы және өзекті деңгейін ұстап тұру;

қызметкерлердің дайындық, біліктілік және тәжірибе деңгейінің спасы және сәйкестігі;

фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты сапа жүйесін, оның ішінде сапаны бақылау және сапаны қамтамасыз ету процессін орындауды қамту және сәйкестігі;

пайдаланылатын нақты бір функцияларды орындау үшін компьютерленген жүйелердің жарамдылығы;

фармакологиялық қадағалауды жүргізу бойынша міндеттмелер мен шараларды тиісті түрде сипаттайтын барлық қатысушы тараптармен шарттар және келісімдер, сонымен қатар оларды тиісті түрде орындау.

Инспекцияға қауіптерді барынша төмендетудың жүзеге асырылатын шаралардың белгіленген талаптарға сәйкестігін бағалау кіруі мүмкін.

21-тарау. Жоспардан тыс инспекциялар

128. Жоспардан тыс инспекцияның көлемі оны тағайындау себептеріне байланысты болады. Жүйенің бағаланатын аспектілерінің қатарына жоғарыда аталған параметрлер кіреді:

1) нақты бір дәрілік препаратпен байланысты мәселелер бойынша УЛФ тартылуы және хабардарлығы;

2) инспекцияны бастамалаудың нақты факторымен және/немесе дәрілік препаратпен байланысты шешімдер қабылдау процессін, рәсімдерін терең зерттеу, шараларды хабарлау және жүзеге асыру.

22-тарау. Қайталама инспекциялар

129. Қайталама инспекцияжүргізу жұмыстарының көлемін анықтай отырып келесі аспектілерді ескеру керек:

1) жүй жағдайын және/немесе алдыңғы фармакологиялық қадағалау инспекциясының нәтижелері бойынша әзірленген түзету және алдын алу шаралары жоспарын талдау;

2) соңғы фармакологиялық қадағалау инспекциясынан беру фармакологиялық қадағалау жүйесіне енгізілген маңызды өзгерістерді талдау (мысалы, фармакологиялық қадағалау дерекқорының өзгеруі, компанияның бірігуі немесе жұтылуы, қызметтің келісімшарттық түріндегі маңызды өзгерісі, УЛФ алмастыру);

3) тіркеу куәлігінің ұстаушысы ұсынған немесе алдыңғы инспекцияның инспекциялау көлеміне кіргізілмеген ақпаратты бағалау нәтижесінде анықталған нақты бір дәрілік препаратқа қатысты процесстерді және/немесе мәселелерді талдау.

130. Қайталама инспекцияның көлемі алдыңғы инспекциялардың нәтижелерімен анықталады және бірқатар факторларды (мысалы, алдыңғы инспекция жүргізу датасынан бастап уақыт, алдыңғы инспекция көлемі, егер қолданылса) ескере отырып кеңеюі мүмкін.

23-тарау. Инспекция процесі

131. Фармакологиялық қадағалау инспекциялары олар туралы есептер жоспарлайды , үйлестіреді, жүргізеді және ұсынады, ескертулердің орындалғанын бақылайды және Қазақстан Республикасының территориясында орындалатын инспекция рәсімдеріне сәйкес құжаттайды. Инспекция жүргізудің жетілуіне және үйлесуіне ұлттық уәкілетті орган инспекцияларының келісілген процесстері және рәсімдері, біріккен тексерістері , тәжірибе алмасуы және оқытуы ықпал ететін болады.

132. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялар бойынша рәсімдеріне келесі процесстер кіреді:

1) ақпарат алмасу;

2) инспекциялар жоспарлау;

3) тіркеуге дейінгі инспекциялар;

4) Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын үйлестіру;

5) үшінші елдің инспекциясын үйлестіру (оның ішінде үшінші елдердегі мердігерлердің инспекциялары);

6) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын дайындау;

7) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын жүргізу;

8) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциялары бойынша есептілік және кезекті бақылау;

9) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларын және алынған нәтижелерді хабарлау және оның басымдығы;

10) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекцияларының нәтижесінде алынған құжаттарды есепке алу және мұрағаттау;

11) шұғыл инспекциялар;

12) фармакологиялық қадағалау заңнамасының және тиісті практикасының талаптарын елеулі орындамаған жағдайдағы санкциялар және уәкілетті/мәжбүрлеу шаралары;

13) фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекция жасайтын инспекторларды дайындау және жұмыс тәжірибесімен алмасу бойынша ұсынымдар.

133. Қажет жағдайда жаңа рәсімдер әзірлеу қамтамасыз етіледі.

24-тарау. Инспекция ескертулерінің орындалуын, уәкілетті органның іс-әрекеті мен санкциясын бақылау

134. Инспекция жүргізу барысында фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерді орындамау анықталса түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарын толық орындағанға дейін кезекті бақылауды белгілеу қажет болады. Төменде көрсетілген бақылау тәсілдерін ескеру керек:

1) тіркеу куәлігінің ұстаушысының түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарын талдау;

2) қажет жағдайда жұмыс барысы туралы кезеңдік есептерді талдау;

3) түзету және алдын алу әрекеттерінің жоспарының тиісінше орындалуын бағалауға арналған қайталама инспекция;

4) бұрын ұсынылмаған деректерді ұсыну туралы сұраным; өзгерістерді ұсыну (мысалы, дәрілік препарат туралы ақпаратқа); ықпал етуді талдауды ұсыну (мысалы, сигналды анықтау рәсімін орындау кезінде деректерді талдауға бұрын кіргізілмеген талдау нәтижесі);

5) маркетинг қызметі шеңберінде ұсынылатын ақпаатқа және/немесе жарнамалық ақпаратқа өзгертулер енгізуді қоса тиісті түрде хабарлау туралы сұраным;

6) анықталған кемшіліктерді/сәйкессіздіктерді және олардың іс-шаралар жоспарына ықпалын талқылау мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысымен кездесу туралы сұраным;

7) басқа уәкілетті органдардың инспекция нәтижелерін тапсыру;

8) кемшіліктердің/сәйкессіздіктердің ықпалына және алдағы әрекеттердің нәтижелеріне қарай дәрілік препаратпен байланысты басқа әрекеттер (мұнда кері қайтарулар немесе тіркеу куәлігін немесе клиникалық сынақтар жүргізуге рұқсат берумен байланысты әрекеттер кіруі мүмкін).

135. Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес халық денсаулығын қорғау мақсатында уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушыларының фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерін орындауларын қамтамасыз етеді. Фармакологиялық қадағалау бойынша талаптардың сақталмауы немесе міндеттемелердің орындамалмауы анықталған жағдайда қабылануы тиіс іс-шара әрбір нақты жағдай бойынша жеке анықталады. Қандай іс-шара қабылданатыны сәйкессіздіктің/орындамаудың халық денсаулығына потенциалды негативті ықпалына байланысты, бірақ сәйкессіздіктің/орындамаудың кез келген жағдайы мәжбүрлік шараларды қолданғанда ескерілуі мүмкін. Қажет жағдайда, уәкілетті орган тіркеу куәлігі ұстаушысына оңтайлы, сай келетін және ұстамды жаза қолданылуын қамтамасыз ету үшін қажетті шаралар қабылдайды.

136. Орындалмаған жағдайында төменде көрсетілген бір немесе бірнеше шара қабылданады:

1) оқыту және көмектесу: уәкілетті ұйым тіркеу куәлігі ұстаушыларының өкілдерімен қарым-қатынасты қамтамасыз етеді (мысалы, жиналыста), чтобы обобщить анықталған сәйкессіздіктерді жалпылау, заңнамалық талаптарды және уәкілетті органның күтуін түсіндіру, сонымен қатар тіркеу куәлігі ұстаушысы ұсынатын түзету және алдын алу шараларын қарауо;

2) құпиялылықты қамтамасыз ету бойынша уағдаластық шеңберінде басқа елдердің уәкілетті органдарына ақпарат ұсынуы;

3) инспекция: міндеттерді орындамайтын/талаптарды сақтамайтын тіркеу куәлігі ұстаушыларын инспекциялау заңнаманы сақтамау/орындамау деңгейін анықтау мақсатында және бұдан әрі заңнамалық талаптардың сақталғанын/орындалғанын растау мақсатында жүргізіледі;

4) сақтамау/орындамау туралы ескерту-хат, өтініш немесе құқық бұзушылық туралы хабарлама: бұл құжаттарды заңнамалық құжатты немесе бұрмаланған нұсқаулықты көрсете отырып, тіркеу куәлігінің ұстаушыларына олардың фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттемелерін немесе олар қарастыруы керек шараларды, сонымен қатар әрі қарайғы сәйкессіздіктердің/бұзушылықтардың алдын алу үшін сәйкессіздіктерді/бұзушылықтарды жою үшін белгіленген мерзімдерді еске сала отырып уәкілетті орган береді;

5) уәкілетті орган фармакологиялық қадағалау бойынша заңнама талаптарын қатаң немесе үнемі бұзатын тіркеу куәлігінің ұстаушыларының тізімін жариялайды;

6) мемлекеттік тіркеу туралы куәлікке немесе мемлекеттік тіркеуге өтінішке қатысты әрекеттер, мысалы:

дәрілік препараттың қауіпсіздік профиліне байланысты шектеулерді шұғыл енгізу;

мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті уақытша тоқтату немесе күшін жою;

түзету және алдын алу шараларын жүзеге асыруға дейін мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алуға жаңа өтініштерді қарауды уақытша тоқтату;

фармакологиялық қадағалау жүйесінің тіркеуге дейінгі инспекциясын тағайындау;

7) дәрілік препараттарды кері қайтару, мысалы, дәрілік препарат туралы ақпаратқа қауіпсіздік бойынша өте маңызды ескертулер кіргізілмеген жағдайда;

8) маркетингілік немесе жарнамалық ақпаратпен байланысты әрекеттер;

9) хатталмаларға түзетулер енгізу немесе нақты бір дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің өзгеруі анықталған жағдайда клиникалық зерттеулерді/сынақтарды уақытша тоқтату;

10) әкімшілік айыппұлдар, әдетте, бекітілген немесе компанияның кірісіне негізделген немесе күн сайын төленетін айыппұлдар.

25-тарау. Инспекторлардың біліктілігі және оларды оқыту

137. Фармакологиялық қадағалау жүйесін инспекциялауға қатысатын инспекторлар уәкілетті органның немесе уәкілетті ұйымның мамандары болып табылады.

Инспекторларды тағайындау олардың тәжірибесіне және уәкілетті орган белгілеген минималды талаптарға негізделген. Инспекторлар олардың инспекция дайындау және жүргізу үшін қажетті салалардағы құзыреттілігін қамтамасыз етуге, сонымен қатар олар туралы есеп жасау үшін қажет көлемде оқытылады. Олар сондай-ақ фармакологиялық қадағалау процестеріне және талаптарына, тиісті тәжірибелері болмаған жағдайда фармакологиялық қадағалау жүйесінің түрлі аспектілерін бағалауға қабілетті болатындай түрде оқытылады.

138. Фармакологиялық қадағалау инспекциясы процесінің сапасын уәкілетті орган реттейді, уәкілетті органның фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасы жүйесі қолданылатын мәселелердің қатарына кіреді, аудиттелуі тиіс.

26-тарау. Фармакологиялық қадағалау шеңберінде ынтымақтастық

139. Уәкілетті органдар фармакологиялық қадағалау жүйесінің инспекциясы бойынша ақпарат алмасуды жеңілдету үшін ынтымақтасады, атап айтқанда:

1) инспекциялық ресурстарды пайдалануды оңтайландыру мақсатында басқа елдердің уәкілетті органдары жоспарлаған және жүргізген инспекциялар туралы ақпарат;

2) болашақтағы инспекцияларды белгілеу үшін инспекцияның көлемі туралы ақпарат;

3) инспекция нәтижелері туралы ақпарат, атап айтқанда нәтиже тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау бойынша заңнама және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасының талаптарын орындамау фактісі анықталғаны болып табылған жағдайда. Уәкілетті орган анықталған критикалық және (немесе) елеулі кемшіліктер туралы ақпаратпен, сонымен қатар түзету және алдын алу шараларының және олардың әріқарай бақылануының қысқаша баяндамасымен алмасады.

27-тарау. Тіркеу куәлігі ұстаушыларының рөлі және инспекциялық алымдар

140. Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттары бар тіркеу куәлігінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалау жүйесімен инспекциялануы тиіс. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары инспекция орындалуы үшін келесі жауапкершілікте болады:

1) инспекцияға әрқашан дайын, өйткені инспекциялар кенеттен болуы мүмкін.

2) сұраным алғаннан кейін 7 күнтізбелік күннен кешіктірмей инспекторлардың талабымен фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлын жүргізеді және ұсынады.

3) инспекция басталғанға дейін тіркеу куәлігінің ұстаушысымен шарт бойынша келісім-шарт негізінде фармакологиялық қадағалау бойынша функцияларды

орындайтын ұйымдарға жатуы мүмкін инспекция үшін таңдалған объектілерден инспекция жүргізуге келісім алуға кепілдік береді.

4) белгіленген мерзімде немесе инспекция жүргізу кезінде инспекцияға дайындық үшін қажетті кез келген ақпаратты және/немесе құжаттаманы инспекторларға ұсыну.

5) фармакологиялық қадағалау бойынша қызметке немесе өзара байланысқан қызметке араласатын тиісті персоналдың инспекция уақытында болуына және туындаған мәселелерге түсініктеме беруіне кепілдік береді.

6) қатер шегіндегі және/немесе кемшіліктер/сәйкессіздіктер бойынша басымдықтарды белгілей отырып, инспекция уақытында анықталған кемшіліктерді/ сәйкессіздіктерді жоюға арналған түзету және алдын алу шаралары жоспарларының тиісінше және уақытында орындалуына кепілдік береді.

141. Инспекция жүргізу бойынша алымдар Қазақстан Республикасының заңнамасымен инспекциялар орындау бойынша алымдарды төлеу мәселесін реттеуге сәйкес өндіріледі.

III-бөлім. Фармакологиялық қадағалау жүйесі аудиті

28-тарау. Құрылымдары мен процестері

1-параграф. Фармакологиялық қадағалау жүйесін аудиттеу және оның мақсаттары

142. Фармакологиялық қадағалау жүйесіне аудит жүргізудің мақсаты фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапасын бақылау жүйесін қоса, объективті факторларды талдау және бағалау арқылы фармакологиялық қадағалау жүйесін енгізу және қызмет ету сәйкестігін және тиімділігін растау болып табылады.

143. Аудит қауіптерді басқару, процестерді бақылау және басқару процестерінің жақсаруына ықпал ететін аудит өлшемшарттарын орындау дәрежесін анықтау мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесінің жұмысын сипаттайтын дәйектерді алудың және объективті бағалаудың жүйелі, реттелген, тәуелсіз және құжатталған процесі. Аудиторлық дәйектер жазбалардан, құжаттық растамалардан және аудит өлшемшарттарына қатысы бар және тексерілетін өзге де ақпараттардан тұрады. Аудит өлшемшарттары тексерілетін тарапқа және оның қызметіне бағалау жүргізілетін қызметті орындау және бақылау стандарттарын көрсетеді. Фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты аудит өлшемшарттары фармакологиялық қадағалау жүйесіне, оның ішінде фармакологиялық қадағалаудың заңнама және тиісті практика талаптарымен анықталатын фармакологиялық қадағалау бойынша орындалатын рәсімдер сапасының жүйесіне қойылатын талаптарды сипаттайды.

144. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттеріне тәуекелдерге негізделген тәсіл тәсіл деген қауіп саласында анықтау тәсілін пайдаланатын тәсіл. Қауіптің астарында оның салдарының күрделілігі және/немесе басқа тәсілдермен анықталмау

ықтималдылығы ескеріліп, алға қойылған мақсаттарға ықпал ететін оқиғаның болу мүмкіндігі жатыр. Аудиттің қауіптерге негізделген тәсілі ұйымның фармакологиялық қадағалау жүйесі, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі үшін ең жоғарғы қаупі саласына бағытталған. Фармакологиялық қадағалаудың контекстінде ең алдымен халық денсаулығына зиян тигізу қаупі маңызды. Қауіп келесі кезеңдерде бағаланады:

1) нәтижесі жоғарғы басшылық бекіткен аудиттің стратегиясы (ұзақ мерзімді тәсіл) болып табылатын аудитті стратегиялық деңгейде жоспарлау;

2) нәтижесі аудит бағдарламасы, аудит мақсаттарын, сонымен қатар аудиттің қолданылу саласын белгілеу болып табылатын тактикалық деңгейдегі аудитті жоспарлау;

3) нәтижесі жеке аудиторлық тапсырмалар үшін аудит жоспары, қауіптерді бағалау негізінде аудит тапсырмаларының басымдықтарын анықтау, қауіпке негізделген іріктеп зерттеу және тестілеу тәсілдерін пайдалану, қауіптің қатысы деңгейіне сәйкес аудит нәтижелері бойынша есептілік, сонымен қатар аудит бойынша ұсынымдар болып табылатын шұғыл деңгейдегі аудитті жоспарлау.

Қауіпті бағалау ұйымдағы фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиторлық қызметінің стратегиялық, тактикалық және шұғыл жоспарлауы үшін құжатпен ресімделеді.

2-параграф. Аудитті стратегиялық және тактикалық деңгейде жоспарлау

145. Аудит стратегиясы өткізілуі бір жылдан астам мерзімге, әдетте 2-5 жыл кезеңге жоспарланған аудиторлық шаралар жоспарлауды жоғары деңгейде анықтау болып табылады. Аудит стратегиясына орындалуы жеткілікті болуы мүмкін аудиторлық тексерістердің тізбесі кіреді. Аудит стратегиясы аудит жүргізу үшін белгіленген саланы , аудит тақырыбын, сонымен қатар аудит бағдарламалары негізделген тәсілдер мен жорамалдарды (оған қоса, мысалы, қауіпті бағалау) анықтау үшін пайдаланылады.

146. Аудит стратегиясы процестің басқарылуын, қауіптердің басқарылуын ұйымдастыруды және фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық құрамдастарын ішкі бақылау құралын қамтиды, оған қоса:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің барлық процестері мен тапсырмалары;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі қызмет сапасының жүйесі;

3) басқа бөлімшелермен өзара әрекеттесулер және байланыстырушы буындар, қажет болғанда;

4) бағынышты ұйымдар жүргізетін немесе басқа ұйымдарға (мысалы, ақпарат ұсынған аймақтық орталықтарға; тіркеу куәлігі ұстаушыларының филиалдарына; мердігер ұйымдар және басқа тіркеу куәлігінің ұстаушылары сияқты үшінші тұлғаларға) өкілеттелген фармакологиялық қадағалау шаралары.

147. Қауіпті бағалау рәсімін орындау кезінде ескерілуі тиіс қауіп факторларына мыналар кіреді, бірақ бұлармен шектелмейді:

1) фармакологиялық қадағалау бойынша заңнамадағы немесе фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практика нұсқаулығындағы өзгерістер;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесінің ауқымды қайта ұйымдастыруы немесе басқа да түрленулері, бірігу, мүліктену;

3) негізгі басқару функцияларының өзгеруі;

4) фармакологиялық қадағалаудың тиісті түрде дайындалған және тәжірибелі персоналдың жетіспеу қаупі (мысалы, персоналдың елеулі тұрақталуына, оқу процесінің жетіспеушілігіне, қайта ұйымдастыруына, жұмыс көлемінің ұлғаюына байланысты);

5) алдыңғы аудиттен бері фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі біршама өзгерістер (мысалы, фармакологиялық қадағалау қызметі бойынша жаңа дерекқор енгізу немесе қолданыстағы дерекқорды біршама жаңарту, жаңа немесе өзгертілген заңнама талаптарын ескере отырып қызмет процестерін және түрлерін өзгерту);

6) нарықтағы алғашқы дәрілік препарат (тіркеу куәлігінің ұстаушылары үшін);

7) нарықтағы дәрілік препарат(-тар) қауіптерді барынша төмендетудың енгізілген шаралармен немесе дәрілік препараттардың қауіпсіздік профилімен байланысты айналыстың басқа шарттарымен (мысалы, қосымша мониторинг тағайындау);

8) процестің қатер шегіндегі деңгейі, мысалы:

уәкілетті огандар үшін: Қазақстан Республикасы фармакологиялық қадағалау жүйесінің және денсаулық сақтау жүйесінің жалпы мақсатына тиісінше қызмет етуіне қатысты сала (процес) қаншалықты қатер шегінде және денсаулық сақтау жүйесінің жалпы мақсаттары;

тіркеу куәлігінің ұстаушылары үшін: фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиісті қызмет етуіне қатысты сала/процес қаншалықты қатер шегінде. Қандай да бір филиалға немесе үшінші тұлғаға аудит жүргізу туралы шешім қабылдау кезінде тіркеу куәлігінің ұстаушысы фармакологиялық қадағалау шараларының сипатын және қатер шегінде болуын ескереді, оларды осы тізімге қосылған басқа факторларды есепке алудан бөлек қазіргі уақытта филиал немесе үшінші тарап тіркеу куәлігі ұстаушысының атынан жүргізуде;

9) алдыңғы аудит нәтижелері (осы салаға/процеске, алдыңғы аудит нәтижелеріне бір кезде аудит жүргізілді ме);

10) қызметтің/ процестің нақты бір салаларына қатысты анықталған рәсімдік кемшіліктер/сәйкессіздіктер;

11) қызмет/ процес саласында негативті көрініс табуы мүмкін басқа ұйымдық өзгерістер, мысалы, егер қосымша функцияның өзгеруі орын алса (ақпараттық-технологиялық қолдау сияқты) бұл фармакологиялық қадағалау қызметінде негативті көрініс табуы мүмкін.

148. Аудит бағдарламасы нақты бір мерзімге, әдетте бір жылға жоспарланатын бір немесе бірнеше аудиттен тұратын аудиттер тізбесі болып табылады. Аудит бағдарламасын дайындау аудиттің ұзақ мерзімді стратегиясына сәйкес жүзеге асырылады. Аудит бағдарламасы оперативтік және басқару құрылымы үшін жалпы жауапкершілігімен жоғарғы басшылықпен мақұлданады.

149. Қауіпке негізделген аудит бағдарламасы қауіптерді тиісінше бағалауға негізделеді және келесі аспектілерді бағалауға бағытталған:

1) фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесі;

2) фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі қатер шегіндегі процестер;

3) фармакологиялық қадағалау шараларына сүйенетін негізгі бақылау жүйелері;

4) бақылау рәсімдерін және қауіпті барынша төмендету шараларын енгізгеннен кейінгі жоғары қауіп салалары;

150. Қауіпке негізделген аудит бағдарламасы қызмет саласын қамту жеткіліксіздігі, жоғарғы қауіп бағыттары бөлімінде алдыңғы аудиттердің нәтижелерін, сонымен қатар басшылықтың және/немесе фармакологиялық қадағалау жүйесіне жауапты тұлғалардың тікелей нұсқауын ескереді.

151. Аудит бағдарламасының құжаттамасына жүргізілетін әрбір аудиттің қысқаша сипаттамасы, оның ішінде аудит көлемі және мақсаттары кіреді. Аудит бағдарламасының бір бөлігі болып табылатын жеке аудиттердің мерзімдерін, кезеңділігін және көлемін негіздеу қауіптердің құжатпен ресімделген бағалануымен негізделеді. Қауіпті бағалауға негізделген фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиттері заңнама талаптарына сәйкес үнемі орындалады. Негізделген өзгерістерді аудит бағдарламасына енгізу тиісті түрде құжатталады.

3-параграф. Аудит бойынша шұғыл деңгейде жоспарлау және есептілік

152. Ұйым жеке аудиттерді жоспарлауды және жүргізуді ескере отырып жазбаша рәсімдер енгізеді. Жеке аудит жасау үшін қажетті барлық шараларды жүзеге асыру мерзімдері аудит жүргізумен байланысты тиісті рәсімдерде белгіленген. Ұйым аудит жүргізуді жазбаша рәсімдерге сәйкес, фармакологиялық қадағалау тиісті практикасының аталған бөліміне сәйкес қамтамасыз етеді.

Фармакологиялық қадағалау жүйесінің жеке аудиттері қауіптерге негізделген аудиттің бекітілген бағдарламасына сәйкес жүргізіледі. Жеке аудиттерді жоспарлау кезінде аудитор таңдамалы зерттеулер мен тестілеудің ең қолайлы тәсілдерін қолдану арқылы қаралып отырған саламен ұштасқан қауіптерді анықтайды және бағалайды. Аудит жүргізу тәсілі аудит жүргізу жоспарында тиісті түрде құжатталады.

153. Аудиторлардың қорытындылары аудиторлық қорытындыларда құжатпен ресімделеді және уақытында басшылыққа баяндалады. Аудит процесіне фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті бойынша заңнама талаптарына және ұсынымдарға сәйкес аудит қорытындыларының аудит объектісіне берілу, кері

байланыс алыну және басшылыққа және мүдделі тұлғаларға, оның ішінде фармакологиялық қадағалау жүйесіне жауапты тұлғаларға аудиторлық есептіліктің ұсынылу механизмдері кіреді. Аудит нәтижелері қатысты қауіп деңгейіне сәйкес ұсынылады және фармакологиялық қадағалау жүйесіне, процестерге және процесс компоненттеріне ықпал ететін қауіптерге қатысты олардың қатер шегін көрсету мақсатында жіктеледі. Жіктеу жүйесі фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттаумен анықталады және алдағы есептілікте пайдаланылуы тиіс төменде белгіленген шекті мәндер ескеріледі:

1) қиын жағдай қатер шегіндегі болып бір немесе бірнеше процестің немесе бүкіл фармакологиялық қадағалау жүйесіне және/немесе пациенттердің құқықтарына, қауіпсіздігіне және амандығына ықпал ететін және/немесе халық денсаулығына потенциалды қатер төндіретін және/немесе қолданыстағы заңнама талаптарының күрделі бұзылуына апаратын фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің принциптік жетіспеушілігі/сәйкессіздігі табылады;

2) елеулі болып бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің жетіспеушілігі/сәйкессіздігі немесе бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалаудың орындалатын рәсімдерінің қандай да бір бөлігінің жетіспеушілігі, бұл бүкіл процесте және/немесе пациенттердің құқықтарында, қауіпсіздігінде және амандығында көрініс табады және/немесе халық денсаулығына потенциалды қатер төндіреді және/немесе алайда елеулі болып есептелмейтін қолданыстағы заңнама талаптарының бұзылуы болып табылады.

3) елеулі емес болып күтілгендей бүкіл фармакологиялық қадағалау жүйесінде немесе процестерді және/немесе пациенттердің құқықтарында, қауіпсіздігінде және амандығында теріс көрініс табуы мүмкін емес бір немесе бірнеше процестің немесе фармакологиялық қадағалау жүйесінің орындалатын рәсімдерінің қандай да бір компоненттерінің жетіспеушілігі/сәйкессіздігі.

Шұғыл тәртіпте шешілетін мәселелер бойынша дереу аудит объектісінің басшылығына және жоғарғы басшылығына хабарланады.

4-параграф. Аудит нәтижелеріне және алдағы аудит бақылауына негізделген әрекеттер

154. Кезек күттірмейтін әрекеттер, шұғыл әрекеттер, сонымен қатар шұғыл шешім қабылдау немесе шұғыл хабарлау қажет мәселелер сияқты нұсқаулықтың аталған бөлімінде көрсетілген әрекеттер фармакологиялық қадағалау жүйесі үшін қатысты қауіпке тиісті, орынды және сай келетін мерзімдерде орындау үшін тағайындалған. Анықталған қатер шегіндегі және елеулі жетіспеушілікті/сәйкессіздікті жою үшін түзету және алдын алу шараларының басымдықтары орнатылады. Анықталған қатер шегіндегі және елеулі жетіспеушілікпен/сәйкессіздікпен байланысты әрекеттердің дәл мерзімдері қорытындылардың сипатына және жоспарланған әрекетке қарай түрленуі мүмкін.

155. Ұйым басшылығы фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті нәтижелерімен байланысты мәселелерді тиісті түрде шешуге мүмкіндік беретін механизмнің ұйымдастырылуы қамтамасыз етілуі үшін жауапты. Шаралар кешеніне анықталған жетіспеушіліктің бастапқы себеп талдауы, аудиттің анықталған нәтижелерінің ықпалын талдау, сонымен қатар түзету және алдын алу шаралары жоспарының дайындалуы кіреді.

156. Жоғарғы басшылық және басшылық құзыреттер берілген тұлғалар аудит процесінде анықталған кемшіліктерді жою бойынша барлық қажет тиімді шараларды қабылдау туралы ойластырады. Келісілген әрекеттердің орындалуы жүйелі түрде бақыланады. Түзету және алдын алу шараларының жүзеге асу барысы туралы ақпарат жоспарлы әрекет түрінде жоғарғы басшылыққа кезең кезеңімен жеткізілуі тиіс. Түзету және алдын алу шаралар кешенінің аяқталуын растау тиісті түрде құжатталады. Аудит бағдарламасы келісілген әрекеттердің орындалуы аяқталғанын растау мақсатында қажетті мөлшерде орындалатын бақылау аудиттерін жүргізудің потенциалды мүмкіндігін қарастырады.

29-тарау. Сапа жүйесі және құжаттау

1-параграф. Аудиторлардың құзыреттілігі және аудиторлық қызметтің сапасын басқару

157. Ұйым фармакологиялық қадағалау саласындағы аудит бойынша қызмет үшін жауап беретін нақты тұлғаны тағайындайды. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін орындау қызметі тәуелсіз болуы тиіс. Ұйым басшылығы аудиторлардың тәуелсіздігін және объективтілігін қамтамасыз етеді және оны құжаттайды.

Аудиторлар аудит көлемін анықтауға, фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудитін жүргізуге және аудит нәтижелерін хабарлауға араласудан босатылады. Негізгі есептілік орындаушылық және басқарушылық құрылым үшін толық жауапкершілік артатын жоғарғы басшылыққа жолданады, бұл аудитор(лар)ға өз міндеттерін орындауға және тәуелсіз және объективті аудиторлық қорытынды ұсынуға мүмкіндік береді. Аудиторлар фармакологиялық қадағалау бойынша процестерге қатысатын сарапшылармен, қызметкерлермен, сонымен қатар алдын ала ойластырылмаған көзқарас сақталған және орындалатын жұмыстың объективтілігіне және сапасына ықпал болмағанда фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлғамен кеңесуіне болады.

158. Аудиторлар фармакологиялық қадағалау жүйесіндегі аудиторлық шараларды тиімді жүргізу, сонымен қатар оларға қатысу үшін қажетті білімдер, дағдылар және қабілеттер тұрғысынан талап етілетін біліктілікке ие және қолдайды. Аудиторлар мына бөлімдер бойынша дағдыларға, ептілікке және білімге ие:

1) аудит принциптері, рәсімдері және тәсілдері;

2) қолданылып жүрген заңнамалық актілер, нұсқаулықтар және фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысты басқа да талаптар;

3) фармакологиялық қадағалау шаралары, процестері және рәсімдері;

4) басқару жүйелері;

5) ұйымдық жүйелер.

159. Аудиторлық қызметті бағалау барлық аудиторлық қызметтің ағымдағы және кезеңдік бағалануы, аудит объектісінің қайтарылуын және аудиторлық қызметтің өзін-өзі бағалауы арқылы жүзеге асырылуы мүмкін (мысалы, аудиторлық қызметтің сапасын бақылау, мінез-құлық кодексін, аудит бағдарламасын және аудиторлық рәсімдерді сақтау).

2-параграф. Сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушілері жүргізетін аудиттер

160. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің қызмет етуіне және тиімділігіне негізгі жауапкершілік ұйымға жүктеледі. Ұйым аудиторлық фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасының аталған талап бөлімі негізінде фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудиті бойынша талаптарды орындау үшін сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушісіне жүгінуге шешім қабылдаған жағдайда келесі талаптарды орындау керек:

1) аудиторлық қауіпті бағалау талаптары және оны дайындау, аудит стратегиясы, аудит және жеке аудиторлық тапсырмаларының бағдарламасын ұйым сыртқы қызмет жеткізушілерінің назарына жазбаша түрде жеткізеді;

2) жұмыс көлемін, тапсырмаларды және аудит жүргізу талаптарын ұйым сыртқы қызмет жеткізушілерінің назарына жазбаша түрде жеткізеді;

3) ұйым сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушілерінің тәуелсіздігі және объективтілігіне құжатпен растау алады;

4) сыртқы аудиторлық қызмет жеткізушісі сондай-ақ фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша аталған нұсқаулықтың тиісті бөлімдерін сақтайды.

161. Аудиттер туралы есеп және аудит нәтижелері бойынша әрекеттердің аяқталғанын растайтын мәліметтер 2-тарауда келтірілген талаптарға сәйкес сақталады.

3-параграф. Аудит жүргізуге қойылатын талаптар

162. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары қолданыстағы сапа жүйесінің қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында үнемі өз фармакологиялық қадағалауына қауіпке негізделген тексерістер, оған қоса фармакологиялық қадағалау жүйесінің сапа жүйесіне аудит жүргізеді. Аудит жүргізу күні және жүргізілген аудиттің , сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

163. Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға фармакологиялық қадағалау жүйесінің аудит нәтижелері туралы есептер алады,

сонымен қатар қауіпті бағалауға қатысы бар аудиторларға ақпарат, оған қоса түзету және алдын алу шараларының орындалу жағдайлары туралы мәліметтер ұсынады. ФУТ өткізу орнына қарамастан Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жүйесіне қатысы бар кез келген аудит нәтижелері туралы ақпарат алады.

164. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым қолданыстағы сапа жүйесінің қойылған талаптарға сәйкестігін қамтамасыз ету мақсатында ұлттық фармакологиялық қадағалау жүйесіне тұрақты түрде тәуелсіз тексерістер және өз фармакологиялық қадағалауының тұрақты аудитін және қауіптерге негізделген сапа жүйесіне аудит жүргізеді. Аудит жүргізу күні және жүргізілген аудиттің, сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

165. Келісілген және үйлестірілген жоспарлауды, жүзеге асыруды және есептілікті қамтамасыз ету мақсатында уәкілетті органда, уәкілетті ұйымда жүргізілетін аудиттер қабылданған терминологияға және әдістемеге негізделеді.

4-параграф. Аудиторлық есепке қойылатын талаптар

166. Тіркеу куәлігінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалау жүйе аудитінің қатер шегіндегі және елеулі нәтижелері бойынша түсініктеме жазбаны фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлына қосады. Аудит нәтижелеріне сүйене отырып тіркеу куәлігінің ұстаушысы түзету және алдын алу шаралары толық көрсетілген тиісті жоспар әзірлеу және жүзеге асыруды қамтамасыз етеді. Түзету және алдын алу шаралары орындалғаннан кейін мастер-файлдағы жазбаны толық көлемде жоюға болады. фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлынан аудитке қатысты қандай да бір мәліметті жою үшін объективті растаушы деректер талап етіледі.

167. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы барлық жоспарланған жүргізілген аудиттер тізімін фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файл қосымшасына кіруін, сонымен қатар заңнамада, фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы бойынша нұсқаулықта және ішкі есептілік қағидаларында қарастырылған есептілік бойынша міндеттемелерді сақтай отырып жоспарланған барлық аудиттердің орындалуын қамтамасыз етеді. Жүргізілген аудиттердің күні және нәтижелері, сонымен қатар бақылау аудитінің нәтижелері тиісті түрде құжатталады.

168. Уәкілетті орган, уәкілетті ұйым олар орындалған аудиттер бойынша есептілікті ұсыну міндеттерін заңнамаға, осы Стандартқа және ішкі есептілік қағидаларына сәйкес қамтамасыз ететініне кепілдік береді.

169. Ішкі аудитор жинаған құжаттарды және ақпаратты тиісті құпиялылық деңгейінде және сақтықта қолдану керек.

IV-бөлім. Қауіптерді басқару жүйесі

30-тарау. Құрылымдар мен процестер

170. Қауіптерді басқару процесі өзара байланысқан және қайталанатын үш сатыдан тұрады:

1. Белгілі және белгісіз аспектілерді қоса дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің сипаттамасы.

2. Қауіптердің сипаттамасы бойынша фармакологиялық қадағалау және жаңа қауіптерді анықтау қызметін, сонымен қатар дәрілік препараттың қауіпсіздік профилі туралы білімнің жалпы деңгейін арттыруды жоспарлау.

3. Қауіп салдарын барынша төмендету қызметін жоспарлау және жүзеге асыру, сонымен қатар аталған қызметтің тиімділігін бағалау.

171. Қауіптерді басқару процесінің негізгі мақсаты дәрілік препараттың қолданылуын әрбір пациент үшін және тұтастай мақсатты популяция үшін белгілі бір дәрілік препараттың (немесе дәрілік препараттар жиынтығының) пайдасын қауіптерден барынша ықтимал арттыру кезінде қамтамасыз ету. Бұған пайданы ұлғайту жолымен немесе қауіптерді төмендету жолымен жетуге болады. Қауіптерді басқару процесс циклдық сипатқа ие және қауіп мен пайданы анықтау және талдау, оңтайландыру мүмкіндігін анықтай отырып пайда-қауіп арақатынасын бағалау, қауіпті сипаттау тәсілдерін/минимизациясын таңдау және жоспарлау, қауіптер минимизациясы/ сипаттамасы бойынша шараларды енгізу, қабылданған шаралардың тиімділігін мониторингілеу арқылы деректер жинау бойынша қайталанатын сатылардан тұрады.

172. Дәрілік препараттардың қауіптерін басқаруды жоспарлауға тікелей тартылған негізгі ұйымдар болып тіркеу куәлігінің ұстаушылары дәрілік препараттар айналысының процесін реттеуге жауапты уәкілетті органдар табылады.

173. Шығарылатын дәрілік препаратпен байланысты қауіптерді басқару процесіне қатысты тіркеу куәлігінің ұстаушысы мыналарға жауапты:

1) тиісті заңнама талаптарына сәйкес дәрілік препарат(тар)ды қолданумен байланысты қауіптердің үнемі бақылануын қамтамасыз ету және алынған нәижелерді тиісті уәкілетті органдарға ұсыну;

2) дәрілік препарат(тар)ды қолданумен байланысты қауіптерді барынша төмендету үшін, сонымен қатар барынша ықтимал пайдаға қол жеткізу үшін барлық қажетті шараларды қабылдау, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препараттарға қатысты ұсынатын барлық ақпараттың сенімділігін, сонымен қатар оның белсенді жаңаруын және алу шамасына қарай жаңа ақпарат ұсынылуын қамтамасыз ету.

174. Қауіптерді басқару процесіне қатысты уәкілетті ұйымның міндеттері:

1) дәрілік препараттардың пайдасы мен қауіптерін тұрақты мониторингілеу, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушылары, медициналық және фармацевтикалық персонал, пациенттер ұсынған және қажет болған жағдайда басқа да ақпарат көздерінен алынған анықталған жағымсыз реакцияар туралы хабарламаларды бағалау;

2) дәрілік препараттармен байланысты қауіптерді барынша төмендету бойынша тиісті уәкілетті шаралар үшін тиісті ұсынымдар қабылдау және барынша ықтимал

пайда алуды қамтамасыз ету, оған қоса тіркеу куәлігінің ұстаушылары ұсынатын дәрілік препараттарға қатысты барлық ақпараттың дәлдігін және толықтығын қамтамасыз ету;

3) қауіптерді барынша төмендету шараларын ұлттық деңгейде орындауды қамтамасыз ету;

4) жаңа қолжетімді ақпарат болған жағдайда мүдделі тараптармен деректермен тиімді алмасу. Мұнда пациенттерге, медициналық және фармацевтикалық персоналға, пациенттер тобына, ғылыми бірлестіктерге және т.б. тиісті форматта ақпарат ұсыну кіреді;

5) қауіптерді барынша төмендетудың тиісті шараларын олар анықталған жағдайда түпнұсқалық, сондай-ақ генерикалық дәрілік препараттардың тіркеу куәліктерін ұстаушылардың қабылдауын қамтамасыз ету;

6) басқа уәкілетті органдарға ақпарат ұсыну, бұған дәрілік препаратқа қатысты қауіпсіздікті қамтамасыз ету бойынша кез келген қызмет туралы хабарлама, оның ішінде түпнұсқалық дәрілік препарат туралы ақпараттағы өзгерістер туралы хабарлама жатады.

31-тарау. ҚБЖ мақсаттары

175. ҚБЖ келесі талаптарды орындайтын ақпараттан тұрады:

1) дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін анықтау және сипаттау;

2) дәрілік препараттың қауіпсіздік профилінің әрі қарайғы мониторингіне қалай ықпал етуге болатынын көрсету;

3) дәрілік препаратты қолданумен байланысты қауіптердің алдын алу және немесе барынша төмендету шараларының, оған қоса аталған шаралардың тиімділігін бағалауды құжатпен растау;

4) дәрілік препаратты тіркеу кезінде енгізілген қолдану қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша тіркеуден кейінгі міндеттердің орындалғанын құжатпен растау.

176. Көрсетілген талаптарды орындау үшін ҚБЖ мыналар кіреді:

1) дәрілік препарат(тар)дың қауіпсіздік профилі туралы белгілі және белгісіз ақпаратты сипаттау;

2) клиникалық сынақтар жүргізу кезінде мақсатты популяцияларда көрсетілетін дәрілік препараттың тиімділігіне күнделікті медициналық практикада қол жеткізілетініне сенімділік қандай деңгейде екенін көрсету және тіркеуден кейінгі кезеңде тиімділікті зерттеудің ықтимал қажеттілігін құжатпен растау;

3) қауіптерді барынша төмендету шараларының тиімділігін бағалау тәсілін жоспарлау.

177. ҚБЖ өнімнің бүкіл қолданылу циклында жаңарып, серпінді өзгеріп отыратын өзінше құжат болып табылады. Қауіпсіздік бойынша кезеңдік есептер құруды талап

ететін дәрілік препараттар үшін кейбір модульдер (бөліктер) екі мақсат үшін де пайдаланылуы мүмкін.

178. Қауіптерді басқару жоспарының құрылымы

ҚБЖ мына жеті ақпараттық бөлімнен тұрады:

I бөлім Дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат

II бөлім Қауіпсіздік бойынша спецификация

CI модулі: Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілімдер эпидемиологиясы

CII модулі: Клиникаға дейінгі бөлім

CIII модулі: Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысындағы дәрілік препараттың ықпалы

CIV модулі: Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында зерттелмеген популяциялар

CV модулі: Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі

CVI модулі: Қауіпсіздік спецификациясына қойылатын қосымша талаптар

CVII модулі: Сәйкестендірілген және потенциалды қауіптер

CVIII модулі: Қауіпсіздік проблемалары бойынша жалпылама ақпарат

III бөлім Фармакологиялық қадағалау жоспары

IV бөлім Тіркеуден кейінгі тиімділікті зерттеу жоспары

V бөлім Қауіптерді барынша төмендету шаралары (оған қоса қауіптерді барынша төмендету шараларын бағалау)

VI бөлім Қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесі

VII бөлім Қосымшалар

Егер ҚБЖ бірнеше дәрілік препараттар үшін жасалатын болса әрбір дәрілік препарат үшін жеке бөлім қарастырылады.

179. Бөлім I ҚБЖ "Дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат"

Аталған бөлім ҚБЖ туралы әкімшілік ақпарат, сонымен қатар дәрілік препарат бойынша шолу ақпарат ұсынады, оған ҚБЖ жасалады.

180. Бөлімге мыналар кіреді:

Белсенді зат туралы ақпарат:

1) белсенді зат(тар);

2) фармакотерапиялық тобы(тары) (АТХ/АТЖ коды);

3) тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы;

4) әлемде алғашқы тіркелген күні және елі (егер қолданылса);

5) медициналық қолдануы басталған күні және елі (егер қолданылса);

6) ҚБЖ қосылған дәрілік препараттар саны.

181. ҚБЖ туралы әкімшілік ақпарат:

1) ағымдағы ҚБЖ шеңберінде деректер жинаудың аяқталу күні;

2) ұсынылған күні және нұсқа нөмірі;

3) шеңберінде бөлім (модуль) соңғы рет ұсынылған ҚБЖ күні және нұсқасы туралы ақпарат ұсынылған (жаңарған) ҚБЖ барлық бөлімдері мен модульдерінің тізбесі.

182. ҚБЖ қосылған әрбір дәрілік препарат үшін ақпарат:

1) Қазақстан Республикасындағы саудалық атауы(лар);

2) төмендегілер кіретін дәрілік препараттың қысқаша сипаттамасы:

- химиялық класы;

- әсер ету механизмінің қысқаша сипаттамасы;

- оның құрамы туралы маңызды ақпарат (мысалы, биологиялық дәрілік препараттардың белсенді затының шығу тегі, вакцинаға арналған тиісті адьюванттар);

3) көрсетілімдері:

- мақұлданған (егер қолданылса);

- ұсынылған (егер қолданылса);

4) дозалау режимі:

- мақұлданған (егер қолданылса);

- ұсынылған (егер қолданылса);

6) дәрілік түрлері және дозалануы:

- мақұлданған (егер қолданылса);

- ұсынылған (егер қолданылса);

7) елдерге бөлінген жалпы-әлемдік регуляторлық статус (тіркеу/ьас тарту датасы, нарықта орналастырылған күні, тіркеудің ағымдағы статусы түсініктеме комментарийлер).

183. ҚБЖ II бөлім "Қауіпсіздік бойынша спецификация"

Бөлімнің мақсаты қауіпсіздік жөніндегі белгілі ақпаратты көрсету арқылы дәрілік препарат(тар) қауіпсіздігі бейініне қысқаша шолу жасау, сондай-ақ қауіпсіздігі жеткілікті зерттелмеген профильдер бөлімдерін анықтау болып табылады. Қауіпсіздік бойынша спецификация дәрілік препараттың маңызды сәйкестендірілген қауіптері, маңызды ықтимал қауіптер мен болмаған маңызды ақпараттардың түйінін білдіреді. Қауіпсіздік бойынша спецификация ҚБЖ-да фармакологиялық қадағалау жоспары мен қауіптерді ықшамдау жоспарының негізін қалыптастырады.

Қауіпсіздік спецификациясы ҚБЖ-да сегіз бөлімді қамтиды:

CI модулі Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілім(дер) эпидемиологиясы

CII модулі Клиникаға дейінгі бөлім

CIII модулі Клиникалық зерттеулер барысында дәрілік препараттың әсер етуі

CIV модулі Клиникалық зерттеулер барысында зерттелмеген популяциялар

CV модулі Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі

CVI модулі Қауіпсіздік бойынша спецификацияға қойылатын қосымша талаптар

CVII модулі Сәйкестендірілген және ықтимал қауіптер

CVIII модулі Қауіпсіздік тұрғысындағы проблемалар бойынша жинақталған ақпараттар

Қауіпсіздік жөніндегі спецификация дәрілік препараттың қасиеттеріне байланысты қосымша элементтерді, сапа аспектілері және олардың дәрілік препарат қауіпсіздігі мен тиімділік профиліне әсерін қоса, оны әзірлеу мен зерттеу бағдарламаларын, шығарылу түрімен байланысты қауіп және қауіпсіздік профилін модификациялайтын өзге де аспектілерін қамтуы мүмкін.

184. ҚБЖ СІ модулі "Мақсатты популяция(лар) бойынша көрсетілім(дер) эпидемиологиясы"

Бұл бөлімде сипаттау мен бағалау нысанасы көрсетілім(дер) эпидемиологиясы болып табылады. Сипаттама ауру-сырқаудың деңгейін, таралуын, қатар жүретін аурулардың мақсатты популяциясында таралған өлім-жітімді бағалауды қамтиды және мүмкіндігінше жасына, жынысы мен нәсілдік және/немесе этникалық шығу тегі бойынша стратификациямен ұсынылады. Әртүрлі аймақтардың эпидемиологиядағы айырмашылықтары да бағаланып, сипатталады. Мақсатты популяцияның маңызды қатар жүретін аурулары және дәрілік препараттың қатар жүретін патологияға әсер ету мүмкіндігі туралы ақпараттарды беру керек. Дәрілік препараттың болжамды тағайындалуы, мысалы, ол аурудың алдын алуға, белгілі бір аурулармен байланысты кейбір күрделі аяқталуды болдырмауға немесе созылмалы аурулардың үдеуін тежеуге арналғаны-арналмағаны туралы ақпараттар қосылады. Сондай-ақ дәрілік препараттардың емдік арсеналында дәрілік препараттардың алатын орнына қысқаша шолу беріледі.

185. ҚБЖ СІІ модулі "Клиникаға дейінгі бөлім" қауіпсіздіктің клиникаға дейінгі зерттеулері нәтижесінде алынған маңызды деректері түйінін ұсынады, мысалы:

1) уыттылықты зерттеу (зерттеу барысында алынған уыттылық жөніндегі шешуші деректер, мысалы, созылмалы уыттылық, репродуктивті уыттылық, эмбриоуыттылық, тератогендік, нефроуыттылық, гепатоуыттылық, геноуыттылық, канцерогендік);

2) жалпы фармакологиялық қасиеттер бойынша деректер (мысалы, жүрек-қантамыр жүйесіне әсері, QT аралығының ұзаруын, жүйке жүйесін қоса және т.б.);

3) дәрілік препараттың өзара әрекеттесу реакциялары бойынша деректер;

4) уыттылық бойынша өзге де деректер.

Бөлімде елеулі уытты қасиеттері мен адамдарға пайдаланған кездегі қорытындылардың өзектілігі туралы ақпарат болады. Деректердің мәнділігі дәрілік препараттың қасиеттеріне әрекет көрсетуге, мақсаттық популяция ерекшеліктері мен ұқсас қосылыстарды қолдану тәжірибесіне немесе осы топтың дәрілік препараттарды қолданған кездегі терапиясына қатысты тәсілдерге қарай анықталады. Мұнымен қоса, дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінде олар елеулі көрініс берілген жағдайда сапа аспектілері талқыланады (мысалы, белсенді зат немесе оның қоспалары туралы ақпарат , мысалы, геноуытты қоспалар). Егер дәрілік препарат ұрпақ өрбітуге қабілетті жастағы әйелдерге арналған болса, құжатта репродуктивтік уыттылығы мен ұрық дамуына әсері , сондай-ақ емделушілердің осы тобында дәрілік препаратты пайдаланудың салдары

туралы деректер ұсынылады. Халықтың қалған айрықша топтары бекітілген көрсетілімдер мен мақсатты популяцияларға, сондай-ақ нақты клиникаға дейінгі деректердің болу қажеттілігіне байланысты қарастырылады.

186. ҚБЖ СІІІ модулі "Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында дәрілік препараттың әсер етуі" клиникалық зерттеулер/сынақтарға кіргізілген пациенттер (дәрілік препараттың емделушілердің қандай тобында зерттелгені) туралы деректер ұсынылады. Деректер талдауға ыңғайлы форматта, мысалы, кесте/ график түрінде ұсынылады. Зерттелетін популяция көлемі емделушілер саны мен емделуішінің дәрілік препарат әсері болған уақыт аралығы туралы деректер (емделушілер/жасы, емделушілер/айы) көрсетіле отырып, жете сипатталады. Клиникалық зерттеулер/ сынақтарға кіргізілген популяциялар бойынша деректер, сондай-ақ клиникалық зерттеулер/сынақтар типіне байланысты стратификацияланады (жасырын рандомизацияланған зерттеулерге қосылған популяция және барлық клиникалық зерттеулерге қосылған популяциялар). Популяциялық шағын топтар стратификациясы жағдайларында, әдетте, мыналар қамтылады:

1) жасы және жынысы;
2) көрсетілімдер;
3) дозасы;
4) нәсілдік шығу тегі.

Әсер ету ұзақтығы не график (графикке пациенттер саны мен уақытқа сәйкес келетін нүктелер салу жолымен), не кесте форматында бейнеленеді.

Қажет болған жағдайда жекелеген популяциялық топтарға (жүкті әйелдер, бала емізетін аналар, бүйрек жеткіліксіздігі, бауыр жеткіліксіздігі бар, жүрек-қантамыр жүйесі бұзылған пациенттер, халықтың сәйкес генетикалық полиморфизмі бар шағын тобы) әсер етуін зерделеу жайында ақпарат ұсынылады. Сонымен қатар, бүйрек, бауыр функциясы немесе жүрек-қантамыр жүйесі бұзылуының, сондай-ақ генетикалық полиморфизмнің ауырлық дәрежесі көрсетіледі.

Жасы туралы деректер ұсынылғанда мақсаттық популяцияға қатысы бар санаттар таңдалады. Педиатриялық және егде пациенттер жөніндегі деректер қабылданған жас санаттарына сәйкес ажыратылады (мысалы, 65-74 санаттары бойынша, 75-84 және 85 жастан асқан егде емделушілер үшін). Тератогенді әсерін иеленген дәрілік препараттар үшін стратификация популяцияның әйелдер жағындағы жас санаттарына сүйене отырып, бала туу потенциалы бойынша құралады. Қорытынды нәтижелер қажеттілік шамасына қарай әрбір кесте (диаграмманың) соңында беріледі.

Клиникалық зерттеулер бойынша деректер, негізделген болып табылатын жағдайларды қоспағанда, реті келіп тұрғанда көрсеткіштерін қосу арқылы графа және бөлімдер бойынша жинақталған түрде болады. Егер емделушілердің бір және сол тобы біреуден асатын зерттеуге қосылған болса (мысалы, клиникалық зерттеу аяқталғаннан кейін ашық бақылауды жалғастыру), ол бір рет жас/жыныс/нәсіл тобы бойынша кестеге

қосылады. Егер кестелер арасында пациенттер саны бойынша сәйкессіздік туындаған жағдайда тиісті түсініктеме беріледі.

Егер ҚБЖ жаңа көрсетілім енгізуге өтінішпен бірге бөлімнің басында жеке, сондай-ақ жиынтық кестелерде ұсынылған болса, жаңа дәрілік түр немесе енгізу тәсілі бойынша деректер, осы көрсетілімге тән клиникалық сынақ деректері ұсынылады.

187. ҚБЖ CIV модулі "Клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында зерттелмеген популяциялар" модулінде мақсатты популяция пациенттердің қандай шағын топтары зерттелмеген немесе клиникалық зерттеулер/сынақтарға қосылған пациенттер топтары шегінде шектеулі дәрежеде ғана зерттелгені туралы ақпарат ұсынылады. Клиникалық зерттеулер (сынақтарға) шектеу, сондай-ақ қосу өлшемшарттарының релеванттығы және мақсатты популяцияға қатысты қоспау тұрғысынан, сондай-ақ сынақтар параметрлеріне (мысалы, ауруханалық немесе жалпы практика) байланысты туындауы мүмкін айырмашылықтар болады. Мақсатты популяция үшін қауіпсіздікті болжамдау мүмкіндігі туралы қорытындылар қолда бар клиникалық зерттеулер деректері шектеулерін немесе олардың қандай да бір шағын топ үшін болмауын нақты және жете бағалауға негізделеді. Сондай-ақ төмендегі себептер бойынша жағымсыз реакциялар айқындалуына қатысты клиникалық деректер базасының шектеулері туралы ақпарат баяндалады:

1) зерттеуге қосылған емделушілер саны;

2) жинақталатын әсері (мысалы, спецификалық ағзауыттылығы);

3) қолдану ұзақтығы (мысалы, канцерогендікті бағалау).

Егер жоқ ақпарат мақсатты популяция үшін күрделі қауіп төндіретін болса, мұны да ҚБЖ CVIII бөліміне қауіпсіздік жөніндегі проблемалар ретінде қосуға болады.

Пациенттердің қарастырылатын топтарына қосылады (бірақ шектелмеуі мүмкін):

1) педиатриялық популяция

Балалар (әртүрлі жас санаттарын ескере отырып, туғаннан бастап және 18 жасқа дейін немесе егер қажет болса, даму тұрғысынан мәнді басқа да топтарды, яғни нақты даму кезеңдерін ескере отырып).

2) егде пациенттер

Дәрілік препараттарды қолданудың салдары 65 жастан асқан пациенттерде осы топтың анағұрлым егде өкілдерін сәйкес тұрғыда ескере отырып бағаланады. Қатар жүретін патологияның әсерін бағалау немесе ағзалар бұзылулары (мысалы, бүйрек, бауыр) популяциялық шағын топқа қарай әрекет еткенде бірнеше факторлардың бір мезгілде болу мүмкіндігін ескерумен жасалады, мысалы көптеген қатар жүретін патология және бір мезгілде әсер ететін, дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін модификациялаушы көп компонентті дәрілік ем. Дәрілік препаратты пациенттердің осы шағын тобында тағайындағанда зертханалық скрининг жүргізудің қажеттілігін

жоспарлы түрде бағалау керек. Бағалауда егде пациенттер үшін айрықша қауіптілік төндіретін жағымсыз реакциялар, мысалы, бас айналу немесе орталық жүйке жүйесіне әсер етуі жеке қарастырылады.

3) жүкті немесе бала емізетін әйелдер.

Егер мақсатты популяцияға бала туатын жастағы әйелдер енетін болса, дәрілік препаратты жүктілік және (немесе) бала емізетін кезеңде қолданудың салдары қарастырылады. Егер дәрілік препарат арнайы жүктілік кезінде қолдануға арналмаса, жүктіліктің дәрілік препаратты клиникалық зерттеу барысында тіркелген кез келген аяқталуы бағаланады. Егер клиникалық зерттеуге қосудың шарты контрацептивтік дәрілерді қолдану болған болса, жүктілік барысын қарастыру себептерін, контрацепцияның қабылданған шаралары нәтижесіз болған (егер қолданылатын болса), сондай-ақ аз бақыланатын күнделікті медициналық практика жағдайында пайдалану салдарын талдауды қамтиды.

4) бауыр функциясы бұзылған пациенттер.

6) бүйрек функциясы бұзылған пациенттер.

7) қатар жүретін басқа да маңызды аурулары бар пациенттер (мысалы, жүрек-қантамыр патологиясы, иммунотапшылық жай-күйлері).

8) клиникалық сынақтар барысында зерттелген айырмашылығы болатын аурудың ауырлық дәрежесі

Ауру ауырлығының дәрежесі әртүрлі пациенттерде, атап айтқанда, егер мәлімделген көрсетілім ауру ауырлығының нақты дәрежесімен пациенттерге қатысты шектеулі болса, қолданудың кез келген тәжірибесі қарастырылады.

9) белгілі және релевантты генетикалық полиморфизмнің жеткізушісі болып табылатын пациенттердің шағын топтары.

Фармакогенетикалық әсер ету дәрежесі, белгісіз немесе әртүрлі генотиптері бар пациенттерде қолдану, генетикалық биомаркерлерді мақсатты пациенттер тобында пайдаланудың салдары қарастырылады. Мақсатты популяцияға ықтимал әсерін бағалап , сондай-ақ дәрілік препаратты генотипі белгісіз немесе өте жақсы пациенттерде қолданудың қауіпсіздік проблемасын қаншалықты көрсете алатынын анықтау керек.

Егер ықтимал клиникалық мәнді генетикалық полиморфизм анықталған, бірақ әзірлеудің клиникалық бағдарламасы барысында толық зерттелмеген болса, мұны жоқ ақпарат және (немесе) ықтимал қауіп ретінде қарастырған жөн. Бұл ақпарат қауіпсіздік спецификациясында және фармакологиялық қадағалау жоспарында көрсетіледі. Бұл құбылысты қауіпсіздік проблемасы ретінде айқындау салдарлар мүмкіндігінің клиникалық маңыздылығына сүйене отырып бағаланады.

10) нәсілдік және (немесе) этникалық шығу тегі әртүрлі пациенттер

Нәсілдік және (немесе) этникалық шығу тегі әртүрлі пациенттерде қолдану тәжірибесі, сондай-ақ бұл айырмашылықтың мақсатты популяцияларда тиімділікке, қауіпсіздік пен фармакокинетикаға әсер етуі қарастырылады. Нәсілдік немесе

этникалық тиесілі айырмашылықтардың осы дәрілік препарат тиімділігіне әсер ету ықтималдығы болған жағдайда, тіркеуден кейін тиімділігіне зерттеулер жүргізуді қажет ету мүмкіндігі бағаланады.

188. ҚБЖ CV "Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі" модулінің мақсаты тіркеуден кейінгі кезеңде дәрілік препарат қолдану тағайындалған пациенттер саны; ҚБЖ CIV модулінде көрсетілген пациенттердің айрықша топтарына тағайындауды қоса, тіркеуден кейінгі медициналық практикада қолданудың ерекшеліктері, бақыланатын зерттеуге (сынаққа) қосылған, оның барысында қауіпсіздік туралы деректер жиналып, қолда бар деректерге сәйкес дәрілік препараттар қауіпсіздігі туралы ақпараттар келтіру үшін уәкілеттік шаралар қабылданған пациенттер саны туралы ақпарат ұсыну болып табылады.

1. ҚБЖ CV модулі, "Дәрілік препараттың қауіпсіздігімен байланысты уәкілетті әрекеттер және тіркеу куәлігі ұстаушысының әрекеттері" бөлігі.

Бөлікте дәрілік препараттың қауіпсіздігінің айқындалған проблемаларымен байланысты шара қолданылған кез келген нарықтағы барлық (оның ішінде, тіркеу куәлігі иесінің бастамасы бойынша ескерілген) уәкілетті әрекеттер көрсетіледі. Бұл тізбеде елі мен күні көрсетіліп, қабылданған уәкілетті әрекеттер атап өтіледі және сипаттамасы болады. ҚБЖ жаңартылғанда бұл бөлімде ҚБЖ соңғы ұсынылған сәтінен бастап қабылданған әрекеттер оларды қабылдаудың себептерін қысқаша сипаттай отырып баяндалады.

2. ҚБЖ CV модулі, "Клиникалық зерттеулер барысында алынған тіркеуден кейінгі қолдану нәтижелері" бөлігі.

Дәрілік препаратты әртүрлі нарықта іске асыру нәтижелері бойынша тіркеу куәлігінің ұстаушысы тіркеуден кейінгі кезеңде әсер етуге ұшыраған пациенттер санының жиынтық деректерін ұсынады. Бұл деректер мүмкіндігінше тиісті санаттар бойынша стратификацияланады, оған жасы, жынысы, көрсетілімдер, доза мен географиялық аймақты қосуға болады. Дәрілік препаратқа байланысты қосымша ауыспалы, мысалы вакцинация курстарының саны, енгізу жолы немесе емдеу ұзақтығы қажет етілуі мүмкін. Қолдану ерекшеліктері мен мақсатты популяциядан шыға отырып, есептеудің негізделген әдістемесін пайдалану арқылы әсер етуге сандық және дифференцияланған баға беріледі. Іске асырылған дәрілік препарат санынан шыға отырып, салмақтық/сандық өлшеу және ұсынылатын орташа дозамен арақатынас, егер дәрілік препарат барлық жағдайда бір дозада тағайындалған және қолдану/ тағайындаудың белгіленген бірдей курсы болған жағдайда ғана мүмкін болады, бұл көптеген дәрілік препараттар үшін қолданылмайды.

Енгізу жолдары әртүрлі дәрілік препараттар үшін әсер ету есебі, егер мүмкін болса, жеке жасалады. Уәкілетті органдар әсер ету бойынша деректердің қосымша стратификациясын, мысалы, әртүрлі жас топтарында немесе әртүрлі бекітілген көрсетілімдер аясында әсер ету жөніндегі деректерді сұратуы мүмкін. Алайда, егер

дәрілік препарат әртүрлі көрсетілімдер бойынша, дозалаудың түрлі режимдерінде қолданылса, стратификация өлшемшарттарын қанағаттандыратын өзге де факторлар болса, егер бұл мүмкін болған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы бастапқыда сәйкес стратификация деректерімен келеді.

3. ҚБЖ CV модулі, "Тіркеуден кейін клиникалық зерттеу (сынақ) барысында зерттелмеген пациенттер тобында қолдану тәжірибесінің нәтижелері" бөлігі

Егер дәрілік препаратты тіркеуден кейін пайдалану ҚБЖ CIV модуліне шектеулі әсер етуге шалдыққан немесе әсер етуге мүлдем шалдықпаған ретінде белгіленген пациенттердің ерекше тобында тіркелген болса, әсер етуге шалдыққан пациенттер санын және дәрілік препараттың бекітілген көрсетілімдер бойынша немесе бекітілген көрсетілімдерден тыс пайдаланғанына қарамастан есептеу әдісін бағалау ұсынылуы керек. Педиатриялық популяцияда қолданғанда ҚБЖ CVI модуліне, "Педиатрияда қолданудың айрықша аспектілері" бөліміне сілтеме жасалады. Сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінде мақсатты популяцияның басқа бөлімімен салыстырғандағы пациенттердің осы ерекше топтарына қатысты ақпарат ұсынылады. Бөлікте пациенттердің ерекше тобында пайда бейінін (тиімділік бейіні) өзгерту мүмкіндігі туралы кез келген ақпарат беріледі. Жоғары және төмен қауіп аймағында қалған пациенттердің кез келген ерекше топтары қауіпсіздік бейінінің нақты аспектісіне қатысты, сондай-ақ ҚБЖ CVI модулінде спецификалық қауіпті бағалау аясында қарастырылады, әрі бөлімде қауіптер және оған шалдыққан пациенттер топтары туралы нұсқаулар болады.

4. ҚБЖ CV модулі, "Қолдануға және нақты қолдануға бекітілген көрсетілімдер".

Қауіпсіздік бойынша спецификацияны жаңарту үшін медициналық практикада нақты қолдану қалайша ҚБЖ CVII модулінде болжамдалған қолданудан және мақұлданған көрсетілімнен және қолдануға болмайтын жағдайлардан (қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс пайдалану) айырмашылығы болғанына нақты сілтемелер нұсқалады. Бөлімде дәрілік препаратты пайдаланудан алынған ақпарат (немесе дәрілік препаратты қолдануға көрсетілімдерді зерттеу қосылған басқа да обсервациялық зерттеулер нәтижесінде) қосылады, дәрілік препарат пайдалануын зерттеуді қоса, қауіптерді басқарудан өзге мақсаттарға арналған уәкілетті органдар сұранымы бойынша жүргізілген ақпарат қамтылады.

Бекітілген көрсетілімдерге сәйкессіз қолдану, басқалармен қоса, әртүрлі жас санатындағы педиатриялық пациенттерде мақұлданбаған қолдануды, сондай-ақ медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта, егер бұл қолдану клиникалық зерттеу (сынақ) аясында жүрмейтін жағдайларда болса, мақұлданбаған көрсетілімдер бойынша қолдануды қамтиды.

Егер уәкілетті органда дәрілік препараттың бекітілген көрсетілімдер бойынша қолданылмауына қатысты қауіптену туындаса, тіркеу куәлігінің ұстаушысы бұл

қолдануды алынған деректерді бағалаудың пайдаланылған әдісін көрсетумен сандық шамада бағалауға тырысады.

5. ҚБЖ CV модулі, "Эпидемиологиялық зерттеулер барысында қолдану".

Бөлік эпидемиологиялық зерттеулер тізбесін қамтиды, оған қауіпсіздік жөніндегі деректерді жинау және бағалау қосылған/қосылады. Зерттеудің атауы (мысалы, қауымдық зерттеу, бақылау жағдайын зерттеу), популяциялар қарастыратын зерттеу типі (елін және басқа да тиісті популяциялық сипаттамаларды қоса), зерттеу ұзақтығы, қажет болғанда аурудың әр санатындағы пациенттердің саны және зерттеу мәртебесі (аяқталған немесе жалғасқан) туралы ақпарат ұсынылады. Егер зерттеу жарияланған болса, ҚБЖ осы бөліміне сілтеме қосылады, ал ҚБЖ 7 қосымшасына тиісті жарияланым беріледі.

189. ҚБЖ CVI модулі, "Спецификацияға қауіпсіздік бойынша қойылатын қосымша талаптар".

1. ҚБЖ CVI модулі, "Артық дозаланудың ықтимал қаупі".

Артық дозаланудың біле тұра, кездейсоқ та орын алған әлеуетті қаупі болуына қатысты дәрілік препараттарға ерекше көңіл аудару керек. Мысалдарға емдеу аралығы тар дәрілік препараттар қосылады, олар ауқымды дозаға тәуелді уытты реакциялар және (немесе) оларға қатысты біле тұра орын алған мақсатты популяцияның (мысалы, депрессияда) артық дозалануының жоғарылау қаупі болады. Артық дозалану қаупін анықтау жағдайында қауіпсіздік бойынша проблемалар сияқты, қауіпсіздіктің бұл аспектісі бойынша қосымша шаралар ҚБЖ V бөлімінде баяндалған қауіптерді төмендетудың тиісті шаралары құрамына ұсынылады.

2. ҚБЖ CVI модулі, "Жұқпалы агенттер жұғуының ықтимал қаупі"

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жұқпалы агенттер берілуінің әлеуетті қауіптерін бағалайды. Бұл өндірістік процестің сипатымен немесе пайдаланылатын материалдарымен байланысты болуы мүмкін. Вакцинаға келетін болсақ, онда тірі вирус берілуінің кез келген әлеуетті қаупі қарастырылады.

3. ҚБЖ CVI модулі, "Асыра пайдалану және заңсыз мақсатта пайдаланудың әлеуетті қаупі".

Бөлікте асыра пайдалану және заңсыз мақсатта пайдаланудың әлеуетті қаупін бағалау керек. Қауіпті басқару жағынан қажет болғанда жағымсыз әсерлерін шектеу бойынша шаралар қарастырылады, мысалы, дәрілік түрде бояғыштарды және/немесе хош иістендіргіштерді пайдалану, қаптаманың шектеулі өлшемі және таратылуының бақылануы.

4. ҚБЖ CVI модулі, "Дәрілік препараттарды тағайындау/қабылдау кезінде қателер туындаудың ықтимал қаупі" бөлігі

Тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік препараттарды қабылдау кезінде қателер туындау мүмкіндігін ұдайы қарастырып отырады. Атап айтқанда, дәрілік препарат нарыққа түскенге дейін олар дәрілік препараттарды тағайындау/қабылдау кезіндегі жалпы

қателердің шығу көздерін бағалайды. Әзірлеу барысында және дәрілік препараттың нарыққа шығу кезеңінде өтініш беруші препараттарды қабылдау кезінде қателер туындаудың мүмкін болатын себептерін ескереді. Ескеріледі: атауы, шығарылу түрінің сипаттамасы (мысалы, өлшемі, дәрілік түр мен қаптаманың пішіні мен түсі), медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтар (мысалы, сұйылтуға, парентеральді енгізу жолына, дозаны есептеуге қатысты) және таңбалау. Заттаңбаның оқылуы мен емделушіге арналған ақпаратты қамтамасыз етуге қойылатын талаптарды ұстану керек. Егер дәрілік препаратты пайдаланғанда дұрыс жолмен енгізбеуден күрделі зиян келтірудің әлеуетті қаупі болатын болса, мұндай дұрыс жолмен енгізбеуді қалайша болдырмау керек екендігін қарастырады. Бұл қауіптену дағдылы ағымдағы медициналық практиканың бір бөлігі дәрілік препаратты енгізудің қандай болсын қауіпті жолымен тағайындалатын басқа да дәрілік препараттармен бір мезгілде енгізу болып табылатындықтан айрықша орынды. Бұл жағдайда дәрілік препаратты тағайындаған кезде қателердің туындау қаупі қауіпсіздік жөніндегі проблемалар ретінде қарастырылады.

Дозасы әртүрлі дәрілік препарат түрлері болған жағдайда дозасы әртүрлі дәрілік препараттар және әдетте бір мезгілде тағайындалатын немесе қабылданатын дәрілік препараттар арасындағы шолып көру (немесе физикалық) дифференциациясының жеткіліктілігі бағаланады. Нарықта осындай, биобаламалылығы расталмаған әсер етуші заты бар басқа дәрілік препараттар болатын болса, медициналық қателер мен қауіпті төмендетудың алдын алу шаралары ұсынылады.

Егер дәрілік препаратты халықтың нашар көретін тобында пайдалану жоспарланған болса, дәрілік препаратты қабылдауда қате жіберу мүмкіндігіне ерекше көңіл аударылады, ол қатерді анықтағанда қауіпсіздік проблемалары ретінде қарастырылады.

Балаларда кездейсоқ жұтып қою немесе пайдаланғанда әдейі істелмеген басқа да жағдайлар қаупі және болдырмау шаралары бағаланады.

Дәрілік препаратты қабылдау кезінде клиникалық зерттеулер/сынақтарды қоса, өнімді әзірлеу барысында айқындалған қателер қарастырылады, сондай-ақ қателердің өзі, олардың ықтимал себептері мен оларды жою тәсілдері беріледі. Қажеттілік жағдайында дәрілік препаратты әзірлеудің соңғы сатыларында жоғарыда аталғандар қалайша қабылданғанын көрсеткен жөн.

Тіркеуден кейінгі кезең барысында медициналық қателердің нәтижесі болып табылған жағымсыз реакциялар айқындалса, бұл тақырып ҚБЖ жаңартуда қарастырылады және қателерді төмендетудың жолдары ұсынылады.

Дәрілік препараттың құрамы мен дозасы өзгерген жағдайда дәрілік препаратты қабылдау кезіндегі қателер қауіпсіздік проблемалары ретінде қарастырылады, ал тіркеу куәлігі ұстаушысының ескі және жаңа дәрілік препарат арасында шатасуды болдырмауға арналған шаралары қауіпті төмендету жоспары аясында жүргізіледі.

Ұсыну түрлері, қаптама өлшемі, енгізу жолдары немесе шығарылатын дәрілік препараттың басқа да сипаттамалары өзгерістеріне қатысты қауіптерді төмендету жөніндегі іс-шаралардың мақсатқа лайық болуы бағаланады.

Егер дәрілік препарат медициналық құрылғымен (ендірілген немесе жоқ), бірге қолданылатын болса, емделуші үшін қауіп төндіретін (медициналық құрылғы ақаулығы) барлық қауіптілік факторлары қарастырылады.

5. ҚБЖ CVI модулі, "Педиатрияда қолданудың ерекше аспектілері" бөлікте педиатрияда дәрілік препараттарды пайдаланудың ҚБЖ CIV модулінде көрсетілмеген ерекше аспектілері қарастырылады:

1) педиатриялық зерттеулер тұрғысында айқындалған проблемалар. Бөлікте педиатриялық популяция емделушілерінде қолданғанда кейіннен қауіпсіздік және тиімділігіне ұзаққа созылатын мониторинг жүргізу жөнінде кез келген ұсынымдар нұсқалады. Егер бұл аспект бұдан әрі қауіпсіздік бойынша қауіптілік нысанасы болып табылмайтын болса, тиісті түсіндірме мен негіздеме беріледі.

Белгілі бір ұзақ мерзімді педиатриялық зерттеулер/сынақтар жүргізу туралы ұсыныстар педиатриялық көрсетілімдер енгізуге өтініш беру сәтінде қарастырылады, егер олардың қажеттілігіне қатысты күдік болатын болса, тиісті негіздеме беру талап етіледі.

2) қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс педиатриялық пайдалану үшін потенциал. Дәрілік препараттың педиатриялық популяцияда немесе оның қандай да бір бөлімінде қолдануға бекітілген көрсетілімдерден тыс қолдану қаупін, егер дәрілік препаратты қолданудың мақұлданған көрсетілімі болып табылатын нозология педиатриялық популяцияда да кездесетін болса, бірақ соңғысында қолдану мақұлданбаған жағдайда баға беру керек. Дәрілік препаратты қолданудың барлық мүмкін болатын нақты бағыттарын "Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі" бөлімінде (183 т., ҚБЖ CV модулін қараңыз) және "Клиникалық зерттеулер барысында зерттелмеген емделушілер тобында тіркеуден кейін қолдану тәжірибесінің нәтижелері" (192 т., ҚБЖ CV модулін қараңыз) ҚБЖ бөлігінде көрсеткен жөн.

6. ҚБЖ CVI модулі, "Тіркеуден кейінгі болжамды пайдалану".

Тіркеу алдындағы ҚБЖ немесе медицинада қолдану жөніндегі көрсетілімдерге елеулі өзгерістер енгізуге өтініш беру үшін тіркеу куәлігінің ұстаушысы қолданудың болжамды бағыты, емделушілердің дәрілік препаратты уақыт өте келе болжамды қолдануы, терапиялық арсеналдағы дәрілік препараттың ережелері туралы егжей-тегжейлі ақпарат ұсынады.

1) қолдану мақұлданған көрсетілімдерден тыс пайдаланудың потенциалы.

Бекітілмеген көрсетілімдерден тыс қолдану үшін дәрілік препаратты қолдану потенциалы бағаланады.

190. ҚБЖ CVII "Сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер" модулінде айқындалған және әлеуетті жағымсыз реакциялар, басқа дәрілік препараттармен, тағам өнімдері

және басқа да заттармен айқындалған және әлеуетті өзара әрекеттесуі туралы, сондай-ақ фармакологиялық класс әсерлері жайында ақпаратты қоса, дәрілік препаратты пайдаланумен байланысты сәйкестендірілген және әлеуетті маңызды қауіптер туралы ақпарат болады.

1. ҚБЖ CVII модулі, "Жаңа сәйкестендірілген қауіптер".

ҚБЖ соңғы берілген уақыттан бері айқындалған қауіпсіздік жөніндегі проблемалар осы бөлімде атап өтіледі және төмендегі тиісті бөлімде жете бағаланады. Бөлімде қауіпсіздік жөніндегі проблеманың себептік факторы; осы қауіп аспектісінің маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіп болып табылатыны-табылмайтындығы туралы ақпарат көрсетіледі; қауіптерді төмендетудың мүмкін болатын қажетті шаралары немесе қауіптің осы аспектісі бойынша жаңа арнайы зерттеулер (сынақтар) бойынша негіздеме беріледі.

2. ҚБЖ CVII модулі, "Маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіптер туралы толық ақпарат".

Бөлімде анағұрлым маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды әлеуетті қауіптер туралы толық ақпарат беріледі. Бұл бөлім қысқаша және клиникалық сынақтар нәтижесінде туындаған жағымсыз реакциялардың кестелері мен тізімдері деректерінің іріктемесін немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың "Жағымсыз реакциялар" бөлімінің болжамды немесе нақты мазмұнын білдірмейді.

Маңызды қауіп ұғымы жекелеген емделушіге әсер етуін, қауіптің күрделілігі мен халықтың денсаулығына әсерін қоса, бірнеше факторларға байланысты болады. Әдетте қарсы көрсетілімдерге немесе ескертулерге және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың алдын алу шараларына қосылатын кез келген қауіп, осы бөлімге кіргізіледі. Маңызды клиникалық мәні және маңызды фармакологиялық класс әсерлері бар өзара әрекеттесулерді де осы бөлімге қосқан жөн. Сонымен қатар, оларға қатысты нақты ескертулер немесе алдын алу шараларын қажет ететіндей, бірақ халықтың зерттелетін тобының едәуір бөлігіне қатысты туындайтын, пациенттердің өмір сапасына әсер ететін, әрі бұл тиісінше ем болмаған кезде салдарының қиын болуына әкелуі мүмкін (мысалы, қатты құсу және химиотерапиямен немесе өзге де дәрілік терапиямен байланысты құсу), әдетте соншалықты күрделі емес қауіптерді осы бөлімге қосу міндетін қарастыру керек.

Кейбір пайдаланылған дәрілік препарат (мысалы, трансдермальді бұласырларға арналған) утилизациясымен байланысты қауіптер қарастырылады. Сондай-ақ экологияға қауіптіліктің дәрілік препарат утилизациясы кезінде қоршаған ортаға белгілі зиянды әсеріне байланысты туындау жағдайлары болуы мүмкін, мысалы, әсіресе су флорасы мен фаунаға қауіпті болып табылатын және қоқыс тастайтын жерде утилизацияланбайтын заттар.

Қауіптер туралы деректер ұсыну:

Тиісті ақпарат болғанда қауіп туралы егжей-тегжейлі деректер мыналарды қамтиды :

1) жиілігі;

2) халықтың денсаулығына әсер етуі (ауырлығы және күрделілігі/қайтымдылығы/ аяқталуы);

3) жекелей пациентке әсер етуі (өмір сапасына әсер етуі);

4) қауіп факторлары (оның ішінде пациентке, дозаға, қауіп кезеңіне қатысты факторлар, аддитивті немесе синергиялық факторлар);

5) жол бермеушілік (яғни алдын ала болжамдау, дамуын болдырмау мүмкіндігі немесе бастапқы сатыда айқындау мүмкіндігі);

6) мүмкін болатын даму механизмі;

7) дереккөз және дәлелдік деңгейі.

Даму жиілігі туралы мәліметтер қауіпсіздік жөніндегі мәліметтер көзін ескере және көрсете отырып келтіріледі. Даму жиілігі өздігінен келген хабарламалар мәліметтерінің негізінде бағаланбайды, өйткені ондай әдіс қажетті сенімділік деңгейіндегі жиілік параметріне баға беруге мүмкіндік жасамайды. Егер маңызды сәйкестендірілген қауіптерге қатысты нақты жиілік есептеп шығарылса, жүйелі зерттеулерді басшылыққа алу керек (мысалы, клиникалық зерттеулер/сынақтар немесе эпидемиологиялық зерттеулер), оларда дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілерінің нақты, және сәйкесінше сәйкестендірілген қауіп белгілері білінген емделушілердің саны белгілі болады.

Қорытынды сәйкесінше өлшем бірліктерін пайдаланып көрсетіледі: мысалы, пациенттер, пациент-күн немесе баламалы бірліктер саны (емдеу курстары, рецептілер және т.б.). Қандай жиілік көрсеткіші пайдаланылып отырғаны көрсетіледі (қорытынды қандай өлшем бірліктерімен көрсетілгені). Сонымен қатар сенімділік аралықтарын көрсету керек. "Белгіленген уақыт аралығындағы пациент саны" өлшем бірлігін пайдаланған кезде, қауіптілік функциясы алдағы уақыт бойына тұрақты болып қалуы әбден мүмкін деген болжамға негізделеді. Керісінше жағдайда оны төмендегідей санаттарға бөлу керек, солардың аясында тұрақтылығы туралы болжам жасалады. Бұл әсіресе, егер емдеу ұзақтығы қауіп факторы болып табылған жағдайда маңызды болуы мүмкін. Қажет болған жағдайда қауіптің көбірек кезеңін анықтау керек. Қауіп жиілігі тұтас алғандағы популяция үшін де және сәйкесінше популяциялық қосалқы топтар үшін де беріледі.

Маңызды сәйкестендірілген қауіптерге келсек, салыстырмалы топтағы осындайлардың даму жиілігі артқаны туралы ақпарат беріледі. Тірі қалу мүмкіндігіне баға беру әдістерін пайдаланып, жағымсыз құбылыстардың дамуына дейінгі уақыты бойынша мәліметтер топтастырылады. Жағымсыз реакциялар дамуының жинақталу ықтималдығы туралы мәліметтер беру үшін, жиынтық қауіптер функциясы пайдаланылуы мүмкін.

Әлеуетті қауіптерге қатысты көзделген популяциядағы базистік жиілігі/таралуы туралы мәліметтер беріледі.

Бірен-саран дәрілік препараттар кіретін ҚБЖ көпшілігі үшін, тікелей қолданылуына немесе құрамына қатысты қауіптер, әдетте қауіпсіздігі тұрғысындағы бөлек қиындық ретінде қарастырылады, мысалы, байқаусызда көктамыр ішіне енгізілуі бөлек дәрілік препарат үшін пероральді түріне де, теріастылық енгізу түріне де қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жеке мәселе болып табылады.

Сәйкестендірілген және ықтимал қауіптерге қатысты елеулі айырмашылықтары болуы мүмкін бірнеше дәрілік препаратқа ортақ таралған ҚБЖ келер болсақ, қандай қауіптің қай дәрілік препаратқа қатысты екендігін көрсету үшін, қауіптерді жіктеген дұрыс болып шығады. Төмендегі аталымдарды қарастыру ұсынылады:

1) әсер етуші затымен байланысты қауіптер. Бұл санатқа дәрілік препараттардың барлығының құрамдары, енгізу тәсілдері мен халықтың көзделген топтары үшін ортақ маңызды сәйкестендірілген немесе ықтимал қауіптер кіруі мүмкін. Ең алдымен, бұл санатқа дәрілік препараттардың көпшілігіне тән қауіптердің көпшілігі кіруі мүмкін.

2) белгілі бір құраммен немесе енгізу тәсілімен байланысты қауіптер. Мысалдарға екі дәрілік препаратпен жүргізілген ҚБЖ кіруі мүмкін, мысалы бұлшықет ішіне енгізуге арналған ұзақ әсер ететін түрі және пероральді енгізуге арналған түрі. Байқаусызда көктамыр ішіне енгізілуіне қатысты қосымша қиындықтардың пероральді енгізуге арналған дәрілік препараттарға қатысты емесі сөзсіз.

3) көзделген популяциямен байланысты қауіптер. Педиатриялық популяция физикалық, психикалық және жыныстық дамуға қатысты қосымша қауіптер пайда болуы мүмкін көзделген популяцияға айтарлықтай нақты мысал бола алады, бұл тек қана ересек пациенттерге арналған дәрілік препаратқа қатысты емес.

4) дәрілік препараттың рецептісіз босатылуға көшірілуіне байланысты қауіптер.

3. ҚБЖ CVII модулі, "Басқа дәрілік препараттармен және тағам өнімдерімен өзара әрекеттесулерін қоса, сәйкестендірілген және ықтимал өзара әрекеттесулері" бөлігі.

Сәйкестендірілген және ықтимал фармакокинетикалық және фармакодинамикалық өзара әрекеттесулері қолданылу көрсетілімдері бойынша мақұлданған емдеу сызбаларына да, көзделген популяцияда анағұрлым жиі пайдаланылатын дәрілік препараттарға қатысты да қарастырылады. Олардың әрқайсысы үшін қолда бар мәліметтер мен өзара әрекеттесуі мен ықтимал механизмін растайтын дәлелдеу базасын топтастыру керек. Денсаулық үшін қауіптілігі зор, түрлі көрсетілімдер бойынша және халықтың түрлі топтарында туындайтын қауіптерге баға беріледі. Клиникалық маңызды болып табылатын өзара әрекеттесулері ҚБЖ сәйкестендірілген және ықтимал қауіптері туралы бөліміне кірістірілген.

4. ҚБЖ CVII модулі, "Фармакологиялық класс әсерлері" бөлігі.

Бөлімде фармакологиялық класқа тән маңызды қауіптерге сипаттама және баға беріледі. Дәрілік препаратты аталған фармакологиялық топтың басқа дәрілік

препараттарына тән жиілікпен қолданған кездегі жағымсыз реакциялардың даму жиілігінің арақатынасына баға беріледі.

Егер туындауы фармакологиялық кластың басқа дәрілік препараттары үшін ортақ болып табылатын қауіп дәрілік препараттың қауіпсіздігіне қатысты қиындық болып есептелмесе, және, соған орай сәйкестендірілген және ықтимал қауіптер тізбесіне кірістірілмесе, қосалқы бөлімде мұны растайтын дәлелдер келтіріледі.

191. ҚБЖ CVIII модулі "Қауіпсіздік проблемалары туралы жинақталған ақпарат"

Бөлімде анықталатын қауіпсіздік проблемалары жөніндегі жинақталған ақпарат көрсетіледі.

Қауіпсіздік проблемалары болуы мүмкін:

1) маңызды сәйкестендірілген қауіп;

2) маңызды елеулі қауіп; немесе

3) маңызы жоқ ақпарат.

ҚБЖ бірнеше дәрілік препаратты қамтыған жағдайда, бұл бөлімде шағын топтарға қауіпсіздік проблемалары бойынша жинақталған ақпаратты бөлу мақсатқа лайықты болып табылады (ҚБЖ CVII модулінде деректердің берілуіне ұқсас), бұл ретте бөлудің төмендегі тәсілі пайдаланылуы мүмкін:

1) әсер етуші затпен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

2) белгіленген құрамы немесе енгізу тәсілімен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

3) мақсатты популяциямен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар;

4) препаратты рецептісіз босатуға көшумен байланысты қауіпсіздік жөніндегі проблемалар.

192. ҚБЖ III бөлім "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар"

Фармакологиялық қадағалау жоспарының мақсаты тіркеу куәлігі ұстаушысының бұдан әрі қауіпсіздік талаптарында көрсетілген қауіптерді қалайша айқындауды және/немесе сипаттауды жоспарлайтынын анықтау болып табылады. Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар төмендегі мақсатта құрылымдалған жоспарды білдіреді:

1) қауіпсіздік жөніндегі жаңа проблемаларды айқындау;

2) қауіпсіздік жөніндегі белгілі қауіп факторларын айқындауды қоса, алдағы сипаттамалары;

3) қауіпсіздік жөніндегі әлеуетті проблемалардың шын мәнінде болуын зерттеу;

4) жоқ болған маңызды ақпаратты алу әдістерін анықтау.

Фармакологиялық қадағалау жоспары ҚБЖ CVII "Қауіпсіздік жөніндегі спецификация" модулінде жинақталған қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға негізделеді.

Фармакологиялық қадағалау қызметі фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар мен фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша шаралар болып бөлінеді. Қауіпсіздігі жөніндегі әр мәселеге қатысты тіркеу куәлігінің иесі өз

тарапынан жоспарланған фармакологиялық қадағалау жөніндегі шараларды атап көрсетеді. Фармакологиялық қадағалау жоспарлары дәрілік препараттың қауіптеріне сәйкес әзірленеді. Егер фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар тіркеуден кейінгі тиісінше қауіпсіздік мониторингін қамтамасыз ету үшін негізді түрде жеткілікті деп бағаланса және қосымша әрекеттерді (мысалы, қауіпсіздігін зерттеулер) қажет етпесе, қауіпсіздігі жөніндегі мәселелермен ары қарай жұмыс жасауға бағытталған "дағдылы фармакологиялық қадағалауға" негізделеді.

193. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар" бөлігі

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі дағдылы шаралар тіркеу куәлігінің ұстаушысы Қазақстан Республикасының фармакологиялық қадағалау жөніндегі заңы талаптарының орындалуын қамтамасыз ету мақсатында жүйелі түрде жүргізіп отыратын шаралар кешені болып табылады. Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлында тіркеу куәлігінің иесі аталған мақсатқа қол жеткізу үшін іске асыруы тиіс жүйелер мен процестер туралы егжей-тегжейлі ақпарат бар, ол ақпарат ҚБЖ-ға көшіріп салынбайды.

Қазақстан Республикасының уәкілетті органы тіркеу куәлігінің ұстаушысына қолданыстағы емшараларын өзгертуге, жинақтауға, верификациялауға, баға беруге және өздігінен келіп түскен қысқаша хабар аясында алынған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат келтіруге қатысты ұсыным жасауы мүмкін. Бұл жағдайда аталған бөлімде тіркеу куәлігінің иесі фармакоқадағалау жөніндегі дағдылы қызметке уәкілетті органның ұсынымдарына сәйкес енгізілген өзгертулер туралы түсіндірме келтіреді.

Жағымсыз реакцияларды кейіннен қадағалап отыру жөніндегі арнайы сауалнамалар

Егер тіркеу куәлігінің ұстаушысынан ерекше қызығушылық тудырып отырған жағымсыз реакциялар туралы құрылымдалған ақпарат алу үшін, арнайы сауалнама құрастыру талап етілсе немесе ол өзі жоспарлап отырса, ҚБЖ 6 қосымшасында аталған сауалнамалардың көшірмелері беріледі. Арнайы сауалнамаларды қысқаша хабарланатын, күдік туғызып отырған жағымсыз реакцияларды кейінгі қадағалау шарасы ретінде пайдалану фармакологиялық қадағалаудың дағдылы шараларына жатқызылады.

194. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар" бөлігі.

Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары фармакологиялық қадағалаудың дағдылы әдістерінің көмегімен қауіптерге тиісінше баға беру/зерттеу жөніндегі мақсатқа қол жеткізу мүмкін болмауы себепті, фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар қолданылуы қажет жағдайларға баға береді.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралардың мақсат(тар)ы, әдетте, бағытталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге байланысты бөлінеді. Фармакологиялық қадағалау жоспарының аясындағы зерттеулер, зерттеулердің

қауіптерді анықтауға және сипаттауға немесе қауіптерді төмендету жөніндегі шаралардың тиімділігін бағалауға бағытталғанына қарамастан, қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияда белгіленген мәселелермен байланысты болып келеді. Тіркеу куәлігінің иесі мұнда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді зерттеуге бағытталған барлық зерттеулерді/сынақтарды, сондай-ақ пайдалы ақпарат беруі мүмкін зерттеулер/ сынақтарды қосады, әйтсе де бұл кезде ҚБЖ аясында бағаланатын қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер зерттеулердің басымдылық қатарына кірмеуі мүмкін. Бұған тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеулер, фармакоэпидемиология саласындағы зерттеулер, фармакокинетикалық зерттеулер, клиникалық зерттеулер (сынақтар) немесе қосымша клиникаға дейінгі зерттеулер жатады. Аталған зерттеулерді (сынақтарды) жүргізу кезінде сәйкесінше нұсқаулықтар мен заңнамаларды басшылыққа алу керек.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар аясындағы зерттеулердің/ сынақтардың хаттамалары ҚБЖ-ға қосымшаға кірістіріледі.

Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар аясында орындалған зерттеулердің/сынақтардың нәтижелері бойынша жасалған түйіндеме, ҚБЖ-ға қосымшаға кірістіріледі. Жаңа мәліметтердің дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасына ықпалы мұқият бағаланады және қауіпсіздігі жөніндегі спецификация, фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспар мен қауіптерді төмендету жөніндегі жоспар сәйкесінше жолмен, қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтерді ескере отырып әзірленіп бітеді.

ТККЗ бойынша айрықша жағдайлар

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін зерттейтін зерттеулерді ерекше қауіптілік факторларымен бірге фармакологиялық қадағалау жоспарына кірістіру, сондай-ақ қауіптерді төмендету жоспарында егжей-тегжейлі сипаттау керек.

1) дәрілік препараттардың пайдаланылуын зерттеулер дәрілік препараттардың сәйкесінше аймақтарда пайдаланылуына мониторинг жүргізу үшін ұлттық уәкілетті органдардың талап етуі бойынша, көбінесе мемлекеттің халыққа дәрілік препараттарды сатып алуға кететін қаржысының орнын өтеп беруінің механизмдеріне баға берумен байланысты жүргізілуі мүмкін. Зерттеулердің бұл түрі тікелей дәрілік препараттардың қауіпсіздік аспектілерін зерттеуге арналмаған, бірақ қауіптерді төмендету жөніндегі шараларды тиімді болып табылатын-табылмайтындығы, сондай-ақ халықтың көзделген тобындағы демография туралы пайдалы ақпарат беруі мүмкін;

2) бірлескен зерттеулер. Егер қауіпсіздігі жөніндегі мәселе бір дәрілік препараттан басқасына қатысты болса (немесе бір әсер етуші затқа бірнеше тіркеу куәлігінің иесі келетін болса), ұлттық уәкілетті орган тіркеу куәліктерінің ұстаушыларына біріккен ТККЗ жүргізуді ұсынады. Бірлескен зерттеулерді жүргізу, емделушілер саны шектеулі (сирек аурулар) болған немесе жағымсыз реакциялар сирек байқалатын жағдайларда қажет. Уәкілетті орган мүдделі тіркеу куәлігі ұстаушыларының ТККЗ үшін бірыңғай

хаттама әзірлеуге және зерттеуді бірігіп жүргізуге келісімге келуіне ықпал етуде. Егер уәкілетті орган белгілеп берген едәуір уақыт аралығында мүдделі тіркеу куәліктерінің ұстаушылары ақыры бірыңғай хаттама жасауға келісімге келе алмаса, ұлттық уәкілетті орган ТККЗ жүргізу кезеңін белгілеп беруі немесе тіркеу куәлігінің ұстаушылары талап етілген мерзімде толтыратын жалпы негізгі хаттаманы немесе хаттаманың шешуші элементтерін белгілеп беруі мүмкін;

3) регистр проспективтік интервенциялық емес когорттық зерттеулердің бір түрі болып табылады. Регистрге салыстырмалы топтарды қосуды қарастыру ұсынылуда, осыған байланысты, әдетте, белгілі бір дәрілік препаратпен шектелетін регистрге қарағанда аурулар регистрі дұрысырақ болып есептеледі. Регистр хаттамасы тізілімге сәйкесінше дәрілік препараттар жазып берілген немесе аурулары бірдей емделушілер жөніндегі мәліметтердің енгізілуін қарастырады.

195. ҚБЖ III бөлім, "Фармакологиялық қадағалаудың қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға қатысты қосымша талаптары бойынша әрекеттер жоспарлары" бөлігі

Фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша іс-шаралар болғанда қауіпсіздік жөніндегі әрбір проблемаға қатысты әрекеттердің жоспары төмендегі құрылымға сәйкес ұсынылады:

1) қауіпсіздік жөніндегі проблема;

2) ұсынылатын әрекеттің мақсаты;

3) ұсынылатын әрекет;

4) бағалау мен есептіліктің негізгі кезеңдері.

Қауіпсіздік жөніндегі проблеманың әрбіреуіне қатысты ұсынылатын құрамдастардың бірі әрқашан "дағдылы фармакологиялық қадағалау" болып табылады. ҚБЖ 5 қосымшасындағы "Ұсынылатын әрекет(тер)" тармағында атап өтілген қосымша іс-шаралардан басқа кез келген зерттеуді жүргізу үшін хаттамалар (жоба немесе басқа құжат) ұсынылады.

196. ҚБЖ III бөлімі, "Фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша шаралар бойынша қорытынды кесте" бөлігі.

Аталған бөлімде фармакологиялық қадағалау жөніндегі барлық қосымша шаралардың қорытынды кестесі, оларды орындау жоспарланған күндерді қоса берілген

.

197. ҚБЖ IV бөлімі "Тіркеуден кейін тиімділігін зерттеулерді жоспарлау".

Тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеулерге қойылатын талаптар қосымша, мақұлданбаған көрсетілімдерді зерттеулерге емес, тек мақұлданған көрсетілімдерге ғана қатысты. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті алу үшін ерекше міндеттеме және/ немесе шарт болып табылатын қауіпсіздігін зерттеулер де ҚБЖ аталған бөліміне кірістіріледі.

198. ҚБЖ IV бөлімі, "Тиімділігі туралы мәлімет беру".

Ұсынылған тиімділігін зерттеулер үшін түсіндірме ретінде және ҚБЖ-ға қосу үшін негізге алатын мәліметтердің болуын қамтамасыз ету үшін,-тарауда дәрілік препараттың дәлелденген тиімділігі туралы жалпылама ақпарат, сондай-ақ бұл бағаның қандай клиникалық зерттеулерге/сынақтарға және ақырғы нүктелерге негізделгені жөнінде нұсқау беріледі. Тиімділігіне бағалау жүргізілетін ақырғы нүктелердің нақтылығына баға беріледі.

Бөлімде тіркеуден кейін ары қарай төмендегі аспектілер бойынша тиімділігіне зерттеулер жүргізу қажеттілігіне қысқаша баға беріледі:

1) тиімділігі туралы мәліметтердің көзделген популяциядағы барлық емделушілер үшін қолдануға жарамдылығы;

2) дәрілік препараттың күнделікті медициналық тәжірибедегі тиімділігіне әсер етуі мүмкін факторлар;

3) субпопуляциялардағы емдік әсерінің вариабельділігі.

Аталған бөлімде жоспарланған зерттеулердің/сынақтардың қорытынды кестесі мерзімдері мен орындалуының негізгі сатыларын көрсете отырып берілген. Аталған клиникалық зерттеулер/сынақтар үшін хаттамалар жобалары ҚБЖ 7 қосымшасына кірістіріледі.

199. ҚБЖ V бөлімі "Қауіптерді төмендету шаралары".

Қауіпсіздік спецификациясына сәйкес тіркеу куәлігінің ұстаушысы әрбір қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты қауіптерді төмендету жөніндегі қандай шаралардың қажет екендігіне баға береді. Қауіптерді төмендету жоспарына анықталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің әрқайсысымен байланысты қауіптерді төмендету мақсатында қолданылатын қауіптерді төмендету жөніндегі шаралар туралы егжей-тегжейлі ақпарат кіреді. Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің әрқайсысы бойынша қауіптерді төмендетудың болжалды шараларына қауіптерді төмендетуға бағытталған біреуден артық шаралар кіреді.

Қауіптерді төмендету жөніндегі шаралар қауіптерді төмендету жөніндегі дағдылы шаралардан және қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралардан тұрады. Қауіптерді төмендету жөніндегі барлық шаралардың нақты айқындалған мақсаты болады.

200. ҚБЖ V бөлім, "Қауіптерді төмендетудың дағдылы шаралары" бөлімі.

Қауіптерді төмендетудың дағдылы шаралары әрбір дәрілік препаратқа қатысты жүргізілетін іс-шараларды (әрекеттерді) қамтиды. Дағдылы шаралары мыналарда қолданылады:

1) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық;

2) таңбалау;

3) қосымша парақ/пациенттерге арналған ақпарат;

4) қаптама өлшемі(дері);

5) дәрілік препараттардың реттеушілік статусы.

Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық қауіпті төмендетудың маңызды құралы дегенді білдіреді, өйткені медициналық және фармацевтикалық персонал, сондай-ақ пациенттерді дәрілік препарат туралы ақпараттандырудың бақыланатын және стандартталатын форматын береді.

Қаптамасының өлшемі. Жазып берілген дәрілік препарат бірліктерінің шектелуі қауіптерді төмендетуға бағытталған тағы бір дағдылы шара болып табылады. Жазып берілген дәрілік препараттың саны/мөлшері шектелген жағдайда, пациент кезінде белгілі бір қысқа уақыт аралығында емдеуші дәрігеріне баруға мәжбүр болады, бұл оның жай-күйін бақылау процесін оңтайландырады және оның сәйкесінше қадағалаусыз жүру уақытын қысқартады. Дозаланған бірліктердің аздаған мөлшеріне арналған қаптамалардың шығарылуы да (ерекше жағдайларда – бір дозаланған бірлікке) егер негізгі қауіптердің бірі артық дозалану болып саналған жағдайда пайдалы болуы мүмкін.

Реттеушілік статус. Дәрілік препарат қолжетімді болатын жағдайларды бақылауға алу оны пайдаланумен немесе дұрыс қолданбаумен байланысты қауіптерді төмендетуға көмектесуі мүмкін. Бұған препаратты тағайындалуы мүмкін жағдайларды немесе пациенттің дәрілік препаратты ала алатын жағдайларын реттестіру арқылы қол жеткізуге болады.

Тіркеу куәлігі берілген кезде, дәрілік препараттың жеткізілімінің немесе пайдаланылуының шектеулері туралы, дәрілік препараттың пациенттерүшін қолжетімді болы мүмкін кез-келген жағдайларды қоса егжей-тегжейлі ақпарат кірістіріледі. Әдетте бұл дәрілік препараттың "реттеушілік статусы" деп аталады. Бұл статусқа дәрілік препаратты рецепт арқылы немесе дәрігердің рецептісінсіз сатуға болатын-болмайтындығы туралы ақпарат кіреді. Сонымен қатар оның таратылу орындары да шектелуі мүмкін (мысалы, стационарлық мекемеде ғана қолданумен шектелуі). Тек рецепт арқылы ғана сатып алуға болатын дәрілік препараттарға қатысты қосымша шарттар енгізіледі, атап айтқанда оларды тек арнайы рецепт арқылы ғана сатып алынатын дәрілік препараттар қатарына жатқызуға болады.

Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің көпшілігі қауіптерді төмендету жөніндегі дағдылы шараларды жүзеге асыру кезінде сәйкесінше қарастырылуы мүмкін. Дегенмен , кейбір қауіптерге қатысты қауіпсіздігін төмендету жөніндегі дағдылы шаралар жеткіліксіз болуы мүмкін, сондықтан қауіптерді төмендетуға бағытталған қосымша шаралар қажет болуы мүмкін.

201. ҚБЖ V бөлімі, "Қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары"-тарауы

Қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралар қауіптерді төмендету жөніндегі дағдылы шараларға жатпайтын шаралар болып табылады. Қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралар, дағдылы шаралар дәрілік препараттың қауіпсіз және тиімді пайдаланылуын қамтамасыз ету үшін жеткіліксіз болып табылған кезде ұсынылады. Қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша әдістердің бірқатары

медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтан және қосымша беттен тыс ақпараттандыру тәсілдеріне негізделген.

Қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралар бойынша егжей-тегжейлі сипаттама және олардың орындалу қажеттілігіне негіздеме беріледі. Бұл-тарауға тек қауіпсіз тиімді пайдаланумен байланысты шаралар кіреді, олар да ғылыми тұрғыдан негізді, сәйкесінше біліктілігі бар мамандар әзірлеген және солар орындайды.

Қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралар, олар Қазақстан Республикасының уәкілетті органымен келісілгеннен кейін тіркеу куәлігін алуға арналған шарттар болып саналады. Сәйкесінше жағдайларда қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралар туралы толық ақпарат (соның ішінде оқу материалдарының жұмыс нұсқасы) ҚБЖ 9 қосымшасында келтіріледі.

Оқыту материалдары жарнамалық сипатта болмайды. Қазақстан Республикасының Уәкілетті органы қауіптерді төмендету жоспары аясында әзірленетін оқыту материалдарының келісім алуына және бекітілуіне жауап береді.

Әсер етуші заты бірдей болып келетін дәрілік препараттар үшін түрі мен мазмұны жағынан барынша жақын оқыту материалдарын және емделушілерге арналған материалдар әзірлеу ұсынылады.

202. Қауіптерді төмендету жоспарының форматы.

Бұл бөлімде қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда белгіленген қауіпсіздіктің әрбір проблемасы қарастырылады.

Қауіпсіздіктің әрбір проблемасы бойынша төмендегі ақпарат беріледі:

1) қауіпсіздік жөніндегі проблеманың сипаттамасы;

2) ұсынылған әрекет(тер)дің мақсаты;

3) қауіптерді төмендетудың дағдылы шаралары;

4) қауіптерді (егер бар болса), төмендету бойынша қосымша іс-шаралар, әрбір қосымша іс-шаралар жөніндегі міндеттер және қажеттілігіне негіздеме;

5) қойылған мақсаттарға қол жеткізу тұрғысынан қауіптерді төмендету бойынша іс-шаралар тиімділігін бағалаудың тәсілі;

6) қауіптерді төмендетудың мақсаты, яғни қабылданған шаралар нәтижелігін бағалаудың өлшемшарттары қандай екендігі;

7) бағалау мен есептіліктің негізгі кезеңдері.

Қауіптерді төмендетудың дағдылы шараларына келетін болсақ, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта ұсынылатын мәтін қауіпсіздік жөніндегі проблемаларға байланысты ұсынылған қауіптерді төмендету жөніндегі басқа да дағдылы іс-шаралардың егжей-тегжейлі сипаттамасымен бірге беріледі.

203. Қауіптерді төмендету жоспарын жаңарту

ҚБЖ жаңартқанда қауіптерді төмендету жөніндегі орындалатын дағдылы және/ немесе қосымша шараларға берілетін бағаларды қосу керек. Қауіптерді төмендету жөніндегі шараларға ресми баға беру нәтижелері осы-тарауға кірістіріледі. Беріліп

отырған сыни баға-пікірлердің аясында тіркеу куәлігінің ұстаушысы қауіпті төмендетуға қойылған мақсаттарға қол жеткізуге ықпал ететін немесе қауіптерді төмендету жөніндегі шаралардың тиімділік деңгейінің төмендеуіне алып келетін факторларды анықтайды және баға береді. Қауіпсіздігі жөніндегі әрбір мәселе бойынша қауіптерді төмендету жөнінде орындалатын шараларға қосымша және/немесе өзгерту енгізу қажет болуы мүмкіндігіне қатысты комментарий беріледі.

204. ҚБЖ V бөлімі, "Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігіне баға беру"-тарауы.

Қауіптерді төмендету жөніндегі шаралар, жағымсыз реакциялардың дамуын болдырмауға, жағымсыз реакциялардың даму жиілігін немесе ауырлық дәрежесін төмендетуға, дәрілік препаратқа жағымсыз реакция дамыған кезде, жағымсыз салдарлардың емделушіге әсер етуінің жағымсыз салдарларын төмендетуға бағытталған әрекеттер болып табылады. Осы мақсаттарды іске асыру кезінде қауіптерді төмендету жөніндегі әрекеттердің тиімділігіне баға беруді жағымсыз реакциялармен байланысты жағымсыз салдарлардың азайғанына және сәйкесінше, дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасының оңтайландырылғанына көз жеткізу үшін, дәрілік препараттың шығарылғаннан кейінгі кезеңінің барлық циклы бойына жүргізу керек.

Қауіптерді төмендету жөніндегі нақты бір стратегияның тиімсіздігі анықталған жағдайда, баламалы шаралар әзірленеді және енгізіледі. Белгілі бір жағдайларда бағалаудың нәтижесінде, қауіптерді төмендету жөніндегі шаралар пайдасы қаупінен асатын жағдайларда дәрілік препараттың қолданылуын қамтамасыз ету үшін, қауіптерді талап етілген дәрежеде бақылай алмайды деген қорытынды шығаруға болады, бұл дәрілік препаратты нарықтан қайтарып алу немесе оның қолданылуын емделушілердің тек пайдасы қауіптерінен асып түсетін тобына қатысты қолданылуымен шектеу қажеттігін білдіреді.

205. ҚБЖ VI бөлім "Қауіптерді төмендету жоспарының түйіні".

Қоғамға арналған әрбір дәрілік препарат үшін ҚБЖ түйінінің қолжетімділігі қамтамасыз етіледі. Түйінге қауіптерді төмендету жөніндегі іс-шараларды ерекше бөлінген ҚБЖ шешуші элементтерін қамтиды. Қарастырылып отырған дәрілік препараттың қауіпсіздігі спецификациясына келетін болсақ, онда сәйкестендірілген және әлеуетті қауіптер, сондай-ақ жоқ болған ақпарат туралы маңызды ақпарат қамтылады.

ҚБЖ осы бөлімінде ҚБЖ CI, CVII модульдеріне және ҚБЖ IV және V бөлімдеріне негізделген төмендегі талдап жинақталған ақпараттар болады:

1) ауру эпидемиологиясына шолу;

2) пайдасы/тиімділігін бағалау жөніндегі талдап жинақталған деректер;

3) қауіпсіздік жөніндегі проблемалар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

4) қауіпсіздік жөніндегі проблемалар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

5) кестелер:

қауіпсіздік жөніндегі проблемалардың әрқайсысына қатысты қауіптерді төмендету жөніндегі іс-шаралар бойынша талдап жинақталған ақпарат;

тіркеуден кейінгі даму жоспары (қауіпсіздік және тиімділікке қатысты), онда тіркеу куәлігін алу талаптары болып табылатын барлық іс-шаралар бойынша егжей-тегжейлі сипаттама және түсіндірме қамтылады.

206. ҚБЖ VI бөлімі, "Ауру эпидемиологиясына шолу және күтілетін пайдасының түйіндемесі"-тарауы.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препаратты тағайындауға көрсетілім болып табылған аурудың (жағдайдың) эпидемиологиясы жөніндегі мәліметтерді топтастырады, ол туралы ҚБЖ CI модулінде егжей-тегжейлі сипатталған. Сонымен қатар ақпарат көзделген популяцияға дейін фактілерді жайып салу әдісімен және сәйкесінше мамандандырылмаған тілмен жеткізіледі. Егер дәрілік препарат диагностикалық құрал ретінде қолданылса, анестезия кезінде пайдаланылса немесе соған ұқсас нақты аурумен /жағдаймен байланысты емес басқа да көрсетілімдері болса, бұл шолу-тарауын пайдаланбауға болады.

207. ҚБЖ VI бөлімі, "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша жалпылама ақпарат (қарапайым тілмен)"-тарауы.

Аталған-тарауда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді көпшілікке ортақ, түсінікті тілмен қысқаша сипаттау керек.-тарауға сонымен қатар қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге негіз болған жағдайлардың жиілігі мен ауырлық дәрежесінің сипаттамасы кіреді. Маңыздылығы зор қауіптерге келсек, аталған қауіптердің, сондай-ақ оларға баға беруде болуы мүмкін белгісіздіктердің (мысалы, осы кластың қосылыстарына тән, бірақ аталған дәрілік препаратты тағайындаған кездегі клиникалық зерттеулерден анықталмаған) туындау себептері түсіндіріледі. Жоқ болып отырған маңызды ақпаратқа қатысты, оның көзделген популяцияға қандай әсер беруі мүмкін екендігі және ұсынымдарға қалай әсер ететіні (мысалы, қарсы көрсетілімдердің, сақтандырулардың болуы) көрсетіледі.

208. ҚБЖ VI бөлімі, "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қауіптерді төмендету шараларының қорытынды кестесі"-тарауы.

Бұл-тарауда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер атап өтіледі және қауіпсіздігі жөніндегі әрбір мәселе үшін ұсынылған қауіптерді төмендету жөніндегі шаралардың түйіндемесі келтіріледі. Қауіптерді төмендету жоспары біреуден көп болса (ҚБЖ V бөлімі), олардың әрқайсысы үшін бөлек кесте ұсынылады.

209. ҚБЖ VI бөлімі, "Жоспарланып отырған, фармакологиялық қадағалаудың тиімділігі мен дамуына баға беру жөніндегі тіркеуден кейінгі қызметтер"-тарауы.

Бұл-тараудағы кестеде тиімділігін және қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді ары қарай зерттеулерге қатысты жоспарланған шаралардың тізімі беріледі. Жоспарланған тіркеуден кейінгі шолу жасаудың мақсаты дәрілік препараттың тиімділігі мен

фармакоқадағалауды бағалауға қатысты дамыту, сондай-ақ әр зерттеумен немесе шарамен байланысты негізгі сатыларын қарастыру болып табылады. Бұл кесте 196 және198 бөлімдерін біріктіреді. Кестенің әр жолында зерттеулердің жүргізілу себептері , зерттеулердің атауы мен қысқаша сипаттамасы, мерзімдері мен негізгі орындалу сатылары көрсетіледі.

210. ҚБЖ VI бөлімі, "ҚБЖ енгізілген өзгертулердің түйіндемесі"-тарауы.

Тарауда ҚБЖ-ға хронологиялық тәртіппен енгізілген барлық елеулі өзгертулердің тізбесін көрсете отырып, кесте түрінде ақпарат келтіріледі. Ақпаратқа, мысалы, қауіпсіздігі жөніндегі жаңа мәселелердің немесе бұрын белгіленген шектеулердің жоспарға енгізілген күні, қауіпсіздігіне жүргізілген жаңа зерттеулердің қосылған немесе аяқталған күндері, қауіптерді төмендету жөніндегі жоспарға енгізілген өзгертулердің қысқаша түйіндемесі, сондай-ақ аталған өзгертулердің келісілген күні кіреді.

211. ҚБЖ VII бөлім "Қауіптерді басқару жоспарына қосымша".

ҚБЖ мынадай қосымшаларды қамтиды:

ҚБЖ 1-қосымша:	Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық пен қосымша парақтың ағымдағы нұсқасы (немесе ұсынылатын, егер дәрілік препарат тіркелмеген болса)
ҚБЖ 2-қосымша:	Клиникалық зерттеулер/сынақтардың орындалатын және аяқталған бағдарламаларына қысқаша шолу
ҚБЖ 3-қосымша:	Фармакоэпидемиологиялық зерттеулердің орындалатын және аяқталған бағдарламаларына қысқаша шолу
ҚБЖ 4-қосымша:	ҚБЖ III бөлігі бойынша ұсынылатын және жүргізілетін зерттеулер хаттамалары
ҚБЖ 5-қосымша:	Жағымсыз реакцияларды кейіннен бақылаудың арнайы түрлері
ҚБЖ 6-қосымша:	ҚБЖ IV бөлігі бойынша ұсынылатын және жүргізілетін зерттеулер хаттамалары
ҚБЖ 7-қосымша:	Зерттеулер/сынақтар туралы жаңа қолжетімді есептер
ҚБЖ 8-қосымша:	Қауіптерді төмендету жөніндегі ұсынылған қосымша іс-шаралар туралы толық ақпарат (қолданылатын)
ҚБЖ 9-қосымша:	Басқа да қосымша деректер (сілтемелік материалд қоса)

32-тарау ҚБЖ мен ҚБ арасындағы өзара байланыс

212. Қауіптерді басқару жоспары мен қауіпсіздігі жөнінде жүйелі түрде есеп беру арасындағы өзара байланыстылық. Фармакологиялық қадағалаудың тіркеуден кейінгі негізгі құжаттары ҚБЖ және қауіпсіздігі жөніндегі жүйелі есеп беру (ҚЖЕ) болып табылады. ҚЖЕ негізгі мақсаты қаупі мен пайдасына тіркеу алды және тіркеуден

кейінгі интеграцияланған баға беру болып табылады, ал ҚБЖ мақсаты қаупі мен пайдасының балансын тіркеу алды және тіркеуден кейінгі басқару және жоспарлау болып табылады, осылайша аталған құжаттар өзара бір-бірін толықтырушы болып табылады. ҚЖЕ қауіпсіздіктің жалпы профилін дәрілік препараттың қаупі мен пайдасына белгілі бір уақыт аралығында интеграцияланған баға беру профилінің бір бөлігі ретінде қарастырады, сондықтан онда дәрілік препараттың қаупі мен пайдасының жалпы профилі қарастырылады (болуы мүмкін жағымсыз реакциялардың айтарлықтай кең ауқымында). Қауіптердің тек азғантай бөлігі ғана маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды ықтимал қауіптерге жіктеледі және ҚБЖ аясындағы қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер ретінде қарастырылады деп күтілуде.

Егер ҚЖЕ пен ҚБЖ бір мезгілде берілсе, ҚБЖ қауіпсіздігі мен тиімділігінің профилі бойынша ҚЖЕ-де жасалған қорытындыны көрсетеді. Мысалы, егер ҚЖЕ-да жаңа дабылдың анықталғаны және оның маңызды сәйкестендірілген немесе маңызды ықтимал қауіптердің қатарына жатқызылғаны туралы қорытынды жасалса, ол қауіп ҚБЖ жаңартылған нұсқасына ҚЖЕ-мен бір мезгілде берілетін қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің қатарына кіреді. Фармакологиялық қадағалау жоспары мен қауіптерді төмендету жоспары бұл жағдайда сәйкесінше жолмен тіркеу куәлігі ұстаушысының аталған қауіпсіздік және қатарлас қауіптерді төмендету шаралары жөніндегі мәселені ары қарай зерттеуге қатысты ұсыныстарын көрсете отырып жаңартылады.

213. Қауіптерді басқару жоспарын бағалау принциптері.

Дәрілік препарат үшін қауіптерді басқару жоспарын дайындау немесе қайта қарау кезінде қарастырылатын негізгі мәселелер:

214. Қауіпсіздігі жөніндегі спецификация:

1) қауіпсіздік спецификациясына барлық тиісті бөлімдерінің қосылған-қосылмағандығы;

2) қауіпсіздік спецификациясын құрастыру кезінде барлық сәйкесінше мәліметтердің қарастырылған-қарастырылмағандығы, яғни тіркеу құжаттарының басқа-тарауларында маңызды (шешілмеген), қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияда қарастырылмаған мәселелердің бар-жоқтығы;

3) егер көзделген популяцияның бір бөлігі зерттелмесе, ықтмал қауіптермен және жоқ ақпараттармен байланысты сәйкесінше қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің кірістірілген-кірістірілмегендігі;

4) қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер базасында қандай шектеулердің бар екендігі, және оның дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін бағалауға қатысты қандай сенімділік дәрежесін қамтамасыз ететіндігі;

5) қауіпсіздік жөніндегі спецификацияға спецификалық қауіптерге берілген, мысалы, мақұлданбаған көрсетілімдер бойынша қолданылуы, дұрыс қолданылмау қаупі және тәуелділіктің даму қаупі, медициналық қате кету қаупі, жұқпалы агенттердің берілу қаупі сияқты бағалардың кірістірілген-кірістірілмегендігі;

6) қауіпсіздік жөніндегі спецификация дәрілік препараттарға қатысты мәселелердің нақты көрінісін бере алатындығы (яғни, маңызды анықталған қауіптер, маңызды ықтимал қауіптер және жоқ болып отырған маңызды ақпараттар);

7) генериктік дәрілік препараттың қауіпсіздік жөніндегі спецификациясында референттік дәрілік препарат үшін белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі барлық жағдайлардың бар-жоқтығы;

8) дәрілік препараттың терапевтік арсеналдағы көрсетілген орны болжалды тағайындалуына және қазіргі заманғы медициналық тәжірибеге сәйкес келетін-келмейтіндігі.

215. Фармакологиялық қадағалау жоспары:

1) қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі мәселелердің барлығының жоспары енгізілген-енгізілмегендігі;

2) фармакологиялық қадағалау жөніндегі нақты шаралардың жеткілікті-жеткілікті еместігі (фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасында келтірілгендей) немесе фармакологиялық қадағалау бойынша қосымша шараларды қолдану қажеттілігінің бары;

3) фармакологиялық қадағалау жөніндегі жоспарда фармакологиялық қадағалау қызметіне нақты анықтама және сипаттама берілген-берілмегендігі, бұл ақпараттың қауіптерді сәйкестендіру немесе сипаттау немесе жоқ ақпаратты бере алу үшін жеткілікті болып табылатын-табылмайтындығы;

4) дәрілік препаратты қолдану кезінде кеткен медициналық қателер үшін ҚБЖ-ға мониторингіне арналған сәйкесінше және талапқа сай ұсыныстардың кірістірілген-кірістірілмегендігі;

5) ұсынылған қосымша зерттеулердің/сынақтардың қажетті және/немесе пайдалы болып табылатын-табылмайтындығы;

6) зерттеулер хаттамаларының ұсынылған жобаларына сәйкес фармакоқадағалау жоспарындағы ұсынылған зерттеулердің ғылыми мәселелерді зерттеу үшін талапқа сай және орындалатын болып табылатын-табылмайтындығы;

7) нәтижелерді беру және фармакологиялық қадағалау жоспарын жаңарту үшін ұсынылған шараларға қатысты сәйкесінше негізгі мерзімдері мен сатыларының анықталған-анықталмағандығы.

216. Тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін зерттеу жоспарлары:

1) дәрілік препараттың тиімділігінің сипаттамасы мен зерттеулер және олар негізделген ақырғы нүктелер туралы ақпараттың тіркеу құжатының мазмұнына сәйкес келетін-келмейтіндігі;

2) ұсынылған зерттеулердің қайсы біреуі жарнамалық сипатқа ие еместігі (яғни, бірінші кезектегі және дәрілік препаратқа сұранысты арттыруға арналған мақсат ретінде алдына нақты ғылыми мәселені қоятын зерттеулер);

3) мәліметтердің қаншалықты сенімді екендігі және тіркеу куәлігін алудың негізгі шарты ретінде тиімділігіне ары қарай зерттеу жүргізуге сұрату жіберу қажеттілігінің бар-жоқтығы.

217. Қауіптерді төмендету жөніндегі шаралар:

1) дәрілік препарат туралы ақпарат барлық маңызды анықталған қауіптер мен жоқ болып отырған маңызды ақпаратты тиісінше көрсете ала ма;

2) дәрілік препарат туралы ақпаратқа дәрілік препараттың қауіпсіз және тиімді қолданылуына қатысты өзектілігі жеткілікті ықтимал қауіптердің кірістірілген-кірістірілмегендігі;

3) қауіптер мен оларды анықтаудың ұсынылған үлгісі медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтағы ақпараттар мен ұсынымдарға сәйкес келетін-келмейтіндігі;

4) дәрілік препаратты қолдану кезіндегі медициналық қателердің қауіптерін төмендету жолдарын қарастырған-қарастырмағандығы;

5) бұл ақпараттың дәрілік препарат туралы сәйкесінше ақпараттарға қосылған-қосылмағандығы, шаралар (қажет болған жағдайда, құрылғының құрылымын әзірлеуді қоса) және қаптамасының дизайны;

6) қауіптерді төмендету жөніндегі шаралардың қауіптерге сай және жеткілікті болған-болмағандығы;

7) қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралардың ұсынылған-ұсынылмағандығы және олардың қауіптерге сай бағаланған және талапқа сай негізделген болуының мүмкіндігі;

8) қауіптерді төмендету жөніндегі шаралардың тиімділігін өлшеу және бағалау үшін ұсынылған әдістемелердің егжей-тегжейлі сипаттамасының қосылған-қосылмағандығы және олардың мақсатқа сай болып табылатын-табылмайтындығы;

9) қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шаралардың тиімділігін бағалау өлшемшарттарының әуел бастан анықталған-анықталмағандығы.

218. Жаңартылуына баға беру кезінде:

1) жаңа мәліметтердің қауіпсіздігі жөніндегі спецификацияға қосылған-қосылмағандығы;

2) фармакологиялық қадағалау жоспарына сәйкесінше өзгертулердің енгізілген-енгізілмегендігі (егер қажет болса, жаңа мәліметтерді ескере отырып);

3) қауіптерді төмендету жөніндегі енгізілген шаралардың қаншалықты тиімді болғандығы;

4) қажет болған жағдайларда қауіптерді төмендету жөніндегі шараларға өзгерту енгізудің ұсынылған-ұсынылмағандығы;

5) жаңа мәліметтердің пайда/қауіп арақатынасына ресми баға беру қажет екендігін көрсететін-көрсетпейтіндігі (егер бұл әлі ҚЖЕ-де жасалмаған болса).

219. Сапа жүйелері және құжаттамаларды басқару№

ҚБЖ жазып шығу процесіне сарапшылар көптеп тартылуы мүмкін екендігіне қарамастан, оның сапасына, дәлдігі мен ғылыми толыққандылығына ақырғы жауапкершілік Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаларға жүктеледі. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жаңа ақпарат қолжетімді болған, және сапасын қамтамасыз ету қағидаларын қолданатын кезде, осы нұсқаулықтың 2-тарауы "Сапа жүйесіне қойылатын талаптарда" келтірілген ҚБЖ жаңартылуына жауап береді. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы ҚБЖ уәкілетті ұйымға берілген күндері мен ҚБЖ әр нұсқасына енгізілген барлық елеулі өзгертулерді көрсете отырып беру рәсімдерін бақылау мен құжатталуын қамтамасыз етеді. Аталған жазбаларды, ҚБЖ мен ҚБЖ аясындағы ақпаратқа қатысы бар кез келген құжаттарды фармакологиялық қадағалау жөніндегі білікті инспекторлар тексеруі мүмкін.

33-тарау ҚБЖ ұсынуға қойылатын талаптар

1-параграф. ҚБЖ берілетін жағдайлар

220. ҚБЖ ұсыну немесе, сәйкесінше жағдайларда, оның жаңарту, дәрілік препараттың шығарылған сәтінен бастап бүкіл циклы бойына кез-келген уақытта қажет болуы мүмкін.

221. Дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш алғаш рет берілген кезде, ҚБЖ төмендегі жағдайларда ұсынылады:

1) құрамында бұрын Қазақстан Республикасында тіркелмеген әсер етуші заттардың біріктірілімі бар дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге беру кезінде;

2) құрамында бұрын Қазақстан Республикасында тіркелген әсер етуші заттардың біріктірілімі бар дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге беру кезінде.

3) шығу тегі биологиялық дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде;

Уәкілетті ұйым дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеуге өтініш беру кезінде және басқа да жағдайларда, дәрілік препараттың қолданылуын қамтамасыз ету пайдасы қаупінен асып түсетін кезде фармакоқадағалау бойынша қосымша шараларды немесе қауіптерді төмендету жөніндегі шараларды енгізуді талап ететін ҚБЖ ұсынуды қажет етуі мүмкін.

222. Уәкілетті ұйым мына жағдайларда ҚБЖ берілуін сұрастырады:

1) бұрыннан бар мемлекеттік тіркеу туралы куәлікке, қолданылу саласына, өндірістік процестерінің аспектілеріне елеулі өзгертулер енгізуде:

жаңа дәрілік түр;

жаңа енгізу тәсілі;

биотехнологиялық дәрілік препараттарды өндірудің жаңа тәсілі;

педиатриялық көрсетілімдерді енгізу;

көрсетілімдеріндегі басқа елеулі өзгерістер;

2) ұлттық уәкілетті органның талап етуі бойынша, егер пайдасы мен қаупінің арақатынасына әсер ететін қауіпсіздігі жөніндегі мәселе бар болса;

3) мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті ұзартқан кезде, егер дәрілік препаратқа қатысты қауіптерді басқару жоспары бұрыннан бар болса.

2-параграф. Ерекше жағдайлардағы талаптар

223. Әдетте, ҚБЖ барлық бөлімдері келтіріледі. Дегенмен, төменде сипатталған кей жағдайларда, егер тек уәкілетті орган басқа талаптар қоймаса, пропорционалдық концепциясына сәйкес кейбір бөлімдері немесе модульдері ыдыратылуы мүмкін. Дегенмен, қауіпсіздігі жөніндегі, осы-тараудағы референттік дәрілік препаратқа қатысты анықталған, ҚБЖ жалпы ұсынымдарынан тыс кез-келген мәселелер, енді өзекті болып табылмайтын жағдайларды қоспағанда, ҚБЖ CVIII модуліне кірістіріледі.

Генериктік дәрілік препараттар түпнұсқалық дәрілік препараттар бойынша қауіптерді басқару жоспары енгізілген тіркеуге алғаш рет берілген жағдайда, қауіпсіздігі жөніндегі спецификациясының CII-CV-тараулары төмен түсірілуі мүмкін. ҚБЖ CVI-тарауы, егер тек генериктік дәрілік препарат өзінің қасиеттері жағынан, бұл қауіпсіздік профиліне әсер етуі мүмкін болатындай айтарлықтай өзгешеленбесе, немесе егер ұлттық уәкілетті орган басқаша талап етпесе, түпнұсқалық дәрілік препарат үшін белгіленген қауіпсіздігі жөніндегі мәселелері туралы ақпарат беруге негізделеді. Егер түпнұсқалық дәрілік препаратқа қатысты фармакологиялық қадағалау немесе тиімділігіне зерттеу жүргізу бойынша ешқандай қосымша шаралар енгізілмеген жағдайда, тіреу куәлігін алудың шарты ретінде, ҚБЖ VI бөлімінде жоспарланып отырған тіркеуден кейінгі дамытудың ҚБЖ III және IV бөлімдері берілмеуі мүмкін.

ҚБЖ жаңартылымын беру кезінде, ҚБЖ CV модулі кірістіріледі.

Қазақстан Республикасы аумағында 10 жыл бойы тіркеліп келген дәрілік препаратқа медицинада қолданылуы жөніндегі жаңа көрсетілім қосуға өтініш беру кезінде, бұрыннан мақұлданған көрсетілімдеріне байланысты клиникалық зерттеулердің (сынақтардың) мәліметтері ҚБЖ CIII модулінен алынып тасталуы мүмкін, ал ҚБЖ CIV модуліне, егер тек уәкілетті орган басқаша талаптар қоймаса, тек популяцияның көзделген топтарына қатысты жаңа көрсетілім бойынша жаңа ақпарат кіргізіледі. Дегенмен, ҚБЖ CIV модулінің қарастыру нысанасы болып табылатын халықтың ерекше топтарында бұрын тіркелген дәрілік препараттарды пайдалану тәжірибесі туралы деректер қосылуы мүмкін.

Бастапқы мемлекеттік тіркеуге өтініш берген кезде ҚБЖ бөлімдері бойынша деректер ұсынуға қойылатын талаптар 1 кестеде көрсетілген.

1 кесте. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алуға өтініш берген кезде ҚБЖ бөлімдері бойынша деректер ұсынуға қойылатын талаптар

		I I бөлім	I I бөлім	I I бөлім	I I бөлім	I I бөлім		I I бөлім	I I бөлім	I I бөлім					

Беріл етін түрі	I бөлім	. CI-та рау	. CII-т арау	. CIII-т арау	. CIV-тарау	. CV-т арау	I I бөлім . CVI	. CVIa тару	. CVII-тарау	. CVIII - тарау	III бөлім	I V бөлім	V блім	V I бөлім	VII бөлім
Жаңа белсе нді зат	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоа на-ло г	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гене рик-т і к дәріл і к препа рат	+						+	+	+	+	*	*	+	*	+
Белгі лен-г е н бірік тірі-л імдр	+		‡	‡	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ұқса с белсе нді зат	+	+	*	*		+	+	+	+	+					

‡ Белгілі бір жағдайларда түсірілуі мүмкін

* Модификацияланған талаптар

3) Қазақстан Республикасы аумағында 10 жыл бойы айналымда жүрген дәрілік препараттарға арналған қауіптерді басқарудың бастапқы жоспары

Егер уәкілетті ұйым өзге де талаптарды белгілемесе, онда Қазақстан Республикасы нарығында өткізілетін бастапқы ҚБЖ ұсынатын тіркеу куәлігінің ұстаушылары келесі талаптар сақталғанда CII және CV модульдерін босатады:

1) дәрілік препарат нарыққа ҚБЖ қойылатын талаптар белгіленгеннен 10 жыл бұрын немесе одан ерте шығарылған;

2) ҚБЖ қойылатын талаптар қолда бар тіркеу куәлігіне, қолдану саласына, өндірістік процесс аспектілеріне елеулі өзгерістер енгізуге өтініш берумен байланысты емес.

Егер 2 талап қолданылмаса, осы өзгерістерге байланысты клиникалық зерттеулер/ сынақтардың деректері ҚБЖ CIII модулінде ұсынылады, ал ҚБЖ dV модулі алып тасталуы мүмкін.

Қолда бар тіркеуден кейінгі деректер мен олардың емделушілер мақсатты топтарында іске асатындығын талқылау ҚБЖ CV бөлігіне толық таратып жазылады.

3-параграф. Қауіптерді басқару жоспарын жаңарту

224. Егер ҚБЖ бұрын тіркеу куәлігінің ұстаушысы әсер етуші заты үшін тіркеу рәсімі кезінде берген болса, басқалай талаптар туралы келісілген жағдайлардан басқасында, кейінгі кез-келген ұсынымдарының жаңартылған түрі болады. ҚБЖ әр берілуінің нақты нұсқасының нөмірі мен күні болады. Бұл ҚБЖ толығымен берілуіне немесе оның тек бір бөлігінің немесе модулінің берілуіне қатысты. Сәйкестендірілген ақпарат берілген өзгертулері бар нұсқалары соңғы нұсқа берілген сәттен бастап өзгертулердің толық сипаттамасы кірістірілген ілеспе хатпен бірге беріледі.

225. ҚБЖ жаңартуларын беру мерзімдері оны енгізген кезде белгіленеді және реттеушілік статусын сақтаудың шарты да болып табылады. Аталған белгіленген мерзімдер барынша қолжетімді болып табылады және ҚБЖ-ға жаңартуларды берудің белгіленген кестесінен тыс қосылған сәйкесінше дәрілік препараттардың пайдасы мен қаупінің арақатынасына баға беруде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда, тіркеу куәлігінің ұстаушысын дәрілік препараттың қауіпсіздік профилін және жаңартылған ҚБЖ беру жөніндегі талаптарды бақылау жөніндегі жауапкершіліктен босатпайды.

Егер ҚБЖ соңғы берілген сәтінен бастап ешқандай өзгертулер енгізілмесе (яғни жоспарлы жаңартылуы рәсім аяқталғаннан кейін жақын арада орын алады), тіркеу куәлігі иесінің өзгертулердің жоқтығы түсіндірілетін хат жіберуіне, және уәкілетті органмен келісе отырып,

ҚБЖ жаңартылуын бермеуіне болады.

Егер басқаша келісілмесе, дәрілік препарат үшін ҚЖЕ мен ҚБЖ қажет болып табылатын жағдайларда, ҚБЖ жоспарлы жаңартулары ҚЖЕ секілді уақытта беріледі.

ҚБЖ жаңартқаннан кейін қауіптерді төмендету жөніндегі жоспарға қажеттілігіне қарай тиімділігіне және қауіптерді төмендету жөніндегі дағдылы және/немесе қосымша шаралардың нәтижелеріне баға беру қосылады .

226. Уәкілетті ұйым берілетін ҚБЖ бағалауының нәтижелері бойынша есептер мен ҚБЖ түйіндемесінің сәйкесінше веб-портал арқылы өзара қолжетімді болуын қамтамасыз етеді.

34-тарау. Дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар туралы ақпаратпен жұмыс жасауды ұйымдастыру

1-параграф. Құрылымдары мен процестері

227. Уәкілетті ұйым мен тіркеу куәліктерінің ұстаушылары дәрілік препараттарды қолданумен байланысты күдікті жағымсыз реакциялар туралы алдын-ала сұратусыз түрлі көздерден алынған және сұрату бойынша түскен барлық хабарламаларды жинау мен ретке келтіруді жүргізу үшін тиісті шаралар қабылдау керек.

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды жеткілікті көлемде жинау және оларға кейіннен ғылыми негізделген баға беру мүмкіндігін қамтамасыз ету мақсатында фармакологиялық қадағалау жүйесін дамыту қажет.

Жүйе, жағымсыз реакциялар туралы жиналған хабарламалардың түпнұсқалылығына, түсініктілігіне, нақтылығына, бірізділігіне, тексеру жүргізу мүмкіндігіне және клиникалық бағалау үшін деректерінің барынша толықтығына қатысты сапасының тиісті бағалануын қамтамасыз ететіндей сипатта әзірленуі тиіс.

Жүйені ол күдікті жағымсыз реакциялар туралы есептерді уақытында валидациялауға және олармен уәкілетті органдар және тіркеу куәліктерінің ұстаушыларымен заңмен белгіленген мерзімдерде алмасып отыруға мүмкіндік беретін сипатта құрылымдандыру керек.

228. Сұратусыз алынған хабарламалар

229. Өздігінен келіп түскен хабарлама – бұл денсаулық сақтау жүйесі маманының, пациенттің немесе тұтынушының уәкілетті ұйымға, тіркеу куәлігінің ұстаушысына немесе басқа ұйымға (мысалы, Аймақтық орталық, Токсикология орталық) соңғысының тарапынан алдын-ала сұратусыз жіберген және бір немесе одан да көп дәрілік препарат тағайындалған пациенттегі бір немесе одан да көп күдікті жағымсыз реакцияларды сипаттайтын хабарламасы. Өздігінен келіп түскен хабарламаларға зерттеулердің немесе деректер жинауды ұйымдастырудың басқа да түрлері барысында алынған хабарламалар жатпайды.

Күдікті жағымсыз реакцияның дереккөзі жағымсыз реакцияның даму жағдайы туралы ақпарат берген тұлға болып табылады. Егер бір жағымсыз реакция туралы ақпарат денсаулық сақтау жүйесінің персоналы, пациент немесе тұтынушы сияқты бірнеше дереккөзден келіп түскен жағдайда, барлық дереккөздердің мәліметтері жағымсыз реакция хабарламасы түріндегі "Дереккөз" -тарауында қамтылуы тиіс.

"Денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына хабарласудың", баспасөздегі жарияланымдардың, тіркеу куәліктерін ұстаушылар өкілдерінің денсаулық сақтау жүйесі мамандарына жүргізген сауалнамасының немесе дәрілік заттар класына қатысты сотқа шағымданулардың нәтижесі болып табылатын хабарламалардың қарқынмен алынуын да өздігінен келіп түскен хабарламалар ден санаған дұрыс.

Пациенттің немесе тұтынушының жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларын, кейіннен медициналық тұрғыда расталуына қарамастан, өздігінен келіп түскен хабарламалар ретінде өңдеуден өткізу керек.

Жағымсыз құбылыстың дамуы жөнінде өздігінен хабарлама алынған және оның себеп-салдарлық байланысының бары көрсетілмеген жағдайда, бұл жағымсыз құбылыс жағымсыз реакция ретінде қарастырылады. Осылайша, денсаулық сақтау персоналынан, пациенттерден немесе тұтынушылардан өздігінен келіп түскен барлық хабарламалар олардың берілуінде өзара байланысының бар екеніне болжам жасалған хабарлама дереккөзі бойынша күдікті жағымсыз реакциялар ретінде қарастырылады.

Репортер жағымсыз құбылыс пен күдікті дәрілік препаратты қабылдау арасында өзара байланыстың жоқ екенін көрсеткен хабарламалар бұған қосылмайды.

230. Медициналық әдебиетте жарияланған жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар. Ғылыми-медициналық әдебиет дәрілік препараттардың қауіпсіздік бейініне және пайда-қауіп арақатынасына, әсіресе, қауіпсіздігімен байланысты жаңа дабылдардың немесе қауіпсіздігі жөніндегі өзекті мәселелердің анықталуына қатысты мониторинг жасау үшін маңызды ақпарат көзі болып табылады. Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары анықтамалық деректер базаларының кеңінен пайдаланылатын әдебиетіне аптасына бір реттен сиретпей жүйелі түрде шолу жасау арқылы жарық көру мүмкін жарияланымдар туралы хабардар болу керек. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы әдебиетке шолу жасауда мониторингтен өткізілетін дәрілік препаратқа қатысы бар мақалаларға сілтемелер саны барынша көп қамтылған деректер базаларының пайдаланылғанына көз жеткізген жөн. Одан басқа, барлық компаниялар өкілдіктерінің жергілікті медициналық басылымдардағы жарияланымдардан хабардар болуы және олар туралы компанияның қауіпсіздік бөліміне тиісті үлгіде ақпарат беріп отыруы мақұлданады.

Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары өздігінен келіп түскен сипаттағы дәрілік препараттармен байланысты жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды және тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулердің барысында анықталған хабарламаларды анықтау немесе тіркеу үшін ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды, соның ішінде конференциялар материалдарында жарияланған маңызды абстрактілерді немесе монографиялардың жобаларын қарастыру керек.

Егер жарияланымда бірнеше дәрілік препарат аталса, онда тиісті тіркеу куәліктерінің ұстаушысы (лары) анықталған күдікті жағымсыз реакциялармен кемінде ықтималды себеп-салдарлық өзара байланысы бар деп жарияланым авторы (лары) белгілеп берген дәрілік препараттарды ғана қарастыру керек. Бұл тіркеу куәлігінің ұстаушысы мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алған, бірақ дәрілік препаратты коммерцияға енгізумен ешқашан айналыспаған елдегі ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған хабарламаларға да қатысты.

Валидті деп бағаланған хабарламаларды қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес уәкілетті органдарға ұсынуға болады. Жағымсыз реакция туралы ақпаратты беру үшін белгіленген уақытты есептеудің басталуы тіркеу куәлігінің ұстаушысының құзырына жағымсыз реакция жағдайы бойынша жедел мәлімдеуге арналған ең аз ақпаратқа қойылатын талаптарға жауап беретін ақпарат келіп түскен сәттен бастап белгіленеді. Хабарланып отырған жағымсыз реакцияның бір жағдайын әр сәйкестендірілген пациент үшін рәсімдеп, ал хабарламада медициналық ақпаратты бағалау үшін маңыздысын беру керек. Жарияланымға жасалған сілтемені (-лерді) жағымсыз реакция туралы хабарлама көзі ретінде келтіру керек.

231. Басқа көздерден алынған хабарламалар Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға күдікті жағымсыз реакция туралы хабарлама медициналық емес көзден, мысалы салалық емес баспасөзден немесе басқа ақпарат көздерінен мәлім болса, ол оны өздігінен келіп түскен хабарлама ретінде өңдеу керек. Жағымсыз реакция туралы валидті хабарлама болып табылатын қажеті аз ақпарат алу жағдайын жұмылдыруға мүмкіндігінше бар күшті салу керек. Хабарламалардың бұл типіне, барлық өздігінен келіп түскен хабарламалар сияқты, хабарламалардың берілу уақытына қарай талаптар қолданылады.

232. Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан алынған күдікті жағымсыз реакциялар туралы ақпарат. Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары өздерінің басқаруында немесе жауапкершілігінде болатын Ғаламтор немесе сандық ақпарат құралдарында күдікті жағымсыз реакциялар туралы маңызды хабарламалардың бар-жоғын жүйелі қарап отыру керек. Бұл мәнмәтінде, егер тіркеу куәлігінің ұстаушысы иелік етіп, төлем жасап немесе бақылап отырса, сандық ақпарат құралдары демеуші компания болып саналады. Аталған дереккөздерді тексеріп отыру жүйелілігін ақпараттың енгізілген күнінен бастап санағанда, жағымсыз реакциялар туралы маңызды валидті хабарламалардың уәкілетті органдарға ұсынылу уақытына қойылатын талапты орындау мақсатында қамтамасыз етіледі.

Тіркеу куәліктерінің ұстаушыларына, олардың қолданыстағы талаптарға сәйкес хабарлама жасауын талап ететін маңызды қауіпсіздік мәселелерін сипаттауын тексеру үшін белгілі бір аурулары бар пациенттерге немесе топтарға қолдау көрсету сайттары сияқты арнаулы интернет-сайттарға немесе сандық ақпарат құралдарына белсенді мониторингін жасауға кеңес беріледі. Осы сайттар немесе сандық ақпарат құралдарына мониторинг жасау жүйелілігі мониторингтен өткізілетін дәрілік препаратпен байланысты қауіптермен анықталуы тиіс.

Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан сұратусыз алынған күдікті жағымсыз реакциялар жағдайларын оларға мәлімдеу уақытына қойылатын талаптар қолданылатын өздігінен келген хабарламалар ретінде де, басқа да өздігінен келген хабарламалар ретінде де өңдеу керек.

Ғаламтордан немесе сандық ақпарат құралдарынан алынған жағымсыз реакциялар жағдайларына қатысты, хабарламаны құрастырушының сәйкестендірілуі нақты тұлғаның болуына, яғни есепті құрастырушының байланыс деректерінің дұрыстығын тексеру мүмкіндігіне қатысты болады (мысалы, электронды поштасының нақты мекенжайы берілген). Байланыс деректерін тек фармакологиялық қадағалау мақсаттарында ғана пайдалану керек. Егер түпкі шығарылған елі көрсетілмесе, онда түпкі шығарушы елі ретінде, мониторингтің қай жерде жасалуына қарай, ақпарат алынған елді пайдалану керек.

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға компания демеушісі болып табылмайтын сандық ақпарат құралдарында сипатталған күдікті жағымсыз реакция туралы хабарлама мәлім

болса, оның жедел мәлімделуінің орындалу талабына сай келуін анықтау үшін хабарламаны бағалау керек.

233. Сұрату бойынша алынған күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтер – деректер топтамасының жиынтығы жүйесінен алынған мәліметтер, оларға клиникалық зерттеулер (сынақтар), интервенциялық емес зерттеулер/сынақтар, тізімдер, тіркелмеген дәрілік препараттарды пайдаланудың дербес бағдарламалары, тіркелмеген дәрілік препараттарды пайдаланудың зардап шегуден және ауруларды мониторингілеуден, емделушілерге немесе медициналық персоналға сұрақ салудан алынған, немесе тиімділігі немесе емделушілердің бұған бейілдігі жөніндегі деректер жинағынан алынған ерекше жағдайлармен байланысты басқа бағдарламалар қамтылады. Деректер жинақтамасының осы жүйелерінің қайсыбірінен алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді кездейсоқ мәлімдемелер деп санамаған жөн.

Сұраныс бойынша алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерді зерттеулер/сынақтар барысында алынған жариялама рәсімдер шегіндегі мәліметтер ретінде жіктеген жөн, және олардың шұғыл жарияланым жағдайларына сәйкестігінің себеп-салдарлық байланысына тиісінше баға берген жөн.

2-параграф Хабарламаларды валидациялау

234. Шұғыл жарияланымға оң нәтиже берген валидациялық жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелей мәлімдемелер ғана жатуы тиіс. Осы талаптарды орындау мақсатында уәкілетті ұйымға ұсынғанға дейін жағымсыз дәрілік реакциялар жөніндегі барлық мәліметтер талап етілетін ең аз ақпараттың бар екендігіне валидациялануы тиіс. Талап етілетін ең аз ақпаратқа мыналар кіреді:

1) идентификацияланатын репортер (түпдерек), ол атауы немесе аты-жөні бойынша (мысалы, дәрігер, провизор, фармацевт, басқа медицина маманы, емделуші немесе тұтынушы немесе денсаулық жүйесінің маманы болып табылмайтын басқа адам) идентификациялануы мүмкін. Репортер мәлімдемені айғақтау немесе, егер мүмкін болса, кейінгі бақылау жасау мүмкіндігін қамтамасыз ететін байланыс деректері бар болған жағдайда идентификацияланған деп есептеледі. Жағымсыз реакция жағдайы жөнінде ақпаратты, соның ішінде сұраныс бойынша қосымша ақпаратты беретін барлық тараптар идентификацияланатындай болуы керек. Егер репортер қосылған деректерді бергісі келмесе, осы жағдай жөнінде хабардар ұйым оны репортермен бірге айғақтауға қабілетті болған жағдайда жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемені валидацияланған деп есептеген жөн;

2) идентификацияланатын емделуші аты-жөнін, емделушінің сәйкестендірілген нөмірін, туған күнін, жасын немес жас тобын, жынысын көрсету жолымен идентификациялануы мүмкін. Емделушінің идентификациясы жөніндегі ақпарат барынша толық болуы тиіс;

3) ең кемінде, күмәнді бір дәрілік препарат;

4) ең кемінде, күмәнді бір жағымсыз реакция. Егер түпдерек дәрілік препаратты тағайындау мен жағымсыз реакция арасында себеп-салдарлық байланыстың бар екендігін жоққа шығаратын тікелей формада, және қабылдаушы (уәкілетті орган немесе тіркеу куәлігінің иесі) мұнымен келісетін болса, мәлімдеме жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелей сенімді мәлімдеме ретінде белгіленеді. Мәлімдеме, егер емделушінің жағымсыз реакцияны басынан өткергені мәлімделмесе және бастан өткерген жағымсыз реакциялар көрсетілмесе немесе сипатталмаса, жағымсыз реакция жөнінде валидациялық емес жекелей мәлімдеме ретінде де белгіленеді.

235. Күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер Интернет немесе ақпараттық сандық құралдар арқылы жиналған болса, "идентификацияланатын" деген термин репортер (мәліметті құрастырушы) мен емделушінің бар екендігін тексеру мүмкіндігіне жатады.

236. Ең төмен ақпараттың 233-тармақта көрсетілген элементінің қайсыбірінің болмауы жағдайдың толық еместігін және жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерді шұғыл көрсету рәсіміне жатпайтындығын бірдіреді. Уәкілетті ұйым және тіркеу куәлігінің иелері (ұстаушылары) мәлімдемелердегі деректердің жеткіліксіз элементтерін жинау жөніндегі жұмыста лайықты мұқияттылық танытуы тиіс. Дегенмен , жағымсыз реакциялар жөнінде ең аз ақпарат толық емес болатын мәлімдемелерді қауіпсіздігі бойынша ағымдағы қызметте пайдалану үшін фармакологиялық қадағалау жүйесі шегінде тіркеген жөн.

237. Егер бір жағына (уәкілетті ұйымға немесе тіркеу куәлігін ұстаушыға) репортердің күмәнді жағымсыз реакциялар туралы басқа мүдделі жаққа мәлімдеуі мүмкін екендігі белгілі болса, мәлімдемені дегенмен жағымсыз реакция жөніндегі дұрыс мәлімдеме деп есептеген жөн.

Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемеге екінші нұсқалы мәлімдемелерді табу үшін қажетті барлық маңызды ақпарат қамтылуы тиіс.

238. Тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулер жағдайында, егер зерттеуші мен тіркеу куәлігін ұстаушы/зерттеу демеушісі арасында күмәнді дәрілік затты тағайындау мен жағымсыз реакцияның дамуы арасындағы себеп-салдарлық байланысқа баға беру жөнінде келіспеушілік бар болса, жағдайды өзара байланыс сенімділігінің дәрежесі бойынша өте төмен санатқа ауыстырмаған жөн. Жағымсыз реакция жөніндегі мәлімдемеде зерттеушінің де, және тіркеу куәлігін ұстаушының да/ зерттеу демеушісінің де пікірлерін көрсеткен жөн.

3-параграф. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелермен жұмыс

239. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді бастапқыда алған кезде ондағы ақпарат толық болмауы мүмкін. Мұндай жағдайларда жағымсыз

реакциялардың даму жағдайларына ғылыми баға беруде қосымша нақты ақпарат алу үшін кейіннен мұндай мәлімдемелермен жұмыс жүргізген жөн.

240. Кейінгі жұмыс әдістерінде жеткіліксіз ақпаратты жинауды оңтайландыру нысанасы көзделу керек. Қаншалықты мүмкін болғанынша, ауызша берілген мәліметтердің жазбаша расталуын алу керек. Фармакологиялық қадағалау бойынша осы стандартты қызметті қауіпсіздіктің ерекше мәселесін ғылыми бағалау үшін маңызды жаңа ақпаратты көрсеткен түпнегізді (репортерді) көтермелеу әдістерімен жүргізген жөн.

241. Жағымсыз реакцияның бар екені болжанатын ақпарат тікелей емделушіден немесе тұтынушыдан алынған жағдайларда, егер ақпарат толық болмаса, қосымша ақпарат алу үшін тиісті медицина персоналымен байланысуға келісім алуға әрекеттенген жөн. Егер медицина персоналы мұндай жағдайды (толық немесе ішінара) айғақтаса, тұтынушы немесе емделуші жасаған бастапқы хабарлама жағымсыз реакция жөнінде жеке хабарламадағы осы ақпаратты дәл көрсеткені жөн.

242. Биологиялық тектес дәрілік препараттармен байланысты күмәнді жағымсыз реакцияларға қатысты, тиісті дәрілік препараттың оның дайындалуына қатысты дәл идентификациясының болуы айрықша маңызға ие болады. Сондықтан дәрілік препараттың саудалық атауын және партия нөмірін дәл көрсету үшін барлық тиісті шаралар қабылдану керек.

4-параграф. Деректерді басқару

243. Күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі электрондық деректер мен қағазда жазылған хабарламаларды сақтап, басқа медициналық жазбалардағыдай, олармен емделушілер мен репортерлердің идентификациялануына қатысты құпиялылығын қамтамасыз ету талаптарының орындалуын қоса, деректердің дербес құқықтылығы туралы ұлттық заңнама талаптарына сәйкес жұмыс істеген жөн. Есептерді құрастыратын денсаулық сақтау жүйесі мамандары (репортерлері) туралы идентификацияланатын дербес мәліметтерді құпия сақтаған дұрыс.

244. Фармакологиялық қадағалау деректерінің сақталуын және құпиялылығын қамтамасыз ету үшін, құжаттар мен деректер базаларына тек уәкілетті персоналға рұқсат берілуіне қатаң бақылау орнату керек. Мәліметтердің қауіпсіздігін қамтамасыз етуге қатысты осы талап деректерді өткізу мен олармен жұмыс істеудің барлық сатыларында қойылады. Осыған байланысты, деректерді жеткізу кезінде қауіпсіздігін және сақталуын қамтамасыз ету рәсімдерін жүзеге асырған жөн.

245. Егер фармакологиялық қадағалау деректерін жеткізу ұйымның немесе ұйымдар арасындағы шекте жүргізілсе, барлық хабарламалардың алынғанына айғақтамасы бар механизм қолданылу керек; аталған жағдайда айғақтау және (немесе) салыстырып

түзету үдерісін қамтамасыз етіледі. Жағымсыз реакцияның даму жағдайы жөніндегі мәлімдеме бойынша ақпаратты тек мүдделі тұлғалар арасындағы құпия форматта беруге болады.

246. Деректерді электрондық түрде сақтау "он-лайн" рұқсатын қамтамасыз етуі тиіс.

247. Терминологияны пайдалану рәсімі не жүйелі негізде, не мезгіл-мезгіл таңдаулы бағалау түрінде сапаны қамтамасыз ету жөніндегі аудитті орындау арқылы мониторланады және валидацияланады. Персоналға терминологияны пайдалану деректерін енгізу тұрғысынан нұсқау берілуі тиіс, персоналдың біліктілігі мезгіл-мезгіл расталуы тиіс. Түпдеректен (репортерден) алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі хабарламалар, осыған қатысты ақпараттардың өзгеруінсіз және араласуынсыз, әдейі өңделмеу керек, сондай-ақ деректерді енгізу немесе электрондық деректерді жеткізу кезінде қосып жазуға жол бермеген жөн. Мәлімдемелерде түпнегізде пайдаланылатын сөзбе-сөз мәтін немесе оның дәл аудармасы қамтылуы тиіс. Бастапқы сөзбе-сөз мәтінді тиісті терминологияны пайдаланып кодпен жазу керек.

248. Деректерді электрондық түрде сақтау барлық енгізілген және өзгертілген деректердің, соның ішінде күнінің және деректер алынған көздердің, сондай-ақ деректер берілетін күннің және орынның бірізді қадағалануы ("аудиторлық белгі") қамтамасыз етілуі тиіс.

249. Жағымсыз реакциялар жөніндегі қайталанатын мәлімдемелерді анықтау және өңдеу үшін деректердің базаларын ұдайы тексерген жөн.

5-параграф. Сапаны басқару

250. Уәкілетті ұйымда және тіркеу куәлігін ұстаушыда деректерді жинау, деректерді беру, деректерді басқару, деректерді кодтау және мұрағаттау, жағдайды валидациялау, жағдайларды бағалау, келесі ақпаратты алу және жағымсыз реакциялар жөнінде жекеше мәлімдемелер ұсыну сияқты жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелермен жұмыс істеудің әрбір сатысында қажетті сапа стандарттарына сәйкестігіне кепілдік беретін сапаны бақылау жүйесі болу керек. Сақталған деректердің бастапқы мәлімдемелерге және кейінгі бағалануы жөніндегі ақпараты бар мәліметтерге сәйкестігін бастапқы деректермен немесе олардың кескіндемелерімен салыстыру мүмкіндігі бар валидация жасайтын сапаны бақылау рәсімдерінің жәрдемімен тексерген жөн. Осыған байланысты, түпдерек мәліметтеріне (мысалы, реакциялар жөнінде толық мәліметтерді қамтитын электрондық поштамен жіберілген хаттар, хабарламалар, телефонмен сөйлесу жазбалары) немесе түпнұсқалық деректердің кескіндемесіне оңай қол жеткізуге болады.

251. Жазбаша стандартты жұмыс рәсімдері рөлдердің және міндеттемелердің нақты бөлінгеніне, іске қосылған барлық тараптарға қойылған міндеттердің түсініктілігіне

кепілдік беруі тиіс. Осы талап рәсімдері қолданыстағы талаптарға сәйкес келетінін және жауап беретінін куәландыру үшін тексерілуі керек үшінші тараптармен келісім-шарт жасалған қызметке де қойылады.

252. Фармакологиялық қадағалау қызметін тікелей жүргізетін персоналдың, сондай-ақ қауіпсіздік хабарламаларын алуға немесе өңдеуге болатынн басқа да бөлімдердің (мысалы, клиникалық әзірлеу, сату, медициналық ақпарат, заң, сапаны бақылау бөлімі) персоналын тиісті оқытудан өткізу керек. Оқытуда фармакологиялық қадағалау саласындағы тиісті заңнама бөлімдері және нұсқаулар, сондай-ақ есептерді өңдеу қызметін атқару жөніндегі арнайы оқу қамтылуы тиіс.

35-тарау. Дәрілік препараттарды жүктілік немесе бала емізу кезінде пайдалану

1-параграф. Жүктілік

253. Жүктіліктің аяқталуы және нәрестенің дамуына ықтимал әсері жөнінде ақпарат жинау үшін эмбрион немесе ұрық дәрілік заттардың әсеріне ұшырауы мүмкін болатын (анасына әсер ету арқылы, немесе әкесіне әсер еткеннен кейін дәрілік заттың шәуһет арқылы берілуі) жағдайларын кейіннен қадағалауды қамтамасыз ету керек. Егер әсер етуші заттың (немесе оның метаболиттерінің бірі) жартылай шығарылу кезеңі ұзақ болса, оны егер дәрілік препарат ұрықтануға дейін қабылданған жағдайда ұрыққа әсер ету мүмкіндігін бағалау кезінде ескерген жөн.

Себеп-салдарлы байланысына баға беру мүмкіндігі мақсатында, жүктілік кезіндегі дәрілік препараттардың әсері жөніндегі мәлімдемелерде ең көп толық мәліметтердің болуын қамтамасыз ету керек. Мұндай жағдайлар үшін стандартты сауалдар жинағын әзірлеуге және пайдалануға болады.

Жүктілік кезінде әсер етуден соң дәрілік препаратпен байланысты жайсыз аяқталатын жекелеген жағдайлар күрделі жағымсыз реакциялар ретінде жіктеледі, олар заңнама талаптарына сай шұғыл жарияланымға жатады.

Бұл, әсіресе, келесі жағдайларға қатысты:

1) ұрықтың немесе нәрестенің дамуында туа біткен ауытқулар немесе дамымай қалу жөніндегі мәлімдемелер;

2) ұрықтың өлуі және өздігінен жасалған түсік жөніндегі мәлімдемелер; және

3) жаңа туған нәрестеде күрделі ретінде жіктелетін күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер.

Туа біткен даму ақауы туралы ақпаратынсыз жүктілікті үзу жөніндегі мәлімдемелер , жүктілікке, аяқталу деректері жоқ, әсері жөніндегі мәлімдемелер немесе қалыпты аяқталуы көрсетілген мәлімдемелер сияқты өзгеше жағдайлар шұғыл жарияланымға жатпайды, өйткені күмәнді жағымсыз реакциясы жоқ. Алайда осы мәлімдемелерді дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар жөніндегі басқа да мәлімдемелер сияқты өңдеуден өткізу керек.

Белгілі бір жағдайларда дәрілік препараттың жүктілік кезеңіне әсер етуі жөніндегі барлық мәлімдемелер шұғыл жариялануға жатқызылады. Осы талап/шарт қауіпті басқару жоспарында қамтылады және, әдеттегідей, ол дәрілік заттың жүктілік кезінде қолдануға қарсы көрсетілімінің болуымен немесе айқын тератогенділігімен және міндетті түрде кейіннен мұқият мониторингтен өту (мысалы, талидомидке, изотретиноинге қатысты) қажеттілігімен жүзеге асады.

Мүмкін болатын тератогендік әсер (мысалы, аномальді аяқталуға ұқсас топ) дабылының анықталуынан уәкілетті орган және уәкілетті ұйымды шұғыл хабарландыру керек.

2-параграф. Бала емізу

254. Емшек сүті арқылы берілетін дәрілік заттың әсерінен кейін нәрестелерде болатын күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде хабарлау керек.

3-параграф. Дәрілік препаратты педиатрияда және егде жастағы адамдарға пайдалану

255. Егер халықтың белгілі бір тобына тән қауіпсіздігі туралы маңызды дабылдарды анықтау мүмкіндігі болуы үшін жағдай жөнінде денсаулық сақтау жүйесінің маманы, емделуші немесе тұтынушы хабарласа, емделушінің жасын немесе жас тобын алу және көрсету үшін, мүмкіндігінше, барлық күшті жұмсаған жөн.

Егер дәрілік препаратты пайдалану медициналық қолдану жөнінде мақұлданған нұсқаулыққа енбеген емделушілер топтары арасында таралса, уәкілетті органдардың да , тіркеу куәлігін ұстаушылардың да қауіпсіздікке қатысты қандай да бір кейінгі мәселелерге мониторинг жасауы және олармен жұмыс істеудің тиісті шараларын қабылдауы маңызды. Тіркеу куәліктерінің ұстаушылары мен уәкілетті ұйым барлық күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде, тіпті олар медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа енбеген тұрғындар топтарының арасында орын алса да, мәлімдемелердің құрастырылуын және жариялануын көтермелеу керек.

4-параграф. Артық дозалануы, шамадан тыс тұтынылуы, дұрыс қолданылмауы, медициналық қателіктері немесе кәсіби қызметпен байланысты әсерлері туралы мәлімдемелер.

256. Артық дозалануы, шамадан тыс тұтынылуы, дұрыс қолданылмауы, медициналық қателіктері немесе кәсіби қызметпен байланысты әсерлері жағымсыз реакцияның дамуына алып келмеген жағдайда, олар шұғыл жариялау рәсіміне жатпайды. Бұл деректер, егер бұл қолданыста болса, қауіпсіздігі жөнінде берілетін тиісті мерзімдік есепте және қауіптерді басқару жоспарында ескерілу керек. Егер осы

мәлімдемелерде дәрілік препараттың пайда/қауіп арақатынасына ықпал ететін қауіпсіздік деректері бар болса, олар жөнінде заңнама талаптарына сай уәкілетті ұйымды хабарландырған жөн.

5-параграф. Емдік тиімділігінің болмауы

257. Емдік тиімділігінің болмауы жөніндегі мәлімдемелерді тіркеп, ақпараттың толықтығын қамтамасыз ететін кейінгі жұмыстарды орындау керек. Осы мәлімдемелер, әдеттегідей, шұғыл жариялануға жатпайды және қауіпсіздігі жөнінде берілетін мерзімдік есепте ескеріледі. Белгілі бір жағдайларда 15 күндік мерзім ішінде емдік тиімділігінің болмауы жөніндегі мәлімдемелер ұсыну талап етіледі. Аталған жағдайларға өмірге қауіп төндіретін ауруларды (сезімтал микроорганизмдерден немесе бұрын сезімтал деп есептелген бактериялардың жаңа тұрақты штаммының дамуынан туындаған өмірге қатерлі инфекциялық ауруларды қоса) емдеу үшін күмәнді дәрілік препаратты қолданғанда, сондай-ақ егер күмәнді дәрілік препараттар вакциналар мен контрацептивтер болған жағдайда емдік тиімділігінің болмауы жатады.

Вакциналарға қатысты, атап айтқанда, вакциналардың қосалқы тобында иммуногенділіктің төмендегені, иммунитеттің төмендеуі немесе штамм ауысуы туралы маңызды дабылдарды іріктеу үшін тиімділігі болмаған жағдайлар жөнінде хабарлау керек. Ондай дабылдар жедел әрекеттерді және тіркеуден кейінгі зерттеулерде қауіпсіздігін әріқарай зерттеуді талап етеді.

6-параграф. Жағымсыз реакциялар туралы жеке мәлімдемелерді және дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі басқа ақпаратты шұғыл ұсыну

258. Уәкілетті ұйымға ұсынуға валидациядан өткен жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер ғана жатады. Мәлімдемелерді шұғыл жариялау рәсімдері орындалатын уақытты есептеу мәлімдемені ұсынуға ең аз өлшемшарттары бар ақпарат, медицина өкілдерін және мердігерлерді қоса, тіркеу куәлігін ұстаушыға жеткен сәттен басталады. Бұл күн есептеу басталған күн деп саналады ("нөл күн").

Тіркеу куәлігін ұстаушы тұлғамен немесе ұйыммен келісім-шартты бітімгерлік орнатқан жағдайларда, тіркеу куәлігін ұстаушының жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді ұсыну міндеттемелерінің орындалуын қамтамасыз ету үшін, тіркеу куәлігін ұстаушы мен тұлға/ұйымның арасында нақты рәсімдер және толық келісімдер болуы керек. Осы рәсімдер, атап айтқанда, қауіпсіздігі жөнінде ақпарат алмасу үдерістерін, соның ішінде уақыт шкалаларын және жағымсыз реакциялары жөніндегі мәлімдемелерді уәкілетті органдарға ұсыну міндеттемелерін белгілеуі тиіс. Уәкілетті органдарға мәлімдемелерді көшіріп ұсынуға жол бермеген жөн.

Ғылыми-медициналық әдебиетте сипатталған жағымсыз реакциялар жөніндегі жекеше мәлімдемелерге қатысты, есептеу уақыты ("нөл күн") ең аз ақпараты бар

жарияланымнан хабардар болу күнінен басталады. Егер тұлғамен/ұйыммен әдебиеттен іздеу жүргізуге және/немесе жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдемелер құрастыруға келісім-шарт бітімгерлігі орнатылса, тіркеу куәлігін ұстаушы жариялау жөніндегі заңнама талаптарын орындай алатынына кепілдік беру үшін толық келісімдер болу керек.

Егер жағымсыз реакциялары жөнінде бұрын ұсынылған мәлімдемеге қатысты қосымша маңызды ақпарат алынса, келесі мәлімдемелерді құрастыру уақытын есептеу маңызды ақпарат алынған күннен бастап кейінгі мәлімдемені беру үшін қайта басталады. Мәлімдемелерді құрастыру мақсаттары үшін кейінгі маңызды ақпарат – бұл жағдайды бағалауға немесе басқаруға ықпал ете алатын немесе оның ауырлық критерийін өзгерте алатын жаңа медициналық немесе әкімшілік ақпарат; маңызсыз ақпаратқа жағдайларды бағалау немесе жағдайдың алдыңғы нұсқасында баспаханалық қателерді түзетуге қатысты жаңартылған түсіндірмелер жатады.

7-параграф. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді шұғыл ұсынуға қойылатын талаптар

259. Тіркеу куәлігін ұстаушы немесе оның уәкілетті өкілдері алған күннен бастап 15 күнтізбелік күнге дейінгі мерзімде тіркеу куәлігін ұстаушыларға ең аз талап етілетін ақпаратты (258 тармақта) уәкілетті ұйымға ұсынылады:

1) Қазақстан Республикасы аумағында анықталған дәрілік препаратқа күрделі жағымсыз реакция туралы мәлімдеме;

2) өзге елдер аумағында анықталған дәрілік препаратқа болжанбаған күрделі жағымсыз реакция туралы мәлімдеме.

Жариялануға белгіленген мерзім дәрілік препаратқа жағымсыз реакция жөніндегі бастапқы және кейінгі ақпаратқа қолданылады.

Жағымсыз реакция күрделі жағымсыз реакция санатынан күрделі емес жағымсыз реакцияға ауысқан жағдайда осы ақпарат уәкілетті органға 15 күнтізбелік күннен аспайтын мерзімде ұсынылады.

260. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді ұсыну тәсілі және нысаны.

Тіркеу куәлігін ұстаушылар жағымсыз реакциялар туралы жекеше мәлімдемелерді уәкілетті ұйымға электрондық түрде ұсыну керек. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жекеше мәлімдемелер форматы "Клиникалық қауіпсіздігі жөніндегі деректерді басқару - жағымсыз реакциялардың жекеше жағдайлары жөніндегі мәлімдемелерді беру деректерінің элементтері" E2B үйлестіру жөніндегі Халықаралық конференцияның нұсқауына сәйкес келеді. Жағымсыз реакциялар мәлімдемелерін құрастырғанда Халықаралық үйлестіру конференцияның (ICH) MedDRA уәкілетті қызметінің Медициналық терминология сөздігінің қолданыстағы нұсқасын жетекшілікке алған жөн.

8-параграф. Дәрілік препараттардың қауіпсіздігі жөніндегі өзге ақпаратты шұғыл ұсыну талаптары.

261. 15 күнтізбелік күннен аспайтын мерзімде шұғыл ұсынуға дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасындағы өзгерістерді айғақтай алатын қауіпсіздігі жөніндегі келесі маңызды ақпарат жатады:

1) дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпалын тигізетін күрделі жағымсыз реакциялар күтілетін жиілігінен асып кету;

2) уәкілетті органдардың немесе осы дәрілік препараттың тіркеу куәліктерінің ұстаушыларының бастамасымен дәрілік препараттың таратылуын шектеу, кері қайтару, ұзартпау, қауіпсіздігімен және тиімділігімен байланысты себептері бойынша басқа елдердің аумақтарында маркетингке рұқсат ету жөніндегі/ мемлекеттік тіркеу жөніндегі куәліктің қолданысын жою немесе тоқтату;

3) дәрілік препараттың қауіпсіздігімен байланысты себептер бойынша басқа елдердің аумақтарында медициналық қолдану жөніндегі нұсқауларға тиісті өзгертулер енгізу;

4) тіркеуден кейінгі интервенциялық зерттеулер, клиникалық зерттеулер немесе клиникаға дейінгі зерттеулер барысында анықталған қауіпсіздігі жөніндегі мәселе;

5) пайда-қауіп арақатынасына ықпалын тигізуі мүмкін дабылды анықтау жөніндегі қызмет нәтижесінде байқалған қауіпсіздігі жөніндегі деректер;

6) дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі мақұлданған көрсетілімдеріне сай емес қолданумен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер;

7) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе дәрілік препаратты таңбалауда қате ақпаратпен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер;

8) патологияда қолданылатын, өмір сүру үшін қауіп төндіретін дәрілік препараттардың, сондай-ақ вакциналардың және контрацептивтік құралдардың тиімділігінің болмауы;

9) шикізатты жеткізумен байланысты қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер.

Қауіпсіздігі жөніндегі бұл ақпарат Қазақстан Республикасының уәкілетті органына жазбаша түрде ұсынылады, онда күмәнді дәрілік препарат тіркелген. Дәрілік препараттың қауіпсіздігі немесе тиімділігі жөнінде жоғарыда көрсетілген ақпарат тіркеу куәлігін ұстаушыға немесе оның уәкілетті өкіліне белгілі болу бойына, оны шұғыл түрде ұсынған жөн. Ұсынылған ақпаратта күмәнді дәрілік препаратқа қатысты ұсынылатын, қауіпсіздігі немесе тиімділігі және әсері/шаралары жөніндегі жоғарыда көрсетілген деректер сипатталғаны жөн. Қауіпсіздігі жөніндегі аталған аспектілер дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі мерзім сайынғы есеп берудің тиісті бөлімдерінде көрсетілуі және талдануы тиіс.

36-тарау. Жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинау.

1-параграф. Уәкілетті ұйымның міндеттері.

262. Уәкілетті ұйы Қазақстан Республикасының аймағында анықталған және денсаулық сақтау жүйесінің мамандары, емделушілер немесе тұтынушылар, немесе тіркеу куәлігін ұстаушылар көңіл бөлген барлық күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді жинау және тіркеу жүйесін құрады.

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің мамандары күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді уәкілетті ұйымға ұсынулары үшін тиісті шаралар қабылдайды. Бұдан басқа, уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына арнайы міндеттер жүктейді.

Жағымсыз әсерлер туралы ақпарат ұсыну шарасын тиімді ету мақсатында дәрілік заттар бойынша ақпаратты, дәрілік заттарды қолдануға байланысты болған жағымсыз әсерлер туралы ақпаратпен бірге ұлттық веб-порталдың көмегімен веб-негізіндегі қалыпты құрылымдық бланктердің көпшілікке қолжетімділігі қамтамасыз етіледі.

Қазақстан Республикасының аумағында анықталған және уәкілетті ұйымға ұсынылған және валидті деп бағаланған маңызды жағымсыз реакциялар туралы барлық мәлімдемелерді жағымсыз реакциялардың бірыңғай дерекқорына кіргізуді уәкілетті ұйым қамтамасыз етеді.

Жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді ұсыну бойынша, қосымша ақпараттарды қоса, жұмыстары үшін репортерлерге алғыс білдіру бойынша шаралар қабылдау қажет.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар жағынан жағымсыз реакциялар туралы мәліметтер ұсынылған жағдайда, уәкілетті ұйым тіркеу куәліктерін ұстаушыларды мәлімдемелер бойынша кейінгі жұмыстарға тарта алады.

Уәкілетті ұйым пациенттердің қауіпсіздіктеріне жауапты кез келген басқа органның , ведомствоның, мекеменің немесе ұйымның мамандары көңіл бөлген кез келген күмәнді жағымсыз әсер туралы ақпараттандыруды және осы мәлімдемелер ұлттық дерекқорға ұсынылуын қамтамасыз етеді. Осыған байланысты, күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдеме тікелей басқа органдарға, ведомстволарға, ұйымдарға және/ немесе мекемелерге жіберілген жағдайда бұл мәліметтерді уәкілетті органға жолдау туралы тиісті уәкілетті органның мәліметтермен алмасу туралы келісімі бар. Бұл талаптар медициналық қателіктерге байланысты дамыған жағымсыз әсерлерге де таратылады.

2-параграф. Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың міндеттері.

263. Әрбір тіркеу куәлігін ұстаушыда денсаулық сақтау жүйесінің мамандарының, емделушілердің немесе тұтынушылардың кездейсоқ жариялауы шегінде берілген, сонымен қатар тіркеуден кейінгі зерттеулер нәтижесінде алынған барлық күмәнді

жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді жинақтау мен тіркеудің жүйесі бар. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелерді бақылау және олармен одан әрі жұмыс жасау бойынша механизм құрады.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылардың күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтау бойынша міндеттері мыналарға таратылады: әсер етуші заттың атауы, құрамы, партиясының нөмірі, енгізу әдісі, дереккөз елі немесе күмәнді жағымсыз әсер дамыған елі негізінде оны иелену мүмкіндігі алынып тасталмайтын дәрілік заттарға қатысты мәлімдемелер.

3-параграф. Өздігінен келіп түсетін хабарламалар.

264. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар Қазақстан Республикасының аймағында немесе оның шекарасынан тыс пайда болған барлық күмәнді жағымсыз әсерлер туралы өздігінен келіп түсетін хабарламаларды тіркейді. Бұған электрондық түрде немесе басқа да кез келген қолайлы әдістермен алынған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер жатады. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтауға ықпал ету үшін жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді толтыруға арналған бланктер ұсына отырып, өздерінің веб-сайттарын пайдаланады немесе тікелей байланысу үшін тиісті байланыс мәліметтерін береді.

4-параграф. Сұраныс бойынша алынған мәлімдемелер.

265. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар тіркеуден кейінгі зерттеулер барысында Қазақстан Республикасының аймағында немесе оның шекарасынан тыс пайда болған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы барлық мәліметтерді тіркейді. Сұраныс бойынша алынған бұл мәліметтер санына тіркеу куәліктерін ұстаушылардың ұйымдастыруы, бастамасы, басқаруы, қаржыландыруы нәтижесінде жинақталған мәліметтер жатады. Оларға сонымен қатар интервенциялық емес тіркеуден кейінгі зерттеулер, дәрілік заттарды тек зардап шегу жағдайларында пайдалану бағдарламасы, тіркелмеген дәрілік затты пайдаланудың жеке бағдарламалары, емделушілерді қолдау мен аурулар мониторингінің басқа бағдарламалары, реестрлер, емделушілерді қолдау бағдарламалары мен тиімділігі туралы ақпарат жинау немесе емделушілердің емдеуге бейілі жатады.

Тіркеу куәліктерін ұстаушыларда дұрыс бағалау мүмкіндігін жүзеге асыру және уәкілетті ұйымға жедел хабарлау бойынша талаптарды қолдану жағдайларын орындау мақсатында кездейсоқ мәлімдемелер алу нәтижелері бойынша алғашқы мәліметтер құру кезінде толық және жан-жақты ақпарат жинақтаудың механизмі болады.

5-параграф. Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған мәлімдемелер

266. Интервенциялық емес зерттеулер барысында алынған мәліметтерге қатысты тікелей емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің мамандарынан алынған алғашқы мәліметтерді жинақтау мен медициналық карталарды немесе денсаулық сақтаудың электрондық жазбаларын, жүйелі қайта қарау немесе мета-талдамалар сияқты мәліметтерді екінші рет пайдалану негізіндегі зерттеу дизайндері арасында айырмашылық орнату қажет.

Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік заттың азғантай да болса себеп-салдарлық байланысы бар деп күмәнданған жағдайда мәліметтер толтырылады; себеп-салдарлық байланысы күмәнді деп бағаланған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді зерттеулер жөніндегі қорытынды есепке енгізу қажет.

1) тікелей емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің мамандарынан алынған алғашқы мәліметтерді жинақтаудың интервенциялық емес зерттеулеріне қатысты репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік заттың азғантай да болса себеп-салдарлық байланысы бар деп күмәнданған жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер ұсынылуы тиіс. Зерттеушілер, егер бұл қолданылатын болса, тиісті уәкілетті органдарға зерттелетін дәрілік заттар санына кірмейтін және зерттелетін дәрілік заттармен өзара әрекеттеспейтін дәрілік заттарға қатысты күмән тудырған жағымсыз әсерлер туралы басқа мәлімдемелер жіберуі тиіс;

2) мәліметтерді екінші рет пайдалану негізіндегі интервенциялық емес зерттеулер жүргізген кезде анықталған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді берудің қажеті жоқ . Анықталған жағымсыз әсерлер туралы барлық мәліметтер зерттеулер бойынша қорытынды есепте жинақталады;

3) тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнданған жағдайда жағымсыз әсерлер жөнінде мәліметтер беру туралы талаптарды уәкілетті ұйымнан анықтауы қажет;

4) тіркеу куәлігін ұстаушы этика бойынша жергілікті комитетке немесе зерттеушілерге күмәнді жағымсыз әсерлер жағдайы туралы мәліметтер ұсынуға қатысты ұлттық заңнаманы әрдайым сақтауы тиіс.

6-параграф. Дәрілік затты зардап шегумен байланысты ерекше жағдайларда қолдану бағдарламасы, тіркелмеген дәрілік затты қолданудың дербес бағдарламасы

267. Егер тіркеу куәлігін ұстаушы немес денсаулық сақтау жүйесінің маманы хабардар болса және дәрілік затты зардап шегумен байланысты ерекше жағдайларда қолдану бағдарламасы немесе тіркелмеген дәрілік затты қолданудың дербес бағдарламасы аясында күмәнді жағымсыз әсерді анықтаса, жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер келесі түрде ұсынылады:

1) егер жағымсыз әсер белсенді іздестіруді орындау барысында анықталса, күмәнді дәрілік затты қолдануға байланысты себеп-салдарлық байланыс түпнұсқамен немесе

тіркеу куәлігін ұстаушымен аз да болса мүмкін болады деп анықталған жағымсыз әсерлер туралы мәліметтерді ғана ұсыну керек. Оларды сұраныс бойынша алынған жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырған дұрыс;

2) егер жағымсыз әсерлер белсенді іздестіру/сұраныс шегінде анықталмаса, дәрілік затқа барлық жағымсыз және әдейі емес әсерлерді сұраныс бойынша алынбаған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырып, мәліметті тиісті түрде ұсыну қажет.

7-параграф. Пациенттерді қолдау бағдарламасы

268. Пациенттерді қолдау бағдарламасы – бұл мәліметтерді жинақтаудың ұйымдастырылған сызбасы, мұнда тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік затты пайдалануға қатысты мәліметтерді жинайды. Оған мысал, пациенттерді қолдау мен аурулар мониторингінің тіркеуден кейінгі бағдарламалары, пациенттер мониторингі, емделушілердің емге бейімділігі туралы ақпарат жинау, өтемақы/төлем жүйелері аясындағы мониторинг.

Мәліметтер жинақтаудың ұйымдасқан жүйелерінің әр түрін орындау барысында жағымсыз әсерлерге белсенді іздестіру жүргізуге болады, бұл кезде оларды сұраныс бойынша алынған мәлімдеме деп ескеру қажет. Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушымен аз да болса мүмкін болады деп анықтаған себеп-салдар байланысы бар жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер туралы ғана есептер құру қажет.

Егер мәліметтер жинақтаудың ұйымдасқан жүйелерінің аясында жағымсыз әсерлер белсенді іздестіру/сұраныс шегінде анықталмаса, тіркеу куәлігін ұстаушыға медициналық персоналымен немесе емделушімен хабарланса, дәрілік затқа барлық жағымсыз және әдейі емес әсерлерді сұраныс бойынша алынбаған күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер деп қарастырып, мәліметті тиісті түрде ұсыну қажет.

8-параграф. Ғылыми-медициналық әдебиетте жарияланған мәліметтер.

269. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар заң талаптарына сәйкес уәкілетті органдарға жағымсыз әсерлер туралы мәлімдемелер беру бойынша талаптарды орындай отырып, тиісті дәрілік заттарды қолдануға рұқсат етілген барлық елдердің ғылыми-медициналық әдебиеттеріндегі жарияланымдарға мониторинг жүргізулері тиіс

.

Ғылыми-медициналық әдебиеттердегі жарияланымдарға мониторинг жүргізу кезінде анықталған жағымсыз реакциялар туралы мәлімет (ақпарат) шұғыл мәлімдеуге жатпайды, егер жалпыға қолжетімді дерекқордан алынған мәліметтердің жалпылама талдауы ретіндегі немесе кесте немесе жолма-жол тізбектеу түріндегі пациенттер туралы мәліметтерге сілтеме әдебиеттердегі мақалалар болса. Әдебиеттегі бұл мақалалардың түрлері дәрілік заттарға байланысты қауіптілікті анықтау немесе сандық

бағалау үшін белгілі дәрілік заттарды қабылдайтын емделушілер тобында дамыған жағымсыз әсерлерді сипаттайды. Бұндай мақалалар көбіне фармакоэпидемиологиялық зерттеулермен байланысты және олардың басты мақсаты дәрілік заттардың жалпы пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуі мүмкін белгілі қауіптерді анықтау/бағалау.

Мұндай түрдегі мақалаларда ұсынылған қауіпсіздік бойынша мәліметтер қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептің тиісті бөлімдерінде қарастырылады және дәрілік заттардың пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуін талдау барысында көңіл бөлінеді. Бұдан басқа, дәрілік заттың пайда-қаупі арақатынастарына әсер етуі мүмкін қауіпсіздік бойынша кез келген жаңа ақпарат туралы Қазақстан Республикасының дәрілік зат тіркелген уәкілетті ұйымға кешіктірмей хабардар етілуі тиіс.

9-параграф. Сапа ақауымен немесе жалған дәрілік препарттармен байланысты күмәнді жағымсыз реакциялар

270. Күмәнді жағымсыз реакция туралы хабарлама күмәнді немесе расталған фальсификацияланған дәрілік препаратты немесе сапасы төмен дәрілік препаратты қолданумен байланысты болса, бұл хабарлама ол валидті хабарламаға қатысты болған жағдайда мәлімдеуге жатады.

Атап көрсетілген жағдайларда қоғамдық денсаулықты қорғау мақсатында дәрілік препарат бір немесе одан да көп ақаулы сериясын (-ларын) нарықтан алып тастау сияқты шұғыл шараларды атқару қажет болады. Тіркеу куәліктерін ұстаушыларда фальсификацияланған дәрілік заттарға немесе дәрілік заттың төмен сапасына байланысты күмәнді жағымсыз әсерлер туралы алынған мәліметтерді шапшаң бағалау мен тексеруді қамтамасыз ететін жүйе болуы тиіс. Сапаның төмендігі дәлелденген жағдайда дәрілік затты өндіруші мен уәкілетті ұйымды жылдам хабардар ету талап етіледі.

10-параграф. Дәрілік препарат арқылы инфекциялық агентке күдіктің берілуі

271. Кез келген организм, вирус немесе инфекциялық бөлшек (мысалы, трансмиссиялық кеуекті энцефалопатияны жұқтыратын прион, протеин), патогенділер немесе патогенсіздер жұқпалы агент болып саналады.

Инфекциялық агенттерді дәрілік препарат арқылы жұқтыруға күдіктену уәкілетті органға және уәкілетті ұйымға шұғыл жариялауға жататын маңызды жағымсыз реакция ретінде қарастырылады. Бұл талап вакциналарға да қолданылады.

Инфекцияның қоздырғышын жұқтыруға күмәндану дәрілік затты пайдаланған емделушіде инфекцияның бар екендігін көрсететін клиникалық белгілер немесе симптомдар, зертханалық зерттеулер негізінде қойылады. Дәрілік заттар арқылы

берілетіндігі белгілі жұқпаларды немесе жұқпалар қоздырғыштарын анықтауға ерекше көңіл бөлу қажет, дегенмен белгісіз қоздырғыштардың пайда болу қауіптерін де ескеру керек.

Инфекциялық агенттің дәрілік зат арқылы жұғуын күмәндануды бағалауда сақтық қажет және себептің (инъекция немесе қабылдау), жұқпа көзінің (мысалы, контаминация) және болжанған жұқпаны жұқтыру кезіндегі емделушінің клиникалық жағдайы (иммунодепрессивтік жағдай немесе алдында жасалынған вакцинация) арасын мүмкіндігінше айыра білу керек.

Күмәнді дәрілік заттың контаминациясының айғақталуы (сәйкес емес белсенділігін жою/жұқпа қоздырғыштардың белсенді зат ретіндегі вируленттілігінің әлсіреуін (аттенуациясын) қоса) жұқпалы қоздырғышының жұғуының және сапа төмендігіне күмәнданудың дәлелін күшейтеді.

11-параграф. Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру мен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алу арасындағы кезең.

272. Мемлекеттік тіркеуге өтініш беру мен мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алу арасындағы кезеңі ішінде тіркеу куәлігін ұстаушыда дәрілік заттың пайда-қауіп арақатынасына әсер етуі мүмкін ақпарат пайда болуы мүмкін. Тіркеу куәлігін ұстаушының міндетіне өтінімді қарау кезінде аталған ақпаратты уәкілетті ұйымға дереу ұсыну кіреді.

12-параграф. Мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің қолданылуын тоқтата тұрудан немесе күшін жоюдан кейінгі кезең

273. Тіркеу куәлігін ұстаушы мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің әрекет етуін тоқтатқаннан кейін де қарастырылып отырған дәрілік затқа қатысты күмәнді жағымсыз әсерлер туралы кез келген мәлімет жинақтауды жалғастырады.

Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік күшін жойған жағдайда, мысалы, кейіннен болған жағымсыз әсерлердің дамуын немесе ретроспективті түрде алынған жағымсыз әсерлер жағдайын бағалауды жеңілдету мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушыны күмәнді жағымсыз әсерлер туралы мәліметтер жинақтауға ниеттендіру керек.

13-параграф. Денсаулық сақтаудағы төтенше жағдайлар кезеңі

274. Денсаулық сақтаудағы төтенше жағдайлар – бұл Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен тиісті түрде танылған қоғамның саулығына төнген қатер. Денсаулық сақтауда төтенше жағдайлар туындаған жағдайда ұдайы есеп құру талаптарына түзетулер енгізуге болады. Мұндай келісімдер әрбір жеке жағдайларда қаралады және олар туралы тиісті мәлімдемелер ұлттық уәкілетті ұйымның веб-сайттарына орналастырылады.

14-параграф. Дәрілік заттарға қатысты сот талаптары негізіндегі мәлімдемелер

275. Дәрілік заттарға қатысты сот талаптарының нәтижесінде пайда болған мәлімдемелермен сұраныссыз алынған мәліметтер сияқты жұмыс жасау керек. Репортер немесе тіркеу куәлігін ұстаушы күмәнді дәрілік затпен аз да болса себеп-салдар байланысы бар деп анықтаса, жағымсыз әсерлер туралы ғана мәлімдемелерді ұсыну керек. Бұл жағдайларда шұғыл жарияланым заңнамада бекітілген өлшемдерді орындай отырып, жүзеге асырылады.

37-тарау. Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламаларды дайындау

1-парагаф. Күмәнді, өзара әрекеттесетін және қатар қолданылатын дәрілік препараттар жөніндегі ақпарат

276. Жағымсыз реакциялары жөніндегі мәлімдемелерде дозалау режимін және емдеуді бастаған және аяқтаған күнін көрсетіп, күмәнді, өзара әрекеттесетін және/ немесе қатар қолданылатын дәрілік препараттарды көрсеткен жөн. Құрамында біреуден көп белсенді заты бар біріктірілген дәрілік препараттарға қатысты әрбір әсер етуші затты бөлек көрсету керек.

Егер жағымсыз реакциялардың сипатталатын жағдайы емдік класпен ғана байланысты мәлімделсе, ол толық емес деп есептеледі және жағымсыз реакция жөніндегі мәліметтерді шұғыл ұсыну өлшемдеріне жауап бермейді. Күмәнді дәрілік зат жөнінде жеткіліксіз болған ақпаратты жинау үшін жағымсыз реакциялар оқиғасына қатысты кейіннен жұмыс жүргізуге күш салған жөн.

277. Күмәнді жағымсыз реакцияны көрсету/сипаттау MedDRA Халықаралық конференциясының үйлестіру (ICH) жөніндегі реттеуші қызметі терминологиясының Медициналық сөздігінің қолданыстағы версиясына сай орындалуы тиіс.

2-параграф. Жағымсыз реакцияларды сипаттау және себеп-салдарлық байланысын бағалау.

278. Әрбір жекелеген жағдай үшін жағымсыз реакциялардың дамуы жөніндегі қолда бар барлық ақпарат ұсынылады. Ақпарат өзгеру хронологиясында емделушінің жағдайы, клиникалық ағымын қоса есептегенде, емдік шаралар, аяқталуы және кейіннен алынған ақпарат қисынды уақытша реттілікпен ұсынылады. Сипаттамасы белгілі маңызды барлық клиникалық және онымен байланысты (зертханалық, диагностикалық және басқа да), емделушінің сипаттамасын, емдеу нақтылығын, ауру тарихын құбылыс(тар)дың клиникалық ағымын, жағымсыз реакцияларын және оның аяқталуын, маңызды зертханалық деректерді және күмәнді жағымсыз реакцияларды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын кез келген басқа ақпаратты қоса қамтитын

мәліметтер жан-жақты, дербес "медициналық есеп беру" болып табылады. Бұл қолдануға жарайтын болған жағдайларда союдың маңызды нәтижелері немесе қайтыс болғаннан кейінгі зерттеу нәтижелері қорытындыланады.

Уәкілетті ұйым және тіркеу куәлігін ұстаушылар, егер ұсынылған болса, түпдеректің (репортердің) себеп-салдарлық байланысын бағалауға қосымша күмәнді дәрілік препарат(тар) мен жағымсыз реакция(лар) арасындағы себеп-салдарлық байланысқа қатысты түсіндірме бере алады.

279. Талдаулар және аспаптық зерттеулер нәтижелері жағымсыз реакциялар сипаттамасында диагностика немесе реакция/құбылыстарды, дәрілік затпен байланысты емес себептерді зерттеуге арналған талдауларды (мысалы, дәрілік препарат әсерін туындаған гепатитке күмәнданғанда жұқпалы гепатитке серологиялық талдаулар) қоса, талдаулар және рәсімдер нәтижелерін тіркегені жөн. зерттеудің оң және теріс нәтижелері жөнінде мәлімдеу керек.

3-параграф. Одан кейінгі ақпарат

280. Жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелерді жіберуші, егер медициналық маңызды жаңа ақпарат алынса, жағымсыз реакциялар жөніндегі кейінгі ақпаратты дереу жібергені жөн. Маңызды жаңа ақпарат мысалы, күмәнді жаңа жағымсыз реакция(лар)ды, себеп-салдарлық байланысына баға беруге өзгерулерді және кез келген жаңа ақпаратты немесе оның медициналық бағалануына ықпалын тигізетін жағдай жөнінде бастапқы (бұдан бұрынғы) ақпаратты өзгерту жөніндегі деректерді көрсетеді. Шұғыл жарияланымды қажет ететін маңызды жаңа ақпаратты идентификациялау әрдайым медициналық қорытындыны керек етеді.

Ауырлық өлшемдері және/немесе әрбір жеке жағдайларды (мысалы, кейінгі ақпарат күрделі өлшемшарттарды күрделі жағымсыз реакцияның күрделі емес өзгеруіне әкеледі; себеп-салдарлық байланысты бағалау өзара байланыстың қандай да болсын өзгеру деңгейінен күмәнді өзара әрекеттесуге өзгереді) айтарлықтай өзгерістер ретінде ескерген және олар туралы ақпаратты шұғыл ұсыну талаптарына сай мәлімдеген жөн.

Егер кейінгі ақпарат бастапқы деректерге және бағалануына аздаған өзгерістер әкелген жағдайда, ол шұғыл ұсынуға жатпайды. Аздаған өзгерулердің мысалдарына жағдайды бағалауға немесе беруге ықпалынсыз кейбір күндегі кейбір күндердің мәнсіз өзгерулерін, немесе жағдайдың бұдан бұрынғы версиясында қателерді түзетулерді қамтиды. Дегенмен, кейінгі ақпараттың маңыздылығына қатысты медициналық сараптамалық пікірлер алған жөн, өйткені бірқатар жағдайларда формальді баға беру жеткіліксіз болуы мүмкін (мысалы, туған күнінің өзгеруі емделушінің жасы жөнінде ақпараттың елеулі өзгеруі болып табылуы мүмкін).

4-параграф. Жағдайлардың күшін жою

281. Күшін жойған жағдайлар – бұл баға беру рәсімдерінде көбіне ескерілмейтін жағдай. Күшін жою, егер барлық жағдай қате екендігі, немесе екінші нұсқалы есеп беру жағдайында екендігі байқалса, жағдайдың күшін жою Үдерісі жағдайдың тым дұрыс еместігін жолдаушының хабаршы хатын алушыға жеткізу арқылы орындалады. Алайда мәлімдемелерді жолдаушының фармакологиялық қадағалау деректерінің базасында сақтаған жөн.

38-тарау. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымымен ынтымақтастық

282. Уәкілетті ұйым олардың аумағында дәрілік препараттарға анықталған жағымсыз реакциялар жөніндегі деректерді Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының күмәнді жағымсыз реакциялар жөніндегі мәліметтерінің базасына енгізу мақсатында, Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының Ынтымақтастық Орталығына ұдайы ұсынып отыруды қамтамасыз етеді.

39-тарау. Қауіпсіздігі жөнінде мерзімді есеп беру

1-параграф. Қауіпсіздік жөніндегі кезеңдік есеп ұғымы және оның мақсаттары

283. Қауіпсіздігі жөніндегі мерзімді есеп беру фармакологиялық қадағалау жөніндегі құжат болып табылады, оның мақсаты тіркеу куәлігін ұстаушының тіркеуден кейінгі кезеңнің белгілі бір сатыларында дәрілік препараттың пайда/қаупі арақатынасына берілген бағаны ұсыну.

Уәкілетті ұйым жаңадан байқалуы мүмкін қауіптерді анықтап, ҚМЕ-ге баға береді және дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасын бағалауға ықпалын анықтайды. Бағалау нәтижелері бойынша уәкілетті орган әрі қарай зерттеу жүргізу/дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне сынақ жүргізу, дәрілік препаратты тіркеу статусына қатысты реттеуші әрекеттерді қолдану немесе, пайдасы қаупінен басым болған кезде, оның қолданылуын қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығына өзгерістер енгізу қажеттілігін белгілейді.

284. ҚМЕ-нің негізгі мақсаты қауіпсіздігі жөніндегі барлық жаңа деректерді және олардың дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі бейініне кумулятивтік ықпалын ескеріп, дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына жан-жақты және сыни талдаманы ұсыну болып табылады. ҚМЕ дәрілік препараттың өмірлік циклінің белгілі бір сатыларында дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына тіркеуден кейінгі баға беру құралы болып табылады.

285. Дәрілік препаратты тіркеуден кейін қолдану үдерісінде қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпарат анықталады, оған тіркеу куәлігін ұстаушының баға беруі негізінде жаңа деректердің пайда-қаупі арақатынасына ықпалына талдау жасау, осы көрсеткішті қайта бағалау жүргізіледі, сондай-ақ қауіптерді және оларды барынша төмендетуды басқару

жөніндегі тиімді шараларды енгізу жолымен пайда-қаупі арақатынасын оңтайландыру қажеттілігі анықталады.

2-параграф. ҚМЕ-де пайда-қауіп арақатынасына баға беру қағидаттары

286. Пайда-қауіп арақатынасына баға беру тұрғындардың денсаулығын қорғауды және қауіпті барынша төмендетудың тиімді шараларын іске асыру жолымен қауіпсіздігін арттыруды қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттың бүкіл іске қосыл циклы бойына үздіксіз сипатта болуы тиіс. Талдау үшін негіз есептік кезеңді құрайтын уақыттың тиісті аралықтары бойы жиналатын қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша ақпарат болып табылады. Бағалауға келесі сатылар кіреді:

1) есеп беру кезеңі ішінде алынған, жаңа потенциальді немесе теңдестірілген қауіптердің болғанын айғақтайтын байқалуы мүмкін жаңа дабылдарды анықтаумен, қауіпсіздік бойынша барлық ақпаратты, немесе бұрын идентификацияланған қауіп жөнінде бар болған білімді толықтыруды сыни талдап қорыту;

2) есеп беру кезеңі ішінде (клиникалық зерттеулер/сынақтар шегінде де, сондай-ақ медициналық іс-тәжірибеде қолданғанда) осы деректердің дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына ықпалына баға берумен, дәрілік препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі жөнінде барлық ақпаратты сыни талдап қорыту;

3) қандай да болса бір елде алғашқы тіркелген күнінен, қандай болса да бір елде интервенциялық клиникалық зерттеу жүргізу үшін алғашқы тіркелген күннен бергі кезең ішінде барлық кумулятивті деректер негізінде пайда-қауіп арақатынасына интеграциялық талдау жасау;

4) қауіпті барынша төмендету шаралары бойынша орындалуы немесе жоспарлануы мүмкін ақпаратты талдап қорыту;

5) фармакологиялық қадағалау жөніндегі қосымша қызмет бойынша дабылдарды және қауіптерді және/немесе ұсыныстарды бағалау жоспарын анықтау.

3-параграф. ҚМЕ дайындау қағидаттары

287. Тіркеу куәлігін ұстаушы құрамында әсер ететін белгілі бір заты немесе қолданылуы, енгізу тәсілдері, шығарылу түрі және дозалау режимі мақұлданған сол әсер етуші заттың біріктірілімі бар өзінің барлық дәрілік препараттары үшін бір ҚМЕ дайындайды. Белгілі бір жағдайларда, жеке ҚМЕ дайындамай-ақ, қауіпсіздігі бейінінің аспектілері тиісінше көрсетілген ҚМЕ жеке бөліміндегі жекелеген көрсетілімдері, шығарылу формалары, енгізу тәсілдері немесе дозалау режимдері бойынша деректер қажет етілуі мүмкін. Ерекше жағдайларда жеке ҚМЕ дайындау медициналық қолдануға түгелдей басқаша қолданыспен шығарудың өзгеше формасы жағдайында тиянақталуы мүмкін.

4-параграф. ҚМЕ құрамы

288. ҚМЕ есеп беру кезеңінде алынған жаңа ақпаратқа бағытталған, тіркелген күннен бастап алынған кумулятивті деректерді қамтиды. Кумулятивті ақпарат қауіпсіздігін жалпы бағалау және пайда-қауіп арақатынасына ықпалдасқан баға беру кезінде қарастырылады.

ҚМЕ пайда-қауіп арақатынасына кезекті баға беру кезінде ескерілетін тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша маңызды мәліметтер алудың барлық дереккөздері бойынша және тіркеу куәлігін ұстаушының иелігіндегі қорытынды ақпаратты қамтиды. Аталған ақпаратқа мыналар енгізіледі:

1. Медициналық қолдану нәтижелері бойынша қорытынды ақпарат:

1) кездейсоқ жарияланым деректері;

2) медициналық әдебиет деректері;

3) мониторингтің белсенді әдістері жәрдемімен алынған деректер (мысалы, ішкі немесе сыртқы бах деректерді талдау);

4) тіркеу куәлігін ұстаушының қарауындағы қауіпсіздігі жөніндегі дабылдар;

5) маркетинг немесе дистрибьюция бойынша серіктестерден алынған ақпарат;

2. клиникалық зерттеулер/сынақтар бойынша қорытынды ақпарат:

1) тіркеу куәлігін ұстаушылар немесе оның өкілдерімен жасалатын әрі қарай жалғасатын клиникалық зерттеулер/сынақтар, немесе есептік кезеңде аяқталған өзге зерттеулер (сынақтар);

2) зерттелетін дәрілік препаратты емдік қолдану;

3) обсервациялық немесе эпидемиологиялық зерттеулер;

4) дәрілік препаратты пайдалануды бағалау жөніндегі зерттеулер;

5) клиникаға дейінгі зерттеулер (уытты және in vitro зерттеулер);

6) дәрілік препаратты жасау немесе нарыққа шығару жөнінде тіркеу куәлігін ұстаушының серіктестерімен бірге жасалатын клиникалық зерттеулер;

7) емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі анықталған клиникалық зерттеулер, ол дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына баға беруге ықпалын тигізуі мүмкін;

3. басқа дереккөздерден қорытынды ақпарат:

1) ұқсас фармакотерапиялық топтың дәрілік препараттарының тиімділігін немесе қауіпсіздігін бағалауға қатысы бар өзге дереккөздерден алынған деректер;

2) өзге ҚМЕ немесе жасалатын дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша есептер (мысалы, келісімшарт серіктестері немесе зерттеудің бастамашылары);

3) ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат.

289. ҚМЕ келесі бөлімдерінде қамтылады:

1. Титул беті, куәландыруға қойылған қолды қоса

2. Негізгі мазмұнының қысқаша мазмұндамасы

3. Есеп беру мазмұнының кестесі:

1) Кіріспе

2) Әлемдегі тіркеу статусы

3) Қауіпсіздігі бойынша деректермен байланысты есеп беру кезеңі ішіндегі қабылданған шаралар

4) Дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпарат енгізілген өзгерістер

5) Дәрілік препараттың әсеріне іліккен емделушілер санын бағалау клиникалық зерттеулерге тартылған емделушілердің жалпы саны

Нарықта қолдану деректері бойынша, әсеріне іліккен емделушілердің жалпы саны

6) Қорытындылаған кестелік деректер Анықтамалық ақпарат

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған күрделі жағымсыз реакциялар бойынша қорытынды ақпарат тіркеуден кейінгі қолдану жөніндегі қорытынды ақпарат

7) Есеп беру кезеңінде клиникалық зерттеулер барысында алынған маңызды деректер түйіндемесі

Аяқталған клиникалық зерттеулер

Жалғасатын клиникалық зерттеулер

Ұзаққа созылған кейінгі мониторинг

Дәрілік препаратты басқаша емдік қолдану

Тіркелген біріктірілімді тағайындауға қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жаңа деректер

8) Интервенциялық емес зерттеулер деректері

9) Басқа клиникалық зерттеулер және басқа дереккөздерден алынған деректер

10) Клиникаға дейінгі зерттеулер деректері

11) Әдебиет

12) Басқа да мерзімдік есеп берулер

13) Бақыланатын клиникалық зерттеулердегі емдік тиімділігінің жеткілікісіздігі

14) ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат

15) Дабылдарды шолу: жаңа, қарастырылатын және аяқталға

16) Дабылдар және қаупін бағалау

Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қорытынды ақпарат

Дабылға баға беруа уіптерге және жаңа ақпаратқа баға беру

Қауіптерге сипаттама

Қауіпті барынша төмендету тиімділігі (егер қолдануға жараса)

17) Пайдасын бағалау

Клиникалық сынақтар және медициналық іс-тәжірибеде қолдану барысындағы тиімділігі жөнінде маңызды базисті ақпарат

Клиникалық сынақтар және медициналық іс-тәжірибеде қолдану барысындағы тиімділігі жөнінде байқалған жаңа ақпарат

Пайдасының сипаттамасы

18) Мақұлданған көрсетілімдері бойынша пайда-қаупі арақатынасы интеграцияланған талдау

Пайда-қауіп арақатынасының мәнмәтіні – медициналық қажеттілік және маңызды баламалар

Пайда-қауіп арақатынасын талдау рәсімдерін бағалау

19) Тұжырым және әрекеттер

20) ҚМЕ-ге қосымшалар

290. Титулды беті

Титулды бетте есеп беру нөмірі (есептер бірізді нөмірленеді), дәрілік препараттың атауы, халықаралық тіркелу күні, есеп беру кезеңі (не уәкілетті ұйымның сұранысы бойынша кезектен тыс беру ретін көрсету), есеп беру жасалған күні, тіркеу куәлігін ұстаушының деректері және ҚМЕ-ге енгізілген ақпараттың құпиялығы жөніндегі нұсқаулар көрсетіледі. Титулды беті қол қойылып, куәландырылады.

291. Негізгі мазмұнынан қысқаша мазмұндама. Мазмұнын қысқаша мазмұндаудың мақсаты - қауіпсіздігі жөнінде мерзімдік есеп берудегі мазмұнын жинақталған түрде және өте маңызды ақпаратты қысқаша көрсету. Осы бөлімге келесі ақпарат кіреді:

1) кіріспе, есеп беру нөмірін және есеп беру кезеңін көрсету;

2) дәрілік препараттың атауы, фармакотерапиялық класы, әсер ету механизмі, қолдануға көрсетілімі, шығарылу түрі, дозасы, енгізу тәсілдері;

3) клиникалық зерттеулер барысында кумулятивтік әсеріне баға беру;

4) тіркеуден кейінгі аралыққа және осы кезеңдегі кумулятивтік әсеріне баға беру;

5) аумағында дәрілік препаратты қолдануға рұқсат етілген елдер саны;

6) пайда-қаупі арақатынасына баға беру жөнінде жинақталған ақпарат;

7) клиникалық зерттеулер сатысында зерттеушінің брошюрасындағы және тіркеуден кейінгі сатыдағы медициналық қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтағы елеулі өзгерістерді, немесе қауіпті барынша төмендетудың өзге шараларын қоса, қауіпсіздігі бейінінің аспектілерімен байланысты қабылданған және ұсынылатын іс-әрекеттер;

8) Қорытындылар.

292. Есеп беру мазмұнынан қысқаша мазмұндама бөлімі қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есеп беру мазмұны бар кестемен қатар беріледі.

5-параграф. ҚМЕ әрбір бөлімінің мазмұнына қойылатын талаптар

293. Кіріспеде келесі ақпарат болуы тиіс:

1) халықаралық тіркеу күні, есеп беру кезеңі және есеп берудің рет нөмірі;

2) дәрілік препараттың атауы, фармакотерапиялық класы, әсер ету механизмі, қолдануға көрсетілімі, шығарылу түрі, дозасы, енгізу тәсілдері;

3) дәрілік препараттың тағайындалуымен ем қабылдап жүрген немесе клиникалық зерттеулерге енгізілген популяцияға қысқаша сипаттама;

4) ұсынылатын ҚМЕ-ге енгізілмеген ҚМЕ-дегі талап етілетін ақпаратқа қатысы бар кез келген қысқа сипаттама және түсініктеме.

294. ҚМЕ "Әлемдегі тіркеу статусы" бөлімі. ҚМЕ-нің осы бөлімінде әлем елдерінде алғашқы тіркелген күні, қолдануға мақұлданған көрсетілімдері, тіркелген шығарылу күні және дозалары қамтылатын қысқа шолу ақпараты, ҚМЕ дайындауына тіркелген күнін көрсетіп ұсынылуы тиіс.

295. ҚМЕ "Қауіпсіздігі жөніндегі деректермен байланысты есеп беру кезеңі ішіндегі шаралар" бөлімде есеп беру кезеңі ішінде әрі қарай созылған клиникалық зерттеулерге немесе сынақтарға да, сондай-ақ тіркеуден кейінгі қолданылуына да уәкілетті органдар, тіркеу куәлігін ұстаушы, клиникалық зерттеудің демеушісі немесе тапсырыс берушісі, деректерді мониторингілеу/бағалау жөніндегі комитет, қауіпсіздігі жөніндегі деректер негізіндегі этика бойынша комитет тарапынан қабылданған елеулі шаралар ұсынылады , олар:

1) тіркелген дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасына елеулі ықпалын тигізген; және (немесе)

2) нақты клиникалық зерттеу(лер) жүргізуге немесе жалпы дәрілік препаратты клиникалық жасау бағдарламасына ықпалын тигізген.

Бөлімде осы шараларды қолдану үшін негіздер және қажет болғанда, егер мұндайлар бар болса, қосымша ақпарат көрсетілуі тиіс.

1. зерттелетін дәрілік препаратқа қатысты қолданылатын шараларға мыналар енгізілуі мүмкін:

1) қауіпсіздік аспектілері немесе этикалық мәселелері бойынша клиникалық зерттеулер (сынақтар) жүргізуге рұқсат беруден бас тарту;

2) қауіпсіздігі немесе емдік тиімділігінің жеткіліксіздігі жөнінде деректердің байқалу себебінен клиникалық зерттеулерді/сынақтарды ішінара немесе толық тоқтату немесе клиникалық зерттеулерді/сынақтарды жоспарланған мерзімнен ерте толық тоқтату;

3) зерттелетін дәрілік препаратты немесе салыстыру препаратын кері қайтару;

4) клиникалық зерттеулер барысында зерттелетін көрсетілімдері бойынша қолдануға рұқсат алудан бас тарту, тіркеуге өтініш беруді ерікті түрде кері қайтаруды қоса;

5) қауіпті барынша төмендету шараларын енгізу, мыналарды қоса:

зерттеулер (сынақтар) хаттамасында қауіпсіздігі немесе тиімділігі бойынша деректер себеп болатын өзгерулер (дозалау режимінің өзгеруі, енгізу/енгізбеу өлшемшарттарының өзгерулері, зерттеу субъектілеріне мониторинг жөнінде қосымша шаралар енгізу, зерттеулер (сынақтар) ұзақтығын шектеу);

зерттелетін популяцияны және қолдану көрсетілімдерін шектеу:

қауіпсіздігі бейінінің аспектілерімен байланысты ақпараттық келісімдердің өзгерулері;

құрамының өзгерулері;

дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша ақпаратты ұсынудың ерекше тәртібі бойынша уәкілетті органдардың қосымша талаптары;

зерттеуші дәрігерлерді немесе медицина персоналын арнайы хабардар ету; және

қауіпсіздік бейінінің аспектілері бойынша жаңа зерттеулер жүргізуді жоспарлау.

2. Тіркелген дәрілік препаратқа қатысты қолданылатын шараларға мыналар қамтылады:

1) тіркеу куәлігінің қолданылысын ұзартудан бас тарту;

2) тіркеу куәлігін тоқтату немесе кері қайтару;

3. Қауіпті барынша төмендету жоспарын енгізу, мыналарды қоса:

1) қауіпті барынша төмендетудың өзге шараларының таратылуына немесе енгізілуіне елеулі шектеулер;

2) тағайындау көрсетілімдерін немесе дәрілік препарат тағайындалатын емделушілер тобын шектеуді қоса, өндіру бағдарламасына ықпалын тигізуі мүмкін медициналық қолданылуы жөніндегі бұрыннан бар өзгерулер;

3) медициналық персоналды арнайы хабарландыру;

4) тіркеуден кейін зерттеулер жүргізуге уәкілетті органдар тарапынан қойылатын талаптар.

296. ҚМЕ "Дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген өзгерулер" бөліміде есеп беру кезеңі ішінде дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша анықтамалық ақпаратқа енгізілген бұрыннан бар барлық өзгерулер жөніндегі ақпарат көрсетіледі. Осы елеулі өзгерулерге қолдануға болмайтын жағдайлар, сақтандырулар, айрықша нұсқаулар, күрделі жағымсыз реакциялар жөніндегі ақпаратпен толықтыру, ерекше көңіл аударатын жағымсыз реакциялар, өзара әрекеттесуі реакциялары; әрі қарай жалғастырылған және аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтардың маңызды деректер; клиникаға дейінгі зерттеудің маңызды деректері (мысалы, канцерогенділігін білу) бөлімдеріндегі өзгерістер қамтылады. Осы өзгерістер деректері бойынша ақпарат ҚМЕ-нің тиісті бөлімдерінде көрсетілуі тиіс. ҚМЕ-ге қосымшаларда тиісті өзгерістерімен дәрілік препараттың қауіпсіздігі жөніндегі анықтамалық ақпарат версиясы қоса ұсынылуы тиіс.

Тіркеу куәлігін ұстаушы, қауіпсіздігі жөніндегі негізгі ақпараттың жаңартылған версиясын тіркеу куәлігін ұстаушының оны қосымшада көрсетуі негізінде, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа енгізілген және енгізу сатысындағы өзгерістер туралы ақпаратты да ұсынады.

297. ҚМЕ "Әсерге ұшыраған емделушілер санына баға беру" бөлімі ҚМЕ-де дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілер санының, сату ауқымына және тағайындалу санынан қатысты барлық деректерді қоса, нақты бағасы бар. Осы баға, тіркеу куәлігін ұстаушыдағы қолжетімді барлық деректерге және дәрілік препаратты пайдалануға баға беру жөнінде бақыланатын зерттеулер нәтижелеріне негізделіп мақұлданған қолданудан қалайша ерекшеленуі мүмкіндігін көрсете отырып, нақты

медициналық іс-тәжірибеде қолданудың сапалық және сандық талдауымен қоса беріледі.

Осы бөлімде дәрілік препараттың ықпалына тап болған популяцияның көлемін және сипаттамасын, баға беру үшін пайдаланылатын қысқаша сипаттамасын және пайдаланылатын әдістің кемшілігін көрсетуді қоса, бағалау ұсынылады.

Субъектіге немесе емделушіге әсерін бағалаудың үйлесімді әдістері ҚМЕ барлық бөлімдерінде бір дәрілік препарат үшін пайдаланылады. Егер бағалаудың пайдаланылып жүрген әдісін алмастыру орынды болып табылса, екі әдіс те және олар бойынша есеп-қисаптардың ҚМЕ-ге ауыстырылуы түсіндіріле отырып, көрсетіледі.

298. ҚМЕ "Клиникалық зерттеулерде әсерге ұшыраған емделушілердің жалпы саны " бөлімшесінде клиникалық зерттеулерге/сынақтарға енгізілген емделушілер жөнінде келесі ақпарат бар (кесте форматы ұсынылады):

1) әріқарай созылатын және аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтар қамтылған және зерттелетін дәрілік препараттың, плацебо және/немесе белсенді препараттың әсеріне ұшыраған зерттеу субъектілерінің жасалатын дәрілік препаратты халықаралық мақұлдау күнінен бастап салыстырғандағы кумулятивті саны. Айналымда ұзақ уақыт болған дәрілік препараттар үшін толық ақпарат жеткілікті емес екендігін мойындалуы мүмкін;

2) ықпалға іліккен зерттеу субъектілері бойынша өте толық кумулятивті ақпарат, мыналар болғанда (мысалы, зерттеудің барлық бағдарламасы бойынша жасы, жынысы, нәсілі топтастырылған);

3) тағайындалған дозаларға, енгізілу жолдарына, емделушілердің қосалқы топтарына қатысты зерттеулер/сынақтар арасындағы маңызды айырмашылықтар;

4) егер клиникалық зерттеулер/сынақтар емделушілердің ерекше топтарында (мысалы, жүкті әйелдер, бүйрек, бауыр функцияларының, жүрек-қантамыр жүйелерінің бұзылулары бар емделушілер; клиникалық тұрғыдан маңызды генетикалық полиморфизмі бар емделушілер) жүргізілсе, ықпалы бойынша деректер ұсынылады;

5) зерттелетін дәрілік препарат немесе салыстыру препаратын(тарын) алуға рандомизирлерген субъектілер арасында әсер ету уақыты бойынша елеулі айырмашылықтар бар болғанда, немесе клиникалық зерттеулер/сынақтар арасында әсер ету ұзақтығы бойынша сәйкессіздіктерде субъект-уақыт (емделушіл-күндер, - айлар немесе – жылдар) көріністерінде әсерлеріне баға берген жөн;

6) зерттелетін препараттың дені сау еріктілерге әсер етуі бойынша деректердің, жалпы алғанда, бақыланатын жағымсыз реакциялар типіне байланысты, әсіресе емделушілер бірлі-жарым дозаның әсеріне ұшыраған кезде қауіпсіздігі бейініне баға беру үшін маңыздылығы аз болуы мүмкін. Осындай деректер қажет болған жағдайда түсініктерімен бірге жекелей ұсынылады;

7) клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында байқалған жағымсыз реакциялар бойынша талдап жинақталған ақпараттарда күрделі жағымсыз реакциялар көрсетілген,

бұл мүмкін болған кезде емделушіге әсер етуін бағалау бойынша тиісті көрсетілім жасалады;

8) белгілі бір аса маңызды клиникалық зерттеулер/сынақтар үшін емделушілерді демографиялық сипаттау бөлек ұсынылады.

299. ҚМЕ "Нарықта қолдану деректері бойынша, әсер етуге ұшыраған емделушілердің жалпы саны" бөлімшесі.

Бұл мүмкін болған жағдайларда, кумулятивті әсері бойынша (халықаралық тіркелген күнінен бастап) және белгілі бір аралық ішіндегі (бұдан бұрынғы ҚМЕ бойынша деректерді жинаудың аяқталған күнінен бастап) әсері бойынша жекелей бағалау ұсынылады. Бөлімде әсеріне және әдісіне (-теріне) ұшыраған, олардың жәрдемімен анықтау және бағалау жүргізілген емделушілер саны бойынша бағалау ұсынылуы тиіс. Егер әсеріне іліккен емделушілер санының есеп-қисабын жасауды жүзеге асыру мүмкін болмаса, негіздеме ұсынылуы тиіс. Егер емделушілер санына баға беруді орындау мүмкін болмаса, оларды орындау әдіс(тер)і көрсетілетін бағалаудың баламалы нұсқаулары ұсынылуы тиіс. Әсерін бағалаудың баламалы көрсеткішінің мысалы емделуші-күн және тағайындалғаны (есептен шығарылған) күні көрсеткіші болып табылады. Тек осы көрсеткіштер жеткіліксіз болған жағдайларда ғана салмақ бірлігімен немесе дозалармен берілген сату көлемін бағалау пайдаланылуы мүмкін. Емделушілерге әсер етуі жөнінде деректер алу үшін белгіленген тәуліктік дозаның (DDD) концепциясы қолдануға болады.

Әсер етуі бойынша деректер дәрілік препаратты пайдаланудың келесі санаттары бойынша берілуі тиіс:

1. тіркеуден кейінгі қолданылуы (клиникалық зерттеулер немесе сынақтарды қоспағанда):

Жалпы бағалау ұсынылуы тиіс. Деректерге қосымша жынысы, жасы, көрсетілімі, дозалары, шығарылу түрлері және бұл қолданылуға болатын аумақ бойынша бөлініп ұсынылуы тиіс. Дәрілік препаратқа байланысты, өзге ауытқулар маңызды ретінде, мысалы, жасалған вакцинациялар саны, енгізілу тәсілі және емдеу ұзақтығы берілуі мүмкін.

Егер жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер сериясы, дабылдың шамамен бар болуы байқалған жағдайда, егер бұл мүмкін болса, тиісті қосалқы топ ішінде әсері жөніндегі деректер ұсынылуы тиіс.

2. тіркеуден кейін ерекше популяциялық топтарда қолданылуы:

Егер тіркеуден кейінгі сатыда препарат ерекше популяциялық топтарда пайдаланылған жағдайда, әсеріне ұшыраған емделушілердің кумулятивті санына қатысты жеткілікті ақпарат, және пайдаланылатын есеп-қисап әдісі ұсынылуы тиіс. Осы дереккөздерге регистрлерді қоса, ерекше популяциялық қосалқы топ бойынша

деректер алу үшін тікелей жасалған интервенциялық емес зерттеулер қамтылуы мүмкін . Осы бөлім бойынша баға беру қамтылатын популяцияларға мыналар қамтылады, бірақ мұнымен шектелмейді:

1) педиатриялық популяция;

2) егде жастағы популяция;

3) жүктілік және бала емізу кезеңіндегі әйелдер;

4) бауыр және/немесе бүйрек функциясы бұзылған емделушілер;

5) қатар жүретін өзге патологиясы бар емделушілер;

6) ауруының ауырлық дәрежесі клиникалық зерттеулер барысында зерттелетін дәрежедегіден

айырмашылығы бар емделушілер;

7) генетикалық полиморфизмін (дерін) тарататын қосалқы популяциялар;

8) өзге нәсілге және этникаға жататын емделушілер.

3. Дәрілік препаратты қолдану ерекшеліктері

Егер тіркеу куәлігін ұстаушыға дәрілік препаратты қолданудың белгілі бір ерекшеліктері жөнінде ақпарат белгілі болса, осы ерекшеліктердің сипаттамасы берілуі және қауіпсіздігі деректеріне қатысты бағалау және интерпретация жасалуы тиіс. Мұндай ерекшеліктердің қатарына, атап айтқанда, медициналық іс-тәжірибеде мақұлданғандар қатарына енгізілмеген көрсетілімдері бойынша қолдану жатады. Егер тиісті деректер бар болса, тіркеу куәлігін ұстаушы осы қолдану қаншалықты клиникалық хаттамалармен, клиникалық зерттеулердің дәлелді базасымен қуатталатынына қатысты немесе жалпы тіркелген баламалардың жоқтығының себеп болуына түсініктеме жасай алады. Осы қолданудың сандық бағасы, егер осындай деректер бар болса, ұсынылуы тиіс.

300. ҚМЕ "Талдап жинақталған кестелік деректер" бөлімі. ҚМЕ осы бөлімінің мақсаты талдап жинақталған кестелік деректер формасындағы клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз реакциялар/құбылыстар бойынша деректерді ұсыну болып табылады. Тіркеу куәлігін ұстаушының қарап шешуіне ұғыну мен түсінуді жеңілдету мақсатында білгілі бір деректер аспектілерінің үлгілік көрінісі берілуі мүмкін.

Талдап жинақталған кестелік деректерде күрделі жағымсыз реакциялар санына жатқызу заңнамамен белгіленген ауырлық өлшемшарттарын пайдалана отырып, жағымсыз реакциялар жөнінде жекелеген мәлімдемелерге баға беру бойынша жасалғандарға сәйкес келуі тиіс. Ауырлығын бағалау ҚМЕ-ге енгізу үшін деректерді дайындаанда өзгермеуі тиіс.

301. ҚМЕ "Анықтамалақ ақпарат" бөлімшесі қосалқы топта жағымсыз құбылыстарды/реакцияларды талдау үшін пайдаланылатын терминологиялық классификатор версиясы көрсетіледі.

302. ҚМЕ "Клиникалық зерттеулер немесе сынақтар барысында байқалған күрделі құбылыстар бойынша талдап жинақталған деректер" бөлімшесінде тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыруымен жүргізілген клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында жасалған дәрілік препаратты халықаралық мақұлданған күннен бастап ағымдағы ҚМЕ бойынша деректерді жинау аяқталған күнге дейін байқалатын күрделі жағымсыз құбылыстары бойынша талдап жинақталған кумулятивті кестелік деректер енгізілетін қосымша негіздеме берілуі тиіс. Тіркеу куәлігін ұстаушы істен шығарылған деректерге (мысалы, клиникалық зерттеулер (сынақтар) нәтижелері бойынша деректер бірнеше жылдар бойы түсініксіз болуы мүмкін) түсінік жасауы тиіс. Кестелік формада берілген деректер зерттелетін дәрілік препарат үшін, сондай-ақ сарыстырма (белсенді және плацебо) препараттар үшін ағзалық-жүйелік класс бойынша жағымсыз реакцияларына жіктеліп жатқызылуына сәйкес топтастырылуы тиіс. Бұл мақсатқа сай болған кезде, деректер клиникалық зерттеулер (сынақтар), көрсетілімдері, енгізу жолдары және өзге де ауытқымалары бойынша топтастырылған түрде ұсынылуы тиіс.

Келесі аспектілер қаралуы тиіс:

1) сирек жағымсыз реакциялары бойынша себеп-салдарлық байланысына берілген баға ұсынылады. Зерттелетін дәрілік препараттың да, және салыстырма және плацебо препараттардың да барлық күрделі жағымсыз құбылыстары жөніндегі, топтық салыстырма, соның ішінде жиілігіне қатысты деректерді ұсынған жөн. Тағайындалатын доза мен жиілігінің өзара байланысы көрсетілген деректерді ұсыну пайдалы болып табылады;

2) талдап жинақталған кестелік деректерге клиникалық зерттеулерде күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша көрінбейтін де, сондай-ақ көрінетін де деректер қамтылуы тиіс. Көрінетін деректер аяқталған клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша және белгілі бір себептерден көрінетін, жекелеген жағдайларда, мысалы, қауіпсіздік аспектілері немесе шұғыл жарияланым қажеттіліктерінің орындалуы бойынша ұсынылуы мүмкін. Клиникалық зерттеулердің демеушілері/тапсырыс берушілері және тіркеу куәлігін ұстаушы ҚМЕ-ны дайындаумен байланысты тікелей көрінетін етіп жасамайды;

3) белгілі бір жағымсыз реакциялар талдап жинақталған ақпараттан шығарылуы мүмкін, бірақ барлық ұқсас шығарылып тасталғандар есеп беруде негізделуі тиіс. Мысалы, хаттамада шұғыл жарияланым шараларынан шығарылып тасталған ретінде белгілі болған жағымсыз реакциялар және мақсаттық популяцияға тән болып табылуы, немесе соңғы нүктеге сәйкес келуі себепті деректердің жалпы базасына енгізілетіндері ғана.

303. ҚМЕ "Тіркеуден кейінгі қолданылу деректері бойынша талдап жинақталған деректер" бөлімшесінде бүкіл есеп беру кезеңінде және дәрілік препараттың халықаралық тіркелген күнінен бастап деректерді жинау аяқталғанға дейінгі кумулятивті жағымсыз реакциялар бойынша талдап жинақталған деректер кестелік

түрде енгізілетін қосымша бойынша негіздемесі ұсынылады. Медициналық персоналынан, тұтынушылардан, емделушілерден, уәкілетті органдардан деректерді және медициналық әдебиетте жарияланған деректерді қоса, интервенциялық емес зерттеулер және кездейсоқ жарияланым барысында алынған жағымсыз реакциялар жөніндегі мәлімдемелер енгізіледі. Күрделі және күрделі емес жағымсыз реакциялар бөлек кестелерде ұсынылуы тиіс. Кестеде деректер ағзалық-функциональді класс бойынша жіктемеге сәйкес орналастырылуы тиіс. Қауіпсіздік бейінінің маңызды аспектілері бойынша көрсетілімі, енгізу тәсілі және өзге параметрлері бойынша деректері тостастырылған жағымсыз реакциялардың бөлек жеке кестелері ұсынылуы мүмкін.

304. ҚМЕ "Есеп беру кезеңі ішінде клиникалық зерттеулер (сынақтар) барысында алынған маңызды деректер түйіндемесі" бөлімі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы қосымшаға олардың ұйымдастыруымен дәрілік препараттың қауіп деңгейлерін идентификациялау, сипаттау және мөлшерін бағалау, қауіпсіздігі бейінін айғақтау немесе есеп беру кезеңі ішінде аяқталған немесе әріқарай жалғастырылатын қауіпті барынша төмендету шараларының тиімділігін бағалау мақсатында атап өтілген интервенциялық клиникалық зерттеулерді ұсынады.

Егер бұл мүмкін болып табылса, деректерді жыныстық және жас шамасы белгілері (әсіресе ересектерде балалар популяциясымен салыстырғанда), көрсетілімдері, дозалау режимі және аймақтар бойынша санатқа бөлген жөн.

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған дабылдар ҚМЕ-нің 15 бөлімінде (" Дабылдарға шолу жасау: жаңа, қаралатын және аяқталған") кестелік түрде ұсынылуы тиіс. Дабылдар үшін осы дабылдардың потенциальді немесе идентификацияланған қауіптер болып табылатын-табылмайтындығына баға беріледі, қауіп сәйкесінше ҚМЕ-нің 16 бөлімінде ("Қауіптерді және жаңа ақпаратты бағалау", "Қауіптер сипаттамасы") бағаланады және сипатталады.

ҚМЕ-нің осы бөлімінде есеп беру кезеңі ішінде келесі дереккөздерден алынған тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде клиникалық тұрғыдан маңызды деректер бойынша талдап жинақталған ақпарат берілуі мүмкін:

305. "Тыйым салынған клиникалық зерттеулер" бөлімшесі есеп беру кезеңі ішінде аяқталған клиникалық зерттеулер/сынақтар нәтижесінде алынған қысқа ақпаратты ұсынады. Осы ақпарат қысып жинақталған түрде немесе синопсис формасында ұсынылады. Ол қауіпсіздік бойынша бұрын идентификацияланған дабылдарды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын ақпаратты, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі жаңа дабылдар бойынша айғақтамаларды қамтиды.

306. ҚМЕ "Жалғасатын клиникалық зерттеулер/сынақтар" бөлімшесі егер тіркеу куәлігін ұстаушыға әрі қарай созылған клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында алынған (мысалы, қауіпсіздігін аралаық талдау барысында, немесе айқындалған күрделі жағымсыз құбылыстардың разослеплениясы нәтижесінде байқалған)

клиникалық тұрғыдан маңызды ақпарат белгілі болған жағдайда, осы бөлімде қауіпсіздік бойынша айқындалған жаңа ақпарат жөніндегі ақпарат қысқаша мазмұндалуы тиіс. Бұл бөлім қауіпсіздік бойынша бұрын идентификацияланған дабылдарды айғақтайтын немесе жоққа шығаратын ақпаратты, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі жаңа дабылдар бойынша айғақтамаларды қамтуы мүмкін.

307. ҚМЕ "Кейіннен ұзақ бақылау" бөлімшесі.

Клиникалық зерттеулер/сынақтарға енгізілген емделушілерді кейіннен ұзақ бақылау жөнінде деректер бар болған жағдайларда, бөлімде қауіпсіздік бейіні деректері көзқарасы тұрғысынан маңызды кейіннен ұзақ бақылау нәтижесінде алынған ақпарат беріледі.

308. ҚМЕ "Дәрілік препараттардың өзгеше емдік қолданылуы" бөлімшесі.

ҚМЕ-нің осы қосалқы бөлімі тіркеу куәлігін ұстаушы арнайы хаттама (мысалы, кеңейтілген мүмкіндігі бар бағдарлама, зардап шегудің ерекше жағдайларымен байланысты пайдаланылатын, жекелей мүмкіндік және басқа бағдарлама) бойынша жүргізген басқа бағдарламалар нәтижесінде алынған клиникалық тұрғыдан маңызды ақпаратты қамтиды.

309. ҚМЕ қосалқы "Бекітілген біріктірілімдерді тағайындауға қатысты қауіпсіздігі жөніндегі жаңа деректер" бөлімі.

Егер ұлттық уәкілетті органдармен басқаша берілмесе, келесі деректер біріктірілген емге қатысты ұсынылуы тиіс:

1) егер дәрілік препарат бекітілген дәрілік ем компоненті немесе дәрілік емнің көп компонентті режимі ретінде тағайындау үшін мақұлданса, бөлімде біріктірілген емді қолданудың қауіпсіздігі жөнінде маңызды деректер жинақтап қорытылуы тиіс;

2) егер дәрілік препарат біріктірілген дәрілік препарат болып табылса, осы бөлім әрбір жекелеген компонент бойынша қауіпсіздігі жөнінде маңызды ақпаратты жинап қорытады.

310. ҚМЕ "Интервенциялық емес зерттеулер деректері" бөлімі.

Осы бөлімде есеп беру кезеңі ішінде қол жетімді болған қауіпсіздігі жөніндегі тиісті ақпарат немесе, тіркеу куәлігін ұстаушының ұйымдастыруымен жүргізілген интервенциялық клиникалық зерттеулер/сынақтар нәтижелері бойынша алынған олардың пайда-қаупі арақатынасына баға беруге ықпалы жөнінде деректер (мысалы, обсервациялық зерттеулер, эпидемиологиялық зерттеулер, белсенді мониторинг бағдарламалары) жинап қорытылады. Бөлімге дәрілік препараттың пайдаланылуын бағалау бойынша жүргізілген зерттеу нәтижелерінен алынған қауіпсіздігі бейіні аспектілеріне қатысы бар деректер енгізіледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы есеп беру қосымшасына қауіпсіздігі бейінінің қауіп төндіретін аспектілерін анықтау, сипаттау және сандық баға беру, дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінін айғақтау немесе есеп беру кезеңі ішінде жасалған немесе жасалып жатқан қауіпті барынша төмендету шараларының тиімділігіне баға беру мақсатында

тіркеу куәлігін ұстаушы ұйымдастырған барлық интервенциялық емес зерттеулердің/ сынақтардың тізімі (мысалы, тіркеуден кейін қауіпсіздігіне жүргізілетін зерттеулер) енгізіледі.

Есеп беру кезеңі бойы орындалу сатылары жөніндегі есептер немесе дайындалған қорытынды есептер ҚМЕ қосымшасына енгізіледі.

311. ҚМЕ "Басқа клиникалық зерттеулер және басқа дереккөздерден алынған деректер" бөлімде дәрілік препараттың пайда-қаупі арақатынасын бағалауға қатысты және басқа клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша алынған немесе есеп беру кезеңі ішінде тіркеу куәлігін ұстаушыға қол жетімді болған басқа дереккөздерден алынған (мысалы, рандомизацияланған клиникалық зерттеулерді мета-талдау нәтижелері, дәрілік препаратты жасау бойынша сериктестердегі қауіпсіздік жөніндегі және өзге де деректер) ақпарат жинап қорытылуы тиіс.

312. ҚМЕ "Клиникаға дейінгі зерттеу деректері" бөлімде есеп беру кезеңі ішінде атқарылған немесе аяқталған клиникаға дейінгі in vivo және in vitro зерттеулер (мысалы , канцерогенділігін, репродуктивтік уыттылығын немесе иммуноуыттылығын зерттеулер) нәтижесінде алынған қауіпсіздік бейініне қатысты маңызды деректерге қатысты талдап жиналған ақпарат ұсынылады. Алынған деректердің қауіпсіздік бейініне ықпал етуін бағалау ҚМЕ 16 бөлімінде ("Дабыл және қауіпті бағалау") және 18 бөлімінде ("Мақұлданған көрсетілімдері бойынша пайда-қауіп арақатынасына интеграцияланған талдау") берілуі тиіс.

313. ҚМЕ "Әдебиет" бөлімге бұдан бұрынғы ғылыми әдебиетте сараптамалық бағалау жарияланған, немесе жарияланбаған монографиялардан алынған, дәрілік препаратқа қатысы бар және есеп беру кезеңінде тіркеу куәлігін ұстаушыға қол жетімді болған, қауіпсіздік жөніндегі жаңа және маңызды деректер енгізіледі.

ҚМЕ дайындау үшін әдебиеттік ізденіс жағымсыз реакциялар жөніндегі жекелеген мәлімдемелерді іздеу мақсатында жүзеге асырылған шаралған қарағанда ауқымдырақ, өйткені ол зерттеу субъектілері тобында қауіпсіздігі көзқарасы тұрғысынан аяқталуы бағаланған зерттеулерді де қамтиды.

Іздеуге енгізілетін, бірақ олар жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары бойынша деректер алу мақсатында жүзеге асырғанда әрдайым байқала бермейтін қауіпсіздік бейінінің ерекше аспектілері мыналарды қамтиды:

1) жағымсыз зардаптармен қатар жүрмейтін жүктілік соңы (үзілуін қоса);

2) педиатриялық популяцияда қолданылуы;

3) зардап шегушілердің ерекше жағдайларымен байланысты бағдарлама бойынша, тағайындауды дербес бағдарламалары бойынша қолдану;

4) тиімділігінің болмауы;

5) асимптоматикалық артық дозалану, сәйкес келмейтін және дұрыс емес қолдану;

6) жағымсыз зардаптармен қатар жүрмейтін медициналық қателер;

7) клиникаға дейінгі зерттеулердің маңызды нәтижелері.

Егер қолдануға жарамды болса, бөлімде осы топтың белсенді басқа заттары бойынша ақпарат қарастырылады.

314. ҚМЕ бөлімі "Басқа да мерзімдік есеп берулер"

ҚМЕ-нің бұл бөлімі уәкілетті ұйыммен уағдаластық бойынша тіркеу куәлігін ұстаушы дәрілік препаратқа біреуден көп ҚМЕ дайындаған белгілі бір жағдайларда ғана қолданылады: көптеген көрсетілімдері және/немесе шығарылу түрі бар дәрілік препараттың белгіленген біріктірілімі жағдайында. Жалпы, тіркеу куәлігін ұстаушы бір әсер етуші затқа бір ҚМЕ дайындайды (егер уәкілетті органдар өзгеруді қажет етпейтін жағдайларды қоспағанда); бір дәрілік препарат үшін бірнеше ҚМЕ дайындалған жағдайда, бұл бөлімде, басқа ҚМЕ-ден алынған қауіпсіздігі жөніндегі маңызды деректер, егер ол осы ҚМЕ-нің өзге бөлімдерінде ұсынылмаса, талдап қорытылуы тиіс.

Келісімшарт уағдаластығы негізінде қолжетімді болған жағдайда. Тіркеу куәлігін ұстаушы басқа тараптың (мысалы, демеушілердің немесе өзге де серіктерстердің) есеп беру кезеңі ішінде ҚМЕ-де ұснылғандардан алынған қауіпсіздік жөніндегі маңызды деректерді талдап жинақталған түрде ұсынады.

315. ҚМЕ "Бақыланатын клиникалық зерттеулердегі емдік тиімділіктің жеткіліксіздігі" бөлімі

Клиникалық зерттеулер кезінде алынған деректер күрделі және өмірге қауіп төндіретін ауруларды емдеу және профилактика үшін емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін, немесе қолданылған емге емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін айғақтауы мүмкін, бұл деректер мақсаттық популяция үшін елеулі қаупін айғақтауы мүмкін және ҚМЕ-ні осы бөлімінде талдануы және жинақтап қорытылуы тиіс.

Егер бұл пайда-қаупіне баға беруге қолдануға келсе, өмірге қауіп төндіретін патологияны емдеу үшін арналмаған дәрілік препараттардың емдік тиімділігінің жеткіліксіздігін көрсететін клиникалық зерттеу деректеріне де осы бөлімде талдау жасалуы тиіс.

316. ҚМЕ "ҚМЕ дайындауды аяқтағаннан кейін алынған маңызды ақпарат" бөлімде деректерді жинау аяқталғаннан күннен кейін, бірақ ҚМЕ дайындау кезеңінде алынған қауіпсіздік және тиімділік жөніндегі әлеуетті маңызды деректер талдап қорытылады. Мысалға клиникалық маңызды жаңа жарияланымдар деректері, кейіннен бақылаудың маңызды деректері, клиникалық тұрғыдан маңызды токсикологиялық деректер, сондай-ақ тіркеу куәлігін ұстаушының, деректерді бағалау комитеттерінің, уәкілетті органдардың қауіпсіздік бейіні аспектілерімен байланысты алдын ала қабылдаған барлық әрекеттері қамтылады. Жағымсыз реакциялар жөніндегі жаңа жекелей мәлімдемелер бөлімге, олар маңызды көрсеткіш жағдайлары (мысалы, маңызды жағымсыз құбылыстың алғашқы даму жағдайы) немесе қауіпсіздік бойынша маңызды дабыл болып табылатын жағдайлардан басқасында, енгізілмеуі тиіс. Бөлімнің деректері қауіпке және жаңа ақпаратқа баға берген кезде ескерілуі тиіс.

317. ҚМЕ "Дабылдарға шолу жасау: жаңа, қаралатын және аяқталған" бөлімі.

Осы бөлімнің мақсаты есеп беру кезеңі ішінде байқалған дабылдарға, бағалау сатысындағы дабылдарға және бұрынғы бағалауға жасалған толық шолуды ұсыну.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы дабылдарды анықтау үшін пайдаланылатын әдісті, сондай-ақ дабылдарды анықтауға арналған дереккөздердің қысқаша сипаттамасын ұсынады.

Байқалған жаңа дабылдарға есеп беру кезеңінде анықталған дабылдар жатады. Қаралатын дабылдарға деректерді жинауды аяқтаған күнге баға беру сатысында болған дабылдар жатады. Аяқталған дабылдарға есеп беру кезеңінде аяқталған дабылдар жатады. Есеп беру кезеңі ішінде бір мезгілде жаңа да және аяқталған да дабылдар аяқталған дабылдар бөліміне жатады.

Бөлімге есеп беру кезеңінде қарастырылған және аяқталған дабылдар бойынша, кестелік формада берілген деректер енгізіледі. Кесте есепке қосымшалар түрінде қоса беріледі. Тіркеу куәлігін ұстаушының қарауына бұл ақпарат, бұрын аяқталған дабылдарды қоса, дабылдардың кумулятивті деректері енгізілуі мүмкін, мұндайда дабылдар бойынша талдап қорытылған күн көрсетіледі.

Дабылдарға толық баға беру ҚМЕ-нің "Дабылдарға баға беру" және "Қауіптерге және жаңа ақпаратқа баға беру" бөліміне енгізіледі.

318. ҚМЕ "Дабылдарға және қауіпке баға беру" бөлімі.

319. ҚМЕ "Қауіпсіздігі жөніндегі мәселелер бойынша қорытынды ақпарат" бөлімшесі.

Қосалқы бөлімнің мақсаты қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді көрсететін қауіпсіздік бейінінің маңызды аспектілері бойынша негізгі талдап қорытылған ақпаратты қауіпсізді жөнінде әрбір мәселе бойынша, осы аспект бойынша қандай жаңа ақпарат және бағалау жасалғанын көрсетіп ұсыну болып табылады. Қауіп аспектілерінің әрқайсысының маңыздылығын анықтағанда келесі факторларды қарастырған жөн:

1) емделушілердің жекелей жағдайына ықпалын қоса, медициналық көзқарасы тарапынан қауіптің ауырлығы;

2) жиілігі, болжануы, жол берілмеуі және қайтымдылығы;

3) қоғамдық денсаулыққа потенциальді ықпалы (популяциядағы жиілік; әсеріне іліккен популяция ауқымы); және

4) қоғамның денсаулығына ықпал етуі мүмкін жағдайларда көпшіліктің қауіпті (мысалы, вакцинация бағдарламасынан бас тарту).

Қорытынды ақпарат ҚМЕ есеп беру кезеңінің басынан бастап дәрілік препарат жөнінде қолда бар мәліметтерді ұсынуы және мыналарды көрсетуі тиіс:

1) маңызды сәйкестендірілген қауіптер;

2) маңызды әлеуетті қауіптер;

3) жоқ маңызды ақпарат.

Қауіпсіздігі бойынша спецификациясы бар дәрілік препараттар үшін бұл бөлімшеге қосылған ақпарат ҚМЕ есептік кезеңінің басталар сәтінің қауіпсіздігі бойынша берілген ағымдағы спецификация нұсқасында біріктірілген ақпаратқа сәйкес келуі тиіс.

Қауіпсіздігі бойынша спецификациясы жоқ дәрілік препараттар үшін бұл бөлімше дәрілік препараттарды қолдануға байланысты тіркеуге дейінгі және тіркеуден кейінгі кезеңнің деректері негізінде маңызды сәйкестендірілген, потенциалды қаупі және маңызды ақпараттың болмауы бойынша ақпарат көрсетеді. Мысалдарға төмендегі ақпараттар жатады:

1) маңызды жағымсыз реакциялар;

2) басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері;

3) жағымсыз реакциялар дамуымен қатар жүрмейтін жағдайларда анықталған медициналық қателер немесе мүлт кетулер;

4) азық-түлік өнімдері немесе басқа заттармен өзара әрекеттесулері;

5) кәсіби қызмет орындағандағы әрекеттесулер нәтижелері;

6) кластық фармакологиялық әсерлер.

Маңызды ақпараттың болмауы бойынша біріктірілім мақсатты популяция үшін қауіпсіздік профилінің белгілі аспектілері бойынша өзінде бар білімнің кемістігінің қатер шегін бағалауы тиіс.

320. ҚМЕ "Дабылды бағалау" бөлімшесі.

Бөлімшелерде келтірілген ақпарат есептік кезеңде аяқталған сигналдардың қауіпсіздігі бойынша бағалау нәтижелерін жинақтауы тиіс; екі негізгі санаты болады:

1. бағалау нәтижелері бойынша емдік әсері жоқтығын қоса, потенциалды немесе сәйкестендірілетін қауіп категориясына жатқызылуы мүмкін сигналдар. Аяқталған дабыл деректері 16 ҚМЕ бөлімінде талқыланады ("Қауіпті және жаңа ақпаратты бағалау").

2. дабылдарды бағалау нәтижелері бойынша ресім жүргізілу сәтінде қолда бар ақпараттың ғылыми негізінде жалған сигналдар ретінде қабылданбаған. Дабылдар берілген категорияда оның сигнал категориясынан ауытқуын негіздеу мақсатында әрбір сигналдың сипаттамасы берілуі тиіс. Берілген сипаттамалар ҚМЕ негізгі мәтініне немесе есептің қосымшасына енгізілуі мүмкін.

Есептік кезеңіндегі бағалау рәсімі аяқталған дабылдар үшін дабылдарды бағалау бойынша деректердің жіктеу және көлем аралық сәйкестігін және қоғам денсаулығы үшін қауіпсіздік бейінінің бұл аспектілерінің мәнділігін, сондай-ақ дәлелдеу базасының жеткіліктілігінің дәрежесін бақылау ұсынылады. Бұл ақпаратқа төмендегі аспектілер қосылуы тиіс:

1) дабыл пайда болуының дереккөзі немесе қозғау салатын сәт;

2) бағалауға қатысы бар негіздеу;

3) деректер көзін, іздеу критерийін, немесе аналитикалық тәсілдерді қоса бағалау әдісі;

4) нәтижелер: дабылды бағалауда қарастырылатын деректердің аумалы талдамасы бойынша жиынтықталған ақпарат;

5) талқылау;

6) ұсынылатын әрекеттерді қоса, қорытынды.

321. ҚМЕ "Қауіпті және жаңа ақпаратты бағалау" бөлімшесі.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы жаңа және бұрын анықталған қауіптерге (маңызды немесе басқаша) қатысты есептік кезең үшін жаңа ақпараттың қатер шегіндегі бағасын көрсетеді.

ҚМЕ аталған бөлімшесі құрамында есептік кезең үшін анықталған барлық қауіптің сипаттамасы және бағасы бар, сондай-ақ бұрын анықталған қауіптерге жаңа деректерге әсерін бағалау. Бөлімге ҚМЕ басқа бөлімдеріне қосылған жиынтықтайтын немесе қайталанатын ақпарат қосылмайды, бірақ интерпретация беріледі және қауіп бейінінің сипатына қолданылатын жаңа ақпараттың бағасы.

Жаңа ақпарат төмендегі бөлімдер бойынша беріледі:

1) жаңа әлеуетті қауіптер;

2) жаңа сәйкестендірілген қауіптер;

3) бұрын анықталған қауіптерге қатысты (әлеуетті және сәйкестендірілген);

4) маңызды, жоқ операцияға қатысты жаңарту.

Маңызды қауіптердің қысқаша сипаттамасы беріледі. "Маңызды" қауіптерге жатпайтын және есептік кезең үшін жаңа ақпарат алынған оларға қатысы бар қауіптер үшін жіктеу деңгейі осы қауіп бойынша және оның әсерінің қоғам денсаулығына мәні қолда бар дәлелді базаға сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың популяцияға әсері бойынша барлық жаңа ақпараттар болмаса бұрын ақпараттың болмауы бойынша деректер қатер шегінде бағаланады. Күдік тудыратын қауіпсіздік бейінінің аспектілерінің және қауіпсіздік бейінінің түсініксіз аспектілерінің қандайы түсініксіз қалғаны көрсетіледі.

322. ҚМЕ "Қауіптер сипаттамасы" бөлімшеде жинақталатын (оның ішінде есептік кезеңмен шектелмейтін) деректер негізінде маңызды сәйкестендірілген қауіптің және маңызды потенциалды қауіптің сипаттамасы беріледі және ақпараттың болмауы сипатталады.

Дереккөздер бастауын назарда ұстай отырып, қолдануға болатын жағдайларда қауіп бойынша ақпараттарда мыналар болуы тиіс:

1) жиілігі;

2) анықталған жағдайлар саны (нумератор); деректер көзін ескере отырып, бағалау дәлдігі;

3) тағайындау көлемі (деноминатор), емделуші саны, емделуші-ай (-жас) және с.с. ретінде берілген; баға беру дәлдігі;

4) салыстырмалы қаупін және баға беру дәлдігін бағалау;

5) абсолюттік қаупін бағалау және бағалау дәлдігін бағалау;

6) емделушіге әсері (симптомдарына, өмір сапасына әсері);

7) қоғамдық денсаулыққа әсері;

8) қауіп факторы (мысалы, қауіптің жеке факторы (жасы, жүктілік/лактация, бауыр / бүйрек функциясының бұзылуы, елеулі қатар жүретін патология, аурудың ауырлық дәрежесі, генетикалық полиморфизм, нәсілдік және/немесе этникалық тегі қарастырылады), доза);

9) ем ұзақтығы, қауіп кезеңі;

10) қайтымдылығы (алдын алу мүмкіндігі бағаланады, индикаторлық симптомдар немесе зертханалық параметрлер бойынша жай-күйін мониторингтеу мүмкіндігі);

11) қайтымдылығы;

12) потенциалды механизмі;

13) айғақтық және белгісіздік деңгейі, олар болған жағдайда қарама қарсы фактілердің талдауы.

Бірнеше көрсетілімі, шығару түрі немесе енгізу тәсілі бар дәрілік препараттар үшін ҚМЕ дайындауда сәйкестендірілген және потенциалды қаупі бойынша елеулі айырмашылығы болған жағдайда көрсетілімі, шығару түрі немесе енгізу тәсілі бойынша қаупінің деректерін бөлек-бөлек беру негізді болуы мүмкін.

Төмендегі бөлімдер берілуі мүмкін:

1) әсер етуші затқа тән қауіптер;

2) шығарудың немесе енгізу түрінің белгілі бір түрлеріне тән қауіп (кәсіби қызметін орындаудағы әсерін қоса);

3) белгілі бір популяцияға тән қауіптер;

4) дәрігер тағайындауынсыз қолдануға байланысты қауіп (рецепт арқылы және рецептісіз босатылатын түрлерде берілетін әсер етуші заттар үшін);

5) болмайтын ақпараттарға байланысты қауіпсіздік мәселелер.

323. ҚМЕ "Қауіпті ең төмен төмендету шарасының тиімділігі" бөлімшесі (егер қолдануға болса).

Қауіпті ең төмен төмендету шараларына дәрілік препараттың әсеріне байланысты жағымсыз реакцияларды болдырмау үшін болмаса олар туындағанда ауырлық дәрежесін төмендетуге бағытталған әрекеттер жатады.

Қауіпті ең төмен төмендету бойынша қызметтің мақсаты жағымсыз дәрілік реакциялардың даму ықтималдығының немесе ауырлық дәрежесі төмендеуі болып табылады. Қауіпті ең төмен төмендету шараларына қауіпті ең төмен төмендетудың дағдылы шаралары жатады (мысалы медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулықтағы өзгеріс) немесе қауіпті ең төмен төмендетудың қосымша шаралары (мысалы, денсаулық сақтау жүйесінің мамандарын тікелей ақпараттандыру/білім беру материалдары).

Бөлімшеде қауіпті ең төмен төмендету шараларының тиімділігін бағалау нәтижелері көрсетілуі тиіс. Жиынтықталған түрде маңызды сәйкестендірілген қауіп

бойынша қауіпті ең төмен төмендету шараларының тиімділігі және/немесе нақты шектелуіне тиісті ақпарат беріледі, ол есептілік кезең үшін алынған. Есептілік кезең үшін бағалау нәтижесі есепке қосымшада беріледі.

324. ҚМЕ "Пайдасын бағалау" бөлімі.

325. ҚМЕ "Клиникалық сынақтар және медициналық практикада қолдану барысында тиімділігі бойынша маңызды базистік ақпарат" бөлімшесі.

Бөлімшеде дәрілік препараттың клиникалық зерттеулер барысында және тиімділігі есептік кезеңнің басынан медициналық практикада қолдану кезінде көрініcтелген тиімділігі бойынша негізгі ақпарат жинақталып беріледі. Осы ақпараттың қолдануға мақұлданған көрсетілімдерге қатысты болуы тиіс.

Бірнеше көрсетілімдері, мақсатты популяцияларсы және (немесе) енгізу тәсілдері бар дәрілік препараттар үшін пайдасы әрбір фактор бойынша бөлек сипатталады.

Есепті кезең бойына қауіпсіздік немесе тиімділік бейінінде елеулі өзгерістер анықталған дәрілік препараттар үшін, бұл бөлімше ҚМЕ бөлімшесінде ("Пайда сипаттамасы") көрініcтелген дәрілік препарат пайдасының жаңартылған сипаттамасын негіздеу бойынша жеткілікті ақпарат қамтылады.

Бөлімде берілген, ақпараттың мазмұны және бөліп көрсетілуінің дәрежесі төмендегі аспектілер қолданылатын жағдайларды қоса, әртүрлі дәрілік препараттар бойынша ауытқиды:

1) эпидемиология және аурудың шығу тегі;

2) пайдасының сипаттамасы (мысалы, диагностикалық, профилактикалық, симптоматикалық, ауру-модификациялайтын);

3) пайдасын растайтын маңызды ақырғы нүктелер (мысалы, өлімге, симптоматикасына, аяқталуына әсері);

4) клиникалық зерттеулер және медициналық практикада тиімділігінің дәлелін салыстыру препаратымен салыстыру (мысалы, салыстырмалы белсенді бақылауы, мета-талдауы, обсервациялық зерттеулері бар клиникалық зерттеулер); және

5) үрдістер және/немесе маңызды популяциялық қосалқы топтар бойынша пайдасының дәлелі (мысалы, жасына, жынысына, этникалық тегіне, ауру ауырлығы дәрежесі бойынша, генетикалық полиморфизмге), егер бұның пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы болған жағдайда.

326. ҚМЕ "Клиникалық зерттеулер және медициналық практикада қолдану барысында тиімділігі бойынша жаңа анықталған ақпарат" бөлімшесі.

Кейбір дәрілік препараттардың есептік кезеңі үшін клиникалық зерттеулер және медициналық практиканың тиімділігі бойынша жаңа ақпарат алынуы мүмкін, ол бөлімшеде берілуі тиіс. Қолданудың мақұлданбаған көрсетіліміне қатысты дәлелді база бойынша жеке ақпараттар бөлімге қосылмайды, бұның пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар жағдайларды қоспағанда.

Бөлімшеде вакциналарға, антиинфекциялық және басқа да препараттарға ерекше назар аударылады, олар үшін емдік ортаның өзгерісі уақытқа қарай пайда/қауіп арақатынасына әсер етуі мүмкін.

Бұл бөлімде берілген ақпараттың мазмұны және бөлек-бөлек қараудың дәрежесі дәрілік препаратқа қарай ауытқуы мүмкін; есептік кезеңде жаңа ақпарат болмаған жағдайда 17 бөліміне сілтеме жасалуы мүмкін ("Клиникалық зерттеулер және медициналық практикадағы тиімділігі бойынша маңызды базистік ақпарат").

327. ҚМЕ "Пайда сипаттамасы" бөлімшесі.

Бөлімшеде базистік және емдік пайдасы бойынша базистік және жаңа деректердің біріктірілген ақпараты беріледі, олар мақұлданған көрсетілімі бойынша есептік кезеңде белгілі болды.

Пайда бейіні бойынша жаңа деректердің болмауы және қауіпсіздік бейінінің елеулі өзгерістері болмауы жағдайында, берілген бөлімше құрамында 17 бөлімшесіне (" Клиникалық зерттеулердегі маңызды базистік тиімділік және медициналық практикадағы тиімділігі туралы ақпарат") сілтеме болады.

Егер есептілік кезеңінде емдік пайдасы бойынша жаңа ақпарат алынған жағдайда және қауіпсіздік бейінінде елеулі өзгерістер болмаса, бөлімде базистік және жаңа ақпарат бойынша біріктірілген деректер қысқаша келтіріледі.

Қауіпсіздік профилінің елеулі өзгерістері бар болған жағдайда, болмаса басында көрсетілгенмен салыстырғанда емдік пайдасының деңгейі елеулі аздығын болжайтын жаңа деректер алу бөлімде клиникалық зерттеулер барысында қауіпсіздігі және тиімділігі бойынша дәлелді базасының қысқаша, бірақ қатер шегіндегі бағасы келтірілуі тиіс және медициналық практикада төмендегі аспектілері бойынша деректер келтірілген:

1) емдік пайдасы бойынша деректердің дәлелді деңгейінің қысқаша сипаттамасы тиімділігінің салыстырмалы аспектісі, әсердің айқындық дәрежесі, статистикалық өңдеудің дұрыстығы, методологияның әлсіз және күшті аспектілері, әртүрлі зерттеулер /сынақтардағы деректер сәйкестігі қарастырылады;

2) егер ондайлар пайдаланылса, суррогаттық ақырғы нүктелерге күмән туғызған жаңа ақпарат;

3) емдік әсерінің айқындығының клиникалық мәні;

4) мақсатты қосалқы топтар арасындағы емдік әсердің жинақталымы (мысалы, қандай да бір популяциялық қосалқы топ бойынша емдік әсерінің жеткіліксіздігі туралы ақпарат);

5) доза сипатының талапқа сәйкестігі – емдік жауап;

6) әсерінің ұзақтығы;

7) салыстырмалы тиімділігі; және

8) дәрілік препаратты медициналық практикада қолданатын популяциямен жалпы қорытылған клиникалық зерттеулерде алынған тиімділігі бойынша деректердегі дәрежесінің анықтамасы.

328. ҚМЕ "Мақұлданған көрсетілім бойынша пайда-қауіп арақатынасының интеграцияланған талдауы" бөлімшеде тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препараттың оны клиникалық практикада қолдану кезіндегі пайдасы мен қаупінің жалпылама бағасын көрсетуі тиіс. Алдыңғы бөлімдер бойынша қауіп және пайда тұрғысынан сыни талдау және біріккен ақпарат "Қауіп және жаңа ақпараттар бағасы" және "Пайда сипаттамасы" бөлімдеріндегі ақпараттан көшірмесіз беріледі.

329. ҚМЕ бөлімшесі "Пайда-қауіп арақатынасының мәні – дәрілік препаратқа медициналық талап және маңызды баламалары".

Мақұлданған көрсетілім және баламасында жиынтықтау бойынша дәрілік препаратқа медициналық талаптың қысқаша сипаттамасы бөлімшесінде беріледі (дәрі-дәрмектік, хирургиялық немесе басқаша; емнің болмауын қоса).

330. ҚМЕ "Пайда-қауіп арақатынасының талдау рәсімін бағалау" бөлімшесі.

Пайда-қауіп арақатынасы көрсетілімдерге және мақсатты популяцияға қарай әртүрлі мәнде болады. Тиісінше, бірнеше көрсетілім бойынша тіркелген дәрілік препараттар үшін пайда-қауіп арақатынасы әрбір көрсетілім бойынша жеке бағалануы тиіс. Бір көрсетілім аясындағы қосалқы топтар арасында пайда-қауіп арақатынасының елеулі айырмашылығы болған жағдайда және егер ол мүмкін болса, популяциялық қосалқы топ үшін жеке-дара берілуі тиіс.

1) пайда және қауіп арақатынасындағы негізгі мәселелер:

пайда және қауіп бойынша алдыңғы бөлімдерінде берілген шешуші ақпарат олардың арақатынасын бағалау мақсатында біріктірілуі тиіс;

дәрілік препаратты қолданудың мәнмәтінінде бағаланады: емдеп жазу, профилактика, диагностика; аурудың ауырлық дәрежесі және күрделілігі; мақсатты популяция (салыстырмалы дені сау, созылмалы аурулар);

пайдасына қатысты оның сипаты, клиникалық мәні, әсер ұзақтығы, біріктірілуі, жалпы қорытылуы, баламалы емге жауап бермейтін емделушілердегі тиімділігінің дәлелі, әсер айқындылығы, пайдасының жекеше элементтері бағаланады;

қаупіне қатысты клиникалық мәні (мысалы, уыттылық сипаты, күрделілігі, жиілігі, жорамалдануы, тойтарылуы, қайтымдылығы, емделушіге ықпалы), сондай-ақ мақұлданбаған көрсетілімдер, жаңа көрсетілімдер бойынша қолдануға, дұрыс қолданбауға байланысты қауіп аспектілері бағаланады;

пайда және қауіп арақатынасының бағасын тұжырымдағанда әлсіз және күшті тараптары, сондай-ақ оларды бағалауға әсерінің сипаттамасымен дәлелдеу базасының белгісіздігі қарастырылады. Орындалған бағаның шектелу сипаттамасы келтіріледі.

2) пайда-қауіп арақатынасын бағалауға пайдаланылатын әдістемесінің сипаттамасы мен дәйектемесі беріледі:

пайда-қауіп арақатынасын бағалау бойынша жасалған қорытындыны растайтын болжамдар, қарастыру, салыстыру;

берілген түрінде және оларды салыстырғанда пайда және қауіпті көрініс тегу мүмкіндігіне қатысты түсіндірмелер;

егер арақатынасының сандық бағалануы берілсе, бағалау әдісінің жалпылама сипаттамасы қамтылады;

экономикалық бағасы (мысалы, құны - тиімділігі) пайда-қауіп арақатынасын бағалағанда қарастырылмауы тиіс.

331. ҚМЕ "Қорытынды және әрекет" бөлімі. ҚМӘ қорытынды бөлімі құрамында әрбір мақұлданған көрсетілім бойынша пайда-қауіп арақатынасының жалпы бағасына, сондай-ақ қосалқы топтағы емделушілерге қолдануға мүмкін болғанда есептік мерзімде анықталған барлық жаңа ақпараттың әсері туралы қорытынды бар.

Қауіпсіздік және пайда-қауіп арақатынасының талдауы бойынша жинақталатын деректер бағасын негізге ала отырып тіркеу куәлігінің ұстаушысы дәрілік препарат туралы ақпаратқа өзгеріс енгізу қажеттігін бағалайды және тиісті өзгерістердің контекстін ұсынады.

Қорытындыға оларды кейін тиісті уәкілетті органдармен талқылау мақсатында оңтайлау және пайда-қауіп арақатынасын одан әрі бағалау бойынша алдын ала ұсыныс кіреді. Бұл ұсыныста қаупін өте аз ету шаралары бар.

Фармакологиялық қадағалау бойынша жоспары бар дәрілік препараттар үшін және қаупін өте аз ету үшін ұсыныс фармакологиялық қадағалау бойынша жоспарға және қаупін өте аз ету жоспарына қосылады.

332. ҚМЕ "ҚМЕ қосымша" бөлімі мына қосымшалары қамтылады:

1) анықтамалық ақпарат;

2) клиникалық зерттеулер/сынақтар барысында анықталған күрделі жағымсыз құбылыстар бойынша жинақталатын қорытындылайтын кестелік деректер;

3) күрделі және күрделі емес жағымсыз реакциялардың тіркеуден кейінгі қолдану деректері бойынша жинақталған және аралықтық қорытындыланған кестелік деректері;

4) дабылдар бойынша кестелік деректер;

5) егер қолданылса, дабылдар бағасы;

6) қауіпсіздік бойынша барлық тіркеуден кейінгі зерттеулердің тізбесі.

6-параграф. Тіркеу куәліктерінің ұстаушысы деңгейіндегі ҚМӘ сапа жүйесі

333. Тіркеу куәлігінің ұстаушысында үдерісте бақылау жасау және кейін оларды бағалауды қоса, дайындық, сапа бақылауы, шолу және ҚМӘ беру үшін қалыптасқан құрылым және үдеріс болуы керек. аталаған құрылымдар және үдерістер Тіркеу куәлігінің ұстаушысының сапа жүйесінің жазбаша рәсімдерінде сипатталады.

Фармакологиялық қадағалау үдерісінің ҚМӘ сапасына тікелей әсер етуі мүмкін бірқатар бағыттары болады (мысалы, өздігінен хабарланған немесе клиникалық

зерттеулер аясынан алынған жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеулерді өңдеу; әдебиеттерге шолу; анықтау, валидация және дабыл бағасы; фармакологиялық қадағалау және тіркеуден кейінгі зерттеу қызметі бойынша қосымша іс-шаралар; пайда және қауіп және басқаларын бағалауда деректерді біріктіру және өңдеу рәсімдері). Сапа жүйесі үдерістер, ақпараттандыру көздерінің және ҚМӘ қосу үшін барлық қатысы бар ақпараттарды жинау рәсімдері бойынша міндеттердің арасындағы өзара байланысты сипаттайды. ҚМӘ берілетін деректердің толықтығы мен дәлдігін қамтамасыз ету мақсатында үдерістердің сапасын бақылау бойынша құжатталған үдерістер әзірленеді және ендіреді. Пайда – қауіп арақатынасының интеграцияланған бағасының маңыздылығы ҚМӘ дайындауда әртүрлі департаменттер/бөлімдердің үлесін қамтамасыз ету қажеттігін анықтайды.

ҚМӘ құрамында уәкілетті органдар тарапынан қауіпсіздік бейіні аспектілері бойынша арнайы сұратулардың бағасы болады. Тіркеу куәлігінің ұстаушысында тиісті өңдеуді және уәкілетті органдар сұратуларына жауаптарды қамтамасыз етуші механизм бар.

Қолайсыз реакциялар/құбылыстарға қатысты берілетін деректердің дәлдігі мен толықтығын қамтамасыз ету мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушысының дерек базасына қатысты біріктіретін кесте деректерін көрсету деректердің верификациясы рәсіміне ұшырайды. Деректер базасында сұрату орналастыру үдерісінде пайдаланылатын деректерді шығаруға арналған және сапа бақылауының параметрлері тиісті түрде құжатталады

Тіркеу куәлігінің ұстаушысының тиісті сапа жүйесі тіркеу куәлігінің ұстаушысының төмендегідей заң талаптарын орындамау қаупін жоққа шығарады:

1) есепті бермеу: ҚМӘ толық бермеу, ҚМӘ берудің кестесін немесе мерзімін бұзу (уәкілетті органдармен алдын ала келісімсіз);

2) сұрау салынған ақпараттың негізсіз берілмей қалуы;

3) есептің сапасы төмен болуы (нашар құжаттама немесе жеткіліксіз ақпарат немесе баға қауіпсіздік бойынша жаңа ақпаратпен берілген, қауіпсіздік бойынша дабылдар, қауіп бағасы, пайда бағасы және пайда-қауіп арақатынасының интеграциялық талдауы, қате қолдану туралы нұсқау болмауы, стандартты терминология болмауы, жағдайлардың негізсіз жоққа шығарылуы, қауіп факторы бойынша ақпарат бермеу);

4) уәкілетті ұйымнан бұрын алынған сұратулар көрінісінсіз ҚМӘ беру.

Дайындық рәсімінен және ҚМӘ беруден барлық елеулі ауытқулар құжатталады және тиісті түзететін және ескерту шаралары қабылданады. Бұл құжаттама кез келген уақытта қол жетімді болады.

Үшінші тарапқа ҚМӘ дайындау міндеттеріне тапсырылған жағдайда тіркеу куәлігінің ұстаушысы үшінші тарапта тиісті заңнама талаптарына сәйкес тиісті сапа жүйесінің болуын қамтамасыз етеді.

7-параграф. ҚМӘ бойынша рәсімдерге персоналды оқыту

334. Фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлғаның жауапкершілігі тиісті біліктілікпен, тәжірибемен және фармакологиялық қадағалау бойынша персоналды оқыту, дайындау, шолу, сапа бақылауы, баға және ҚМӘ беру рәсімдеріне жұмылдырылған медициналық ақпаратты және сапа бақылауын бағалаумен қамтамасыз ету болып табылады. Қажет болғанда әртүрлі құрамдас үдерістерге, білім аспектілеріне және дағдыларға қажетті оқыту орындалады. Оқытудың бағытына заң аспектілері, басшылық, деректердің ғылыми бағасын, ҚМӘ дайындау аспектілері бойынша жазбаша рәсімдері кіруі тиіс.Оқыту үдерісін құжаттау ҚМӘ бойынша тиісті функцияларды орындауды бастағанға дейін оның өтуін растауы тиіс.

8-параграф. ҚМЕ ұсыну тәртібі

335. Дәрілік препараттардың қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есептерді ұсынудың мерзімділігі мен мерзімі Қазақстан Республикасының уәкілетті органы бекіткен тізбеге сәйкес анықталады.

Аталған тізбеге кірмеген, дәрілік препараттарға арналған халықаралық патенттелмеген атауы немесе топтамалық атау, ҚМӘ берілуінің мерзімділігі мынадайды құрайды:

1) бастапқы 2 жыл бойына халықаралық тіркеу күнінен бастап әрбір 6 айда;

2) соңғы 2 жыл бойына жыл сайын;

3) одан әрі қарай – әрбір 3 жыл сайын.

ҚМӘ тапсыру мерзімі деректер жинау аяқталған күннен бастап 90 күнтізбелік күннен аспайды.

336. ҚМЕ кезектен тыс берілуі.

ҚМЕ Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымның жазбаша сұратуы алынған күннен бастап 60 күнтізбелік күнге дейінгі мерзімде шұғыл тапсырылады.

337. ҚМЕ тапсыру түрі.

ҚМЕ төмендегі бөлімдердің орыс тіліне міндетті аудармасымен, орыс немесе ағылшын тілдеріне мәтіндік іздеу мүмкіндігі бар электронды түрде тапсырылады: негізгі мазмұнын қысқаша баяндауы, мақұлданған көрсетілім бойынша пайда-қауіп арақатынасының интеграцияланған талдауы және қорытындылау. Уәкілетті орган сұратуы бойынша тіркеу куәлігінің ұстаушысы ҚМЕ 30 күнтізбелік күн бойына ҚМӘ басқа бөлімдерінің орыс тіліне аудармасын беру керек.

9-параграф. ҚМЕ бағалау процесі.

338. Уәкілетті ұйым заңнама талаптарына сәйкестігін анықтау мақсатында қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептерін, сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінің болжамды өзгерістерін және осы өзгерістердің дәрілік препараттың

пайда-қауіп арақатынасының бағасына әсерін бағалаудың орындалуын қамтамасыз етеді.

V-бөлім. Дабылды басқару

40-тарау. Құрылымдары мен процестері

1-параграф. Дабылдар алудың көздері және оларды өңдеу

339. Дабылдар алу көздеріне дәрілік препараттарды қолдануда алынған барлық деректер, клиникаға дейінгі, клиникалық деректер, фармакологиялық бақылау әдісінің деректері және сапа бақылауының жүйесі қоса кіреді. Деректерге өздігінен мәлімделген жүйеден, белсенді мониторинг жүйесінен, интервенциялық емес зерттеулер, клиникалық зерттеулер жүргізу нәтижесінде және басқа да ақпарат көздерінен алынған мәліметтер қосылуы мүмкін.

340. Жағымсыз реакциялар туралы деректер базасына қосылған өздігінен болған мәлімдеулердің дабылдарын жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалардан, ғылыми әдебиеттердің мақалаларынан, қауіпсіздік бойынша мерзімдік есептерден немесе нормативті–құқықтық рәсімдер аясындағы тіркеу куәлігі иесі берген басқа да ақпараттардан (мысалы, өзгерістер және толықтырулар, ұзарту, тіркеуден кейінгі зерттеулер бойынша міндеттер) немесе дәрілік препараттардың пайда-қауіп арақатынасының үнемі орындалатын мониторингінен табуға болады

341. Дабылдар клиникаға дейінгі, интервенциялық және интервенциялық емес зерттеулерді, жүйелі шолуларды, мета-талдауларды қоса, әртүрлі зерттеулердің/ сынақтардың түрін жүргізуде анықталуы мүмкін анықталуы мүмкін. Белсенді мониторингтің әртүрлі түрлері дабылдарды анықтауға көмектесе алады, сондай-ақ жағымсыз реакциялардың белгілі бір типтерін мамандардың хабарлау үдерісін ынталандыруы мүмкін.

342. Ақпараттың басқа көздеріне Интернет, сандық құралдар (жалпыға қолжетімді веб-сайттар, әлеуметтік желілер, блогтар сияқты) немесе емделушілер мен тұтынушылар дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар дамуының тәжірибесі туралы хабарлай алатын басқа да жүйелер қосылады.

2-параграф. Дабылдарды өңдеу методологиясы

343. Дабылдарды анықтау емшара орындалатын дәрілік препарат түріне қарай ауытқуы мүмкін құрылымданған және танылған методологияны ұстануы тиіс.

344. Түскен дабылды растайтын дәлел негізін бағалау мақсатында клиникалық мәнін, әсерінің дәрежесінің өзара байланысы және реакциялар, себеп-сладрлы

байланысы, биологиялық шындыққа жақындығы, эксперименталдік нәтижелер, сипаты бойынша болжамды ұқсас құбылыс деректерін ескеруі тиіс құрылымданған және танылған методологияны қолдану керек.

345. Дабылдарды басым етуде әртүрлі факторларды ескереді: анықталған өзара байланысының немесе дәрілік препараттың жаңалығы, өзара байланысының мәнділігіне қатысы бар факторларды, мәліметтерді құжаттауға қатысы бар, тиісінше күрделі реакциялар және факторлар.

3-параграф. Дабылдарды өңдеу үдерісі

346. Дабылдарды өңдеу үдерісіне дабылды анықтаудан ұсыныстар жасауға дейінгі барлық сатылар қосылады. Дабылдарды өңдеуді орындау қағидаларының тіркелген дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бақылауға қатысатын барлық мүдделі тараптарға қатысы бар.

347. Дабылдарды өңдеу үдерісінің төмендегі сатылары бар:

1) дабылдарды анықтау;

2) дабылдар валидациясы;

3) дабылдарды талдау және басым ету;

4) дабылды бағалау;

5) әрекет ету бойынша ұсыныстар;

6) ақпарат алмасу.

348. Әдетте бұл сатылардың қисынды бірізділікті ұстануына қарамастан, дабылдарды анықтауда пайдаланылатын қолжетімді ақпарат көздерінің кең ауқымы дабылдарды өңдеу үшін икемділігін талап етуі мүмкін, мысалы:

1) дабылдарды анықтау негізінен жағымсыз реакциялар туралы жеке мәлімдеулердің шолуына негізделсе, рәсімге анықталған дабылдың верификациясы және алдын ала басымдық берілуі қоса жатуы мүмкін;

2) егер дабыл зерттеулердің біріккен нәтижелері бойынша анықталса, әдетте әрбір жеке хабарламаны бағалау мүмкін емес, және валидация нәтижесінде қосымша деректер жинау талап етілуі мүмкін;

3) әрекет бойынша ұсыныстар (кейін қолданыстағы заңға сәйкес шешім қабылдау отырып) және ақпарат алмасу компонентті болып табылады, бұны үдерістің әрбір сатысында ескеру керек.

4-параграф Дабылдарды анықтау

349. Дабылдарды анықтаудың барлық әдістеріне төмендегі талаптар қолданылады:

1) пайдаланылатын әдіс деректер көлеміне сәйкес; мысалы, күрделі статистикалық әдістерді пайдалану үлкен емес деректер көлеміне жарамауы мүмкін;

2) барлық тиісті дереккөздердің деректерін ескеру керек;

3) деректер табу бойынша орындалатын қызметтің сапасына кепіл беретін жүйе берілу;

4) жинақталатын деректердің шолу нәтижесі мезгілінде және тиісті түрде білікті тұлғамен бағаланады;

5) қоғам денсаулығына қауіп анықталғанда алдын ала шұғыл және тиімді әрекеттер жасалады;

6) дабылдарды анықтау үдерісі, әдісті негіздеуді, дабылдарды анықтау бойынша әрекеттің орындалуының мерзімділігін қоса, тиісті түрде құжатталады.

350. Қауіпсіздік бойынша дабылдарды, жағымсыз реакциялар туралы жеке мәлімдеулердің деректер базасына шолу негізінде, деректердің үлкен базасына статистикалық талдау немесе біріктірілген тәсіл негізінде, осы екі әдістің үйлесіміне негізделіп, анықтауды жүзеге асыруға болады.

5-параграф. Қауіпсіздік туралы жеке есептердің шолуы

351. Жағымсыз реакциялар туралы жеке хабарламалар мәлімдеудің өздігінен болатын жүйесінен, мониторингтің белсенді түрінен, клиникалық зерттеулерден немесе медициналық әдебиеттерде жарияланымдардан алынады. Тіпті күрделі немесе ауыр жағымсыз реакциялар туралы (мысалы, анафилактикалық шок туралы бір мәлімдеме) бір мәлімдеме бұл хабарға назар аудару үшін және одан әрі қарай алдын ала әрекет ету үшін жеткілікті болуы мүмкін. Бағалауға жататын ақпаратқа мәліметтердің мөлшерін қоса (қайталанатын мәлімдеулерді және тиісті түрде рәсімделген хабарламаларды алып тастағаннан кейін), емделушінің демографиялық деректерін (мысалы,жасы және жынысы), күдікті дәрілік препарат (мысалы, енгізілген доза) және жағымсыз реакциялар (мысалы, белгілері және симптомдары), уақытша өзара байланысы, дәрілік препаратты қабылдауды жалғастыруға немесе қабылдауды тоқтатуға байланысты клиникалық аяқталуы, жағымсыз құбылыстары дамуының потенциалды баламалы себептері болуы, себеп-салдарлы байланысының хабарын жіберушінің бағасы және биологиялық және фармакологиялық байланыстың нақтылығы қоса жатады.

6-параграф. Деректердің үлкен базаларындағы статистикалық талдаулар

352. Есеп мөлшерінің пропорционалды еместігінен дабылдарды автоматты түрде анықтаудың әртүрлі статистикалық әдістері бар, яғни деректер базасындағы басқа әсер етуші заттармен (дәрілік препараттармен) салыстырғанда тиісті әсер етуші заттарға/ дәрілік препараттарға олжамды күдік болған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаулардың жоғарырақ деңгейі бар. Статистикалық әдістерді пайдалану барлық жағдайлар үшін жарамды бола бермейді. Статистикалық әдістерді пайдалануда және дабылдарды сәйкестендіруде критерий таңдауда деректер көлемін, қолжетімді ақпараттың толықтығын және жағымсыз реакциялардың күрделілігін ескеру керек.

Деректер базасының статистикалық талдауын орындаудың мерзімділігі және статистикалық есептің таралуы әсер етуші заттардың/дәрілік препараттардың сипаттамасына, қолдануға көрсетіліміне және потенциалды немесе идентификациялы қауіптерге байланысты.

7-параграф. Статистикалық әдістердің және қауіпсіздік туралы жеке есептердің шолуының біріктірілімі

353. Статистикалық есептер алдын ала анықталған жиіліктің, ауырлық дәрежесінің, клиникалық мәнінің, жаңалықтар мен статистикалық өзара байланысының өлшемшарттарына сәйкес болжамды жағымсыз реакцияларды анықтау үшін арналуы мүмкін. Бұндай фильтрациялаушы әдістер рәсімнің бірінші сатысында қарастырылатын жағымсыз реакциялар туралы маңыздырақ жеке мәлімдеулерді іріктеуді оңайлатуы мүмкін.

Бұндай фильтрациялаушы үдерісте пайдаланылатын шектік мән (мысалы, үштен кем емес мәлімдеулер) болжамды жағымсыз реакциялардың және дабылдың клиникалық мәніне, қоғам денсаулығына әсеріне және дәрілік препараттарды пайдаланудың таралу дәрежесіне қарай ауытқуы мүмкін.

Дабылды анықтау үдерісінде автоматты скрининг пайдаланғанда жағымсыз реакциялар туралы тиісінше жеке мәлімдеулерді одан әрі қарай жеке зерттеу керек.

Пайдаланылатын статистикалық әдіске байланыссыз, дабылды анықтау рәсіміне клиникалық баға беру қосылуы тиіс. Статистикалық әдіс дабылды анықтау үдерісі мен дабыл валидациясында қосымша әдіс болып табылады.

8-параграф. Дабыл валидациясы

354. Дабылды анықталған жағдайда одан әрі верификация мақсатында деректерді бағалау және қолжетімді ақпараттың ішінде жаңа потенциалды себеп-салдарлы байланысын анықтаудың жеткілікті дәлелі немесе бұрын анықталған өзара байланысының жаңа аспектілері бары фактісін растау орындалады. Валидация нәтижесі дабылдың одан әрі бағалануы қажеттігін анықтайды.

Дабылдың валидация рәсімін орындауда, оның қай көзден алынғанына байланыссыз, мыналарды ескеру керек:

1) клиникалық мәні, мысалы:

құбылыс себебіне қатысты дәлел деңгейі (мысалы, әсерінің, уақытша өзара байланысының, жағымсыз реакциялар дамуының шындыққа жанасуының/ механизмінің ықтималдығы, дәрілік препараттарды тоқтату және қайта тағайындаудың нәтижесі, альтернативті түсіндірулер /факторларының басқа себептерін ескере отырып, мәлімдеулер саны);

жағымсыз реакциялардың және оның аяқталуының күрделілігі;

реакциялар жаңалығы (мысалы, жаңа және күрделі жағымсыз реакциялар);

клиникалық мәнмәтін (мысалы, басқа реакцияларды қоса, клиникалық синдромға күдік болуы);

емделушілердің ерекше тобындағы болжамды дәрілік өзара әрекеттесулері және реакциялары.

2) алдындағы ақпараттар:

ақпарат дәрілік препараттың қысқаша сипаттамасына немесе қосымша параққа қосылып қойылған;

ҚМӘ немесе қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) дабыл уәкілетті органдармен бағаланып қойылған, немесе ғылыми эксперттік комитет деңгейінде талқыланған, болмаса реттегіш рәсімге арналған негіздеме болып табылады.

Әдетте, валидацияға жоғарыда аталғандарға қатысы жоқ дабылдар жатады. Алайда осыған дейін белгілі болған дабылдар бойынша медицинада қолданылуы бойынша нұсқаулыққа қосылған немесе уәкілетті органдармен бұрын қарастырылған деректермен/ сипаттамасымен салыстырғанда даму жиілігі, персистирлеу ұзақтығының , ауырлық дәрежесі немесе аяқталуы бойынша айырмашылығы анықталуына күдік болған жағдайында валидация жүргізу талап етілуі мүмкін (мысалы, өзара байланысы анықталған өліммен аяқталу жағдайы).

3) белгілі бір жағымсыз реакциялардың үлкен көлемді деректері бар басқа да тиісті ақпарат көздері болуы:

осыған ұқсас мәлімдеулер туралы әдебиет деректері;

эксперименталдық нәтижелер немесе биологиялық механизмдер;

деректердің ірілеу базасына шолу (уәкілетті органдардың деректерінің бірлескен базасы).

355. Егер құжатқа қатысты барлық верификация үдерісі болжамды жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері туралы айғақтап тұрса, және тиісінше одан әрмен қарайғы бағалауға негіздеме болып табылса, дабыл валидацияланған статусқа ие болады.

356. Дабылға арналған валидация үдерісінде болжамды жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері расталмаса, мысалы, жағымсыз реакциялардың тиісті жағдайы бойынша құжаттар саны жеткіліксіз болған жағдайда, одан әрмен қарайғы талдау жүргізу талап етілуі мүмкін. Бұндай жағдайларда тіркеуден кейінгі байқау кезеңінен бұрын алынған жағдайлар бойынша кейінгі байқаулар нәтижесі немесе жаңа жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеулер барлық тиісті хабарламалардың есебін және қайта қарастырылуын қамтамасыз ету мақсатында тиісті уақыт мерзімінен кейін қайта қаралуы тиіс.

357. Дабылдар валидациясы нәтижесін есептеу мақсатында тіркеу куәлігінің ұстаушылары және уәкілетті органдарының жаңа себеп-салдарлы байланыс немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері туралы айғақ ретіндегі дабылдар

қабылданбауының себебін зерттеу және қадағалауды, сондай-ақ осыған ұқсас жағдайларды іздеуде және дабылдарды бағалауда көмектесетін ақпараттарды қоса қадағалау жүйесі болуы тиіс.

9-параграф. Дабылдарды талдау және басымдылық беру

358. Дабылдарды басқару үдерісінің шешуші элементі олардың қоғам денсаулығына әсерін немесе әсерге ұшыраған емделушілердегі дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын дереу анықтау болып табылады. Басым ету үдерісіне мыналар қосылады:

1) ақпараттың дәлелділігі және келісімділігі, мысалы, биологиялық нақтылығы, ұзақ емес уақыт ішіндегі мәлімделген нақты жағдайлардың көп мөлшері, пропорционалды еместігі туралы көрсеткіштердің жоғары мәндері, уақыт өте келе осы көрсеткіштердің тез артуы, қолданудың әртүрлі жағдайларындағы дабыл сәйкестендірілуі (мысалы, амбулаторлық немесе клиникалық практикада), деректер алынған дереккөздер немесе елдер;

2) ауырлық дәрежесіне, қайтымдылығына, жағымсыз реакциялардың бетін қайтару потенциалы және клиникалық аяқталуына, ауру барысына қатысты емді тоқтату нәтижесі және басқа да емдік көрсеткіштерге қарай емделушілерге әсері;

3) дәрілік препаратты емделушілердің жалпы тобында және қауіптің популяциялық тобында пайдаланудың дәрежесіне қарай қоғам денсаулығына әсері (мысалы, жүкті әйелдер, балалар немесе егде адамдар пайдаланған дәрілік препараттар) және дәрілік препаратты пайдалану тәсілі (мысалы, дұрыс пайдаланбау немесе берілген көрсетілімге қарамай пайдалану); қоғам денсаулығына әсері, оған күрделі жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін емделушілердің санын бағалау қосылуы мүмкін, бұл мөлшерді жалпы топтағы емделушілерді жалпы таңдауға, мақсатты аурулары бар емделушілер тобына және әсерге ұшыраған емделушілер тобына қатысты зерттеу керек;

4) белгілі жағымсыз әсердің жоғары жиілігі немесе ауырлық дәрежесі;

5) болжамды жағымсыз реакцияның жаңалығы, мысалы, медициналық практикада жаңа дәрілік өнім түскеннен кейін дереу белгісіз күдікті жағымсыз реакциялар дамыса;

6) егер жаңа әсер етуші затқа тіркеу куәлігін алуға өтінім әлі де ұлттық уәкілетті орган қарастырылуында болса және осы дәрілік препарат осыған дейін тіркелген үшінші тараптан қауіпсіздік туралы дабыл алынса, немесе жағымсыз реакциялар бойынша деректерінің басқа базасында үшінші тараптан ауыр жағымсыз реакциялар анықталса, бұл дабылға да солай ерекше назар аударылады.

359. Кейбір жағдайларда БАҚ тарапынан әлеуетті жоғары назар аударылған және фармакологиялық қадағалау тарапынан мүдделі болған дәрілік препараттарға немесе құбылыстарға қатысты алынған дабылдарға бағаның басым мәні бағаның нәтижесін қоғамға және медицина персоналына шұғыл жеткізу мақсатында берілуі мүмкін.

360. Дабылға басымдық беру рәсімінің нәтижесіне дабылдың уақытша аядағы баға ұсынысы қосылады.

361. Дабылға басымдық беру рәсімінің нәтижесі дабылдың алған басымдық деңгейінің негізделуімен қадағалау жүйесіне енгізіледі.

10-параграф. Дабылдарды бағалау

362. Дабылдарды бағалау мақсаты жағымсыз реакциялардың және күдікті дәрілік заттың себеп-салдарға байланысты айғағын өзара байланысын сандық (ең қолайлы абсолютті шамаларда) бағалау мақсатында зерттеу және қосымша деректер жинау қажеттігін немесе реттегіш шараларды қолдануды анықтау болып табылады. Бағалау тиісті дабылдар бойынша қолда бар ақпараттың бәрін мұқият фармакологиялық, медициналық және эпидемиологиялық зерттеуден тұрады. Шолуға қол жетімді фармакологиялық, клиникаға дейінгі және клиникалық деректер жатады және тіркеуге өтінім бергенде дәрілік препараттың дерекнама деректерін және кейінгі өзгерістерін, әдеби мақалаларды, өздігінен мәлімдеулерді және тіркеу куәлігі ұстаушысынан және ұлттық уәкілетті органдардан алынатын жарияланбаған ақпараттарды қоса, алынған ақпарат көздерін барынша толық қолдану керек. Сондай-ақ сыртқы эксперттердің ұсыныстарын ескеру керек. Егер ақпарат бірнеше дереккөзден алынса, олардың дәлелділігінің деңгейін және қауіпсіздік бойынша мәселенің бағасына олардың үлесін бағалау мақсатында шектеулерді ескеру керек. Әртүрлі дереккөздерден алынатын ақпараттардың жиынтығы сондай-ақ медициналық құбылыстардың халықаралық мойындалған терминологиясын таңдауды талап етеді. Бұндай терминологиялық анықтама болмаған жағдайда операциялық анықтама жасалуы тиіс.

363. Кейбір жағдайларда дабылдар емдік деңгейге немесе органдар жүйесі класына сәйкес, немесе медициналық терминологияның MedDRA сөздігінде стандартталған сұрату деңгейінде бағалау керек. Ақпараттарды іздеу және басқа жағымсыз реакцияларды, мысалы, күрделі ауруға (мысалы, жайылған склероздың болжамды бірінші белгісі ретіндегі көру жүйкесінің невриті), реакцияның ерте сатысы (мысалы, QT аралығының ұзаруы) немесе тиісінше жағымсыз реакциялардың клиникалық асқынуларына (мысалы, сусыздану немесе жедел бүйрек жеткіліксіздігі) қатысы бар басқа терминдерге қатысты бір кластың басқа дәрілік препараттарын қосуды талап етуі мүмкін.

364. Әртүрлі дереккөздерден ақпарат жинау уақыт алуы мүмкін. үдерісті оңтайландыру мақсатында мысалы, дабылды бағалаудың қадамдық әдісі пайдаланылуы мүмкін. Егер қолжетімді ақпарат негізінде бағалаудың бірінші сатысы нәтижесінде болдырмау керек әлеуетті қауіп туралы қорытынды жасалса, ауыр қолайсыз реакциялар туралы жаңа дабылға қатысты уақытша шаралар қолдануға болады.

11-параграф. Уәкілетті ұйымның әрекеті бойынша ұсыныстар

365. Бағалау нәтижесі бойынша ұсыныстар қолданылатын заңнамаға және дабылды бағалау нәтижесі бойынша қорытындыға сәйкес ауытқуы мүмкін.

Әдетте, ұсыныстар дабылды бағалаудан кейін жиынтық ақпараттар негізінде жасалатынына қарамастан, қауіпті ең төмендету бойынша бұрынырақтағы әрекеттердің негізділігін және орындылығын анықтай отырып, дабылды басқару үдерісі барысының бәрінде әрекет қажеттігін анықтайды.

366. Дабылды бағалау нәтижесі бойынша әрекетке, егер күдікті қолайсыз реакциялар дамуының механизмі алдын ала ескерту немесе қолайсыз реакциялардың ауырлық дәрежесінің төмендеуі мүмкіндігін көрсетсе, қосымша зерттеулер немесе қауіпті ең төмендету шаралары қосылуы мүмкін. Егер қорытынды шектеулі ақпаратқа негізделсе, қауіпсіздік бойынша әлеуетті мәселелерді/проблемаларды зерттеу мақсатында қауіпсіздікті тіркеуден кейінгі зерттеу жүргізу талап етілуі мүмкін.

367. Егер уәкілетті ұйым тіркеу куәлігі ұстаушысынан қосымша әрекет етуді сұраса, ауырлық дәрежесіне және қауіпсіздік бойынша қоғам денсаулығына әсерінің мәселелеріне пропорционалды аралық нәтижелер және қол жеткен мақсаттар туралы есептерді қоса, бұндай сұратуда әрекеттің орындалуы тиіс мерзім көрсетілуі тиіс. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы, уәкілетті ұйым қауіпсіздіктің зерттелетін мәселесінің параметрлерін, мысалы, даму жиілігі және зерттеудің проспектілі дизайндағы қажеттіліктерін ескере отырып, зерттеуді анықталған уақыт мерзімінде жүргізу мүмкіндігін ескеруі тиіс. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін және тиімді қолданылуын қамтамасыз ету бойынша немесе дәрілік препараттың тіркеу куәлігінің әсерін уақытша тоқтату мүмкіндігін қоса, қауіпті жоюдың уақытша шараларын ескеру керек.

368. Емделушілер үшін қаупі болмаған жағдайда, уәкілетті ұйым одан әрі бағалаудың немесе одан әрі қарайғы әрекеттің қажеттігі жоқтығы туралы шешім қабылдауы мүмкін.

12-параграф. Ақпаратпен алмасу

369. Дабыл туралы ақпарат тарату, қосымша деректер жинау, қауіпсіздік мәселесін одан әрі бағалау және емделушілер денсаулығын қорғау туралы шешім қабылдау мақсатында уәкілетті ұйым, тіркеу куәлігінің ұстаушысы және басқа тараптар арасындағы ақпарат алмасуды орындау мүмкіндігін қамтамасыз ету керек. Ақпарат алмасу бойынша уақытша талаптар қауіпсіздік бойынша мәселелерге қарай ауытқуы мүмкін, бірақ дабыл туралы ақпарат және дабыл валидацияланды деген мойындау олардың валидация рәсімі орындалғаннан кейін дереу таратылуы тиіс.

370. Тіркеу куәлігі ұстаушылары дабылдар туралы барлық тиісті ақпараттарды уәкілетті ұйымға береді (бұл фармакологиялық қадағалау және дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасының мониторингі бойынша міндеттердің бір бөлігі ретінде). Қоғам денсаулығына және дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына әсер етуі

мүмкін валидацияланған дабылдар уәкілетті органдарға дереу берілуі тиіс, сондай-ақ тиісті жағдайларда болжамды әрекеттер бойынша ұсыныстар берілген.

371. Уәкілетті ұйым дабылдар бағасының нәтижесін тіркеу куәлігі ұстаушысына береді.

13-параграф. Сапасына қойылатын талап

372. Валидация, басым ету, бағалау, уақытша мерзімдері, шешім, әсері, жоспарлар, шағын хабарлаулар, сондай-ақ басқа да шешуші рәсімдер тиісті түрде құжатталуы және мезгіл-мезгіл қадағалануы тиіс. Қадағалау жүйесі сондай-ақ құжатталуы тиіс және оған тексеріс нәтижесінде жаңа потенциалды себеп-салдарлы байланысы жоқтығы туралы қорытынды жасалған тексеріс нәтижесіндегі дабылдар немесе белгілі өзара байланыстың жаңа аспектілері жатады, өйткені олар соңынан талдау жүргізген жағдайда ерекше назар аудартуы мүмкін. Барлық жазбалар қолданыстағы рәсімдерге сәйкес мұрағаттауға және сақтауға жатуы тиіс.

14-парраграф. Сапа және құжаттау жүйесі

373. Дабылдарды өңдеу жүйесінің маңызды ерекшелігі жүйенің тиісті және тиімді қызмет етуін, міндеттерді және талап етілетін әрекеттерді стандарттауды қамтамасыз ету мақсатында осы әрекеттердің тиісінше біліктілігі бар тұлғалармен орындалуы және оларды барлық қамтылған тараптардың түсінуі, бұларға тиісті бақылау жүзеге асырып, қажет болғанда жүйені жетілдіруді анық құжаттау болып табылады. Талап деректеріне сүйене отырып, сапа жүйесінің стандартына сәйкес сапа бақылауы және қамтамасыз ету жүйесі әзірленуі тиіс. Сапа жүйесінің осыған ұқсас рәсімдері әзірленуі, құжат түрінде ресімделуі және енгізілуі тиіс. Компания ішінде әренкет пен құжаттама жүргізуге, бақылау және сапа мәселелерін зерттеуге, сондай-ақ түзейтін және ескертуші шараларға қатысты рөлдер мен міндеттерді бөлу керек. Бұған сондай-ақ осы бағыт бойынша қандай да бір жұмыс орындайтын келісім-шарттағы тараптардың қосалқы мердігерінің аудитін қоса, дабылдарды басқару жүйесіндегі сапаны қамтамасыз ету аудиті бойынша міндеттер де қатысты болуы тиіс. Деректер мен құжаттардың, қауіпсіздігі мен деректердің нақтылығының құпиялылығы кепілді болуы тиіс (берілгендегі тұтастығын қоса).

374. Қадағалау жүйесі қамтылған барлық тараптардың дабылдарды өңдеу бойынша, тиісінше сұратулар және олардың нәтижелері бойынша әрекеті көрсетілген аудит нәтижелері бойынша деректерді алуын қамтамасыз етуі тиіс. Әлеуетті дабылдар бойынша алынған ақпаратты, іздеуді, іздеу нәтижесін, баға және шешімді (оң және теріс), сондай-ақ дабылды тексеру нәтижелерін мұрағаттау керек. Деректерге дабылдың валидация нәтижесі қосылуы тиіс.

375. Тіркеу куәлігі ұстаушысының құжаттамаларын тіркеу рәсіміне дейін және кейін қағида деректерін сақтауы туралы, орындалатын қызметіне баға беру немесе инспекциялау мақсатында зерттеу талап етілуі мүмкін.

15-параграф. Оқыту

376. Персонал дабылдарды өңдеу бойынша әрекеттерді орындауға бөлінген функциялар мен міндеттерге сәйкес арнайы оқыту. Үдеріске тек фармакологиялық бақылау бойынша бөлімнің ғана қызметкерлері енбейді, сондай-ақ әлеуетті дабыл туралы белгілі болуы мүмкін немесе дабылды өңдеу үдерісіне қатысатын персонал да, мысалы нормативті-құқықтық бөлімнің, клиникаға дейінгі, медициналық, фармакоэпидемиологиялық және маркетингтік зерттеулердің қызметкерлері де қатысады. Оқытуға терминология және дабыл көздері бар қолжетімді деректер базасы кіреді. Оқыту жүйесінің рәсімдері және оқыту бойынша деректерді орналастыру тиісті түрде құжатталады, мамандардың түйіндемесі және орындалатын функциялардың сипаттамасы мұрағатталады.

41-тарау. Рөлдері мен міндеттері

1-параграф. Уәкілетті ұйымның рөлдері мен міндеттері

377. Уәкілетті ұйым:

1) бөлімшесінде көрсетілген басқа да дереккөздерден алынған деректерді қоса, өз аумағындағы деректерге мониторинг жасалады;

2) валидацияны және қолжетімді дереккөздерінен алынған дабылдарды өңдеу рәсімдерінің басқа сатыларын орындайды;

3) валидациядан және бағалау рәсімдерінен өткен дабылдарды одан әрі қарай зерттеу немесе қаупін өте аз ету бойынша одан кейінгі әрекеттердің дұрыстығын анықтау мақсатында тиісті ұлттық эксперттік комитеттерге береді.

4) валидацияны өткен анықталған дабылдар және әзірленген шаралар туралы уәкілетті органды ақпараттандыруды орындайды.

2-параграф. Тіркеу куәлігі ұстаушысының рөлдері мен міндеттері

378. Тіркеу куәлігі ұстаушысы:

1) дабыл бойынша барлық қолда бар деректер мен ақпараттарды бақылайды;

2) деректер базасындағы барлық пайда болған деректерді бақылайды және дабылдардың халықаралық анықталуын орындайды; дабылдардың анықталуына 1.3.3 бөлімінде берілген ақпараттың компоненттерін ескере отырып, олардың валидациясы енуі тиіс;

3) барлық анықталған дабылдардың валидациясын орындайды және олар туралы тиісті уәкілетті органдарға мәлімдейді;

4) дабылдарды анықтау бойынша қызмет ету нәтижесінде қауіпсіздік бойынша шұғыл мәселелер анықталған жағдайда уәкілетті органдарды хабардар етеді;

5) қосымша ақпарат сұрату жасау жолымен дабылдар бағасының рәсімін орындау үшін уәкілетті органдармен қызмет етеді;

6) барлық дабылды анықтау рәсімдері бойынша аудиторлық із болуын қамтамасыз етеді.

3-параграф. Кейіннен реттеу процестері

379. Уәкілетті органдар қосымша әрекеттер қажеттігі туралы шешім қабылдаған жағдайда тіркеу куәлігіне қатысты, қауіпсіздік бойынша дәрежесі және күрделілігі шамалас, уақытша мерзім шамасында дабылды бағалайды және кейінгі әрекеттерді келіседі. Рәсімдерінің нәтижелері бойынша төмендегі шешімдерді қабылдауға болады:

1) қосымша бағалар немесе әрекет талап етілмейді;

2) тіркеу куәлігі ұстаушысы деректерді қосымша бағалауды жүргізеді және осындай бағаның нәтижелерін анықталған уақытша мерзімге сәйкес беру;

3) тіркеу куәлігі ұстаушысы қауіпсіздік бейінінің анықталған жаңа аспектілерін ескере отырып, ҚМӘ береді;

4) тіркеу куәлігі ұстаушысы келісілген хаттамаға сәйкес тіркеуден кейінгі зерттеуді қаржыландырады және бұндай зерттеудің қорытынды нәтижесін береді;

5) тіркеу куәлігі ұстаушысы қауіпті басқарау жоспарын немесе оның жаңартылған нұсқасын береді;

6) тіркеу куәлігі ұстаушысы дәрілік препаратты қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігін қамтамасыз ету үшін талап етілетін шараларды қабылдайды;

7) тіркеу куәлігінің әрекеті тоқтатылса, кері шақырылып алынса немесе ұзартылмаса тіркеу статусын өзгерту керек;

8) қауіпсіздік бойынша жедел шектеу енгізіледі;

9) фармакологиялық қадағалау жүйесі тіркеу куәлігі ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесінің заңнама талаптарын сақтайтынын растау мақсатында жоспардан тыс инспекциялауды орындауы тиіс;

10) күдік болған дәрілік препаратты қосымша мониторингке жататын өнім тізбесіне енгізу.

4-параграф. Ашықтығы

380. Уәкілетті орган фармакологиялық қадағалау жүйесімен анықталған қауіпсіздік мәселелері туралы маңызды ақпаратты Веб-порталда жариялау жолымен және ақпаратты жеткізудің басқа да қолжетімді құралдарының көмегімен жұртшылыққа уақтылы жеткізуді бақылауды жүзеге асырады.

VI-бөлім. Тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеулері

42-тарау. Жалпы ережелер, құрылымдар және процестер

1- параграф. Қолдану саласы

381. Дәрілік препараттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігі жөніндегі зерттеулерін (ТККЗ) тіркеу куәлігін ұстаушы ерікті түрде немесе тіркеу куәлігін берудің шарты ретінде немесе тіркеу куәлігін бергеннен кейінгі, егер тіркелген дәрілік препаратқа байланысты зерттеу жүргізу жолымен қосымша тексеруді талап ететін қауіптің болуы туралы болжам болса уәкілетті органдар жасаған міндеттемелерге сәйкес бастамалауы, бақылауы немесе қаржыландыруы мүмкін.

ТККЗ клиникалық зерттеу (сынақ) немесе интервенциялық емес зерттеу/сынақ болуы мүмкін.

382. Бұл бөлімнің талаптарын Қазақстан Республикасы аймағында тіркеу куәлігін ұстаушысы ерікті түрде немесе уәкілетті органның оған жүктейтін міндеттеріне сәйкес бастамалайтын, бақыланатын және қаржыландыратын, интервенциялық емес ҚТКЗ қолдануға болады. ҚТКЗ емделушілерден және денсаулық сақтау жүйесінің персоналынан жиналатын деректер үдерісіндегі зерттеулер, сондай-ақ бұрын басқа мақсат үшін алынған және емделушілердің медициналық картасында сақталатын деректерді немесе сақтаудың басқа түрлеріндегі (оның ішінде электронды) деректерді қайта пайдаланатын зерттеулер қосылады.

Егер ҚТКЗ клиникалық сынақ болса, ол жүргізілгенде клиникалық зерттеулер (сынақтарды) ұйымдастыруға және жүргізуге қолданыстағы заңның тиісті талаптары орындалады.

383. Терминология:

1) зерттеу басталған күн – деректер жинау басталған күн;

2) деректер жинаудың басы – зерттеуге/сынаққа қосылған бірінші емделушінің деректері тіркелген күн, зерттеу/сынақ деректерін жинау түрінде (базада) немесе; деректерді қайта пайдаланған жағдайда – деректерді алудың басталған күні.

3) деректер жинаудың соңы – деректердің аналитикалық базасының алғаш рет толық қолжетімді болған күні.

2-параграф Жалпы қағидаттар

384. Интервенциялық емес ҚТКЗ басты мақсаты әлеуетті клиникалық мәні бар немесе тұрғын халықтың денсаулығы үшін маңызы бар ғылыми деректер алу болуы тиіс.

Бұндай зерттеулер, егер олардың жүргізілуі дәрілік препараттың нарықтағы жылжуына ықпал етсе, жүргізілмеуі тиіс.

ҚТКЗ міндеттеріне мыналар кіруі мүмкін:

1) әлеуетті немесе сәйкестендірілген қауіпті сандық бағалау, мысалы, бұл дәрілік препаратты қолданбаған популяциямен немесе басқа дәрілік препаратты немесе басқа кластың дәрілік препаратын қолданған популяциямен салыстырғандағы салыстырмалы қаупінің туындау жиілігін бағалау; сондай-ақ дәрілік препараттың қауіп факторын және дәрілік препараттың әсерін модификациялаушы факторларды зерттеу;

2) тіркеуге дейінгі кезеңде зерттелмеген немесе жеткіліксіз зерттелген (мысалы жүкті әйелдер, ерекше жастағы топтар, бауыр немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер) емделушілер топтарында мақұлданған көрсетілім бойынша қолданылатын дәрілік препараттың қаупін бағалау;

3) дәрілік препаратты ұзақ уақыт қолдануға байланысты қауіптің бағасы;

4) дәрілік препараттың қаупі жоқтығын растау;

5) медициналық өнімнің қауіпсіздігі туралы қосымша мәлімет алумен дәрілік препараттың тағайындалуының стандартты клиникалық практикасының бағасы (мысалы, қолданылуға көрсетілімі, дозалануы, қатарлас ем, медициналық қате);

6) қаупін өте аз ету бойынша тиімділігі бағалау (мысалы, дәрілік препараттың пайдаланудың аспектілерін зерттеу, емделушілерге немесе медициналық қызметкерлерге сауалнама).

Тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу хаттамасын, зерттеу жүргізілуін және зерттеулер туралы есеп құрауды әзірлегенде тиісінше ғылыми басшылық ескерілуі тиіс. Зерттеу хаттамасын және зерттеулер туралы есептерге баға беру үшін уәкілетті органдармен сондай-ақ қызметтегі ғылыми басшылықты, фармакоэпидемиология бойынша әдістемелік стандарттарды назарда ұстау керек.

Тіркеу куәлігін ұстаушы демеушілік жасайтын және толық немесе ішінара тіркеу куәлігін ұстаушысының жалдамалы қызметкері болып табылмайтын зерттеушілермен әзірленетін, жүргізілетін және талданатын ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеушілер білім беру, дайындық және өз міндеттерін орындау үшін тәжірибе саласында қажетті біліктілікке иелігіне кепілдік етеді.

3-параграф. Зерттеу хаттамасы

385. ҚТКЗ барлығы тиісінше ғылыми дайындығы және тәжірибесі бар тұлғалармен әзірленген зерттеудің ғылыми негіздемелі хаттамасына сәйкес орындалады.

Ерікті бастамаланған ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушыға зерттеу хаттамасын деректер жинауды бастағанға дейін аймағында дәрілік препараттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулерін жүргізу жоспарланған уәкілетті ұйымға беру ұсынылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушымен бастамаланған ҚТКЗ үшін уәкілетті органның қоятын міндеттеріне сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу туралы ақпаратты деректер жинауды бастағанға дейін, ҚТКЗ жүргізу бойынша міндеттер жүктелген уәкілетті органға зерттеу хаттамаларын қоса берумен қамтамасыз етеді. ҚТКЗ сондай-ақ басқа

мемлекет аймағында жүргізілген жағдайда зерттеу хаттамаларының қысқаша сипаттамаларын бере отырып тиісті уәкілетті органды ақпараттандыруды қамтамасыз ету керек.

Тіркеу куәлігін ұстаушысы өз міндеттерін фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті жүзеге асыру бойынша мақсатты орындауда фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға зерттеу хаттамаларын қарастыру және бекіту рәсімдеріне қатыстырылады. Фармакологиялық қадағалауды ұлттық деңгейде жүзеге асыру бойынша байланыстағы тұлға кез келген Қазақстан Республикасының аймағында жүргізілетін ҚТКЗ туралы хабардар, сондай-ақ зерттеу хаттамаларының көшірмесін алады.

386. Зерттеу хаттамасы төмендегі форматқа сәйкес:

1) ҚТКЗ атауы: зерттеу дизайнын анықтайтын жалпы тұтыну терминологиясын қоса, ақпараттық атауы, зерттелетін дәрілік препарат немесе зерттелетін дәрілік препараттың тобы, сондай-ақ редакциясы көрсетілген тақырыпша және соңғы редакциясының күні;

2) тіркеу куәлігі ұстаушысы: тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы және мекенжайы;

3) жауапты тараптар: аты, лауазымы, біліктілігі, мекенжайы және барлық жауапты талаптар бойынша мәліметтер, хаттаманың бірінші авторы,басты зерттеушілері, әр елдің зерттеуші-координаторларын және зерттеу жүргізілетін зерттеу орталықтарын қоса. Зерттеуге қатыстырылған барлық мекемелер мен зерттеушілер тізімі уәкілетті ұйым сұратуы бойынша беріледі;

4) қысқаша сипаттама: төмендегі қосалқы бөлімдерді қоса, зерттеу хаттамасының бөлек түйіндемесі:

тақырыпшалары бар зерттеудің атауы, редакциялық нұсқасын және хаттама күнін қоса, сондай-ақ хаттаманың бірінші авторының аты және негізгі жұмыс орны туралы мәлімет;

жүргізудің негіздемесі және алғышарттар;

зерттеудің мақсаты мен міндеттері;

зерттеу дизайны;

зерттелетін популяция;

мониторингтелетін көрсеткіштер;

деректердің дереккөздері;

зерттеу мөлшері (іріктеу көлемі);

талдау деректері;

негізгі сатылары.

5) өзгерістері және жаңарулары: деректерді жинауды бастағаннан кейін әрбір өзгеріс пен жаңарулардың негіздемесін, әрбір өзгерістің күнін және өзгеріс енгізілген хаттама бөліміне сілтемені қоса, сынақ хаттамасына кез келген елеулі өзгерістер және жаңартулар енгізу;

6) негізгі сатылары: зерттеудің төмендегі негізгі сатыларын орындау бойынша жоспарланған күні бар кестелі түрдегі деректер:

деректерді жинаудың басы;

деректерді жинаудың соңы;

зерттеудің орындалуының барысы туралы есеп (есептер);

егер бұл қолданылса, зерттеу нәтижелері туралы аралық есеп (есептер);

зерттеу нәтижелері туралы қорытынды есеп.

Зерттеу жүргізудің кез келген басқа маңызды сатысы бойынша деректер берілуі тиіс

.

7) жүргізудің негіздемесі және алғышарттары: зерттеуді бастамалауға алып келген қауіпсіздік бойынша мәселелер, қауіпсіздік бейіні немесе қауіпті басқару бойынша шаралар, сондай-ақ ішінде қауіпсіздік бойынша тиісті ақпараттар немесе қауіпсіздік бойынша білім жетіспейтіні көрсетілген, оны алу үшін осы зерттеу бағытталған, барлық қол жетімді жарияланған және жарияланбаған деректердің қауіп шегіндегі талдауы. Шолуға жануарларға жүргізілетін тиісті эксперименттер нәтижесі, клиникалық зерттеулер, статистикалық популяциялық деректер және бұрынғы эпидемиологиялық зерттеулерінің деректері қосылуы мүмкін. Шолу құрамында ұқсас зерттеулердің нәтижесіне сілтеме және осы зерттеудің күтілетін үлесі бар;

8) зерттеудің мақсаты мен міндеттері: зерттеудің оны бастамалауға алып келген мәселені шешуге қалай ықпал ететінін түсіндіретін міндеті, сондай-ақ зерттеудің мақсаты, мәліметтер мен ақпараттарды сипаттайтын кез келген алдын ала гипотезаларды және негізгі тезистерді қоса, ал бұлар зерттеу жүргізу нәтижесінде алынуы тиіс;

9) зерттеу әдісі: зерттеу әдісінің сипаттамасы, мынаны қоса:

зерттеулер дизайны: зерттеулер дизайнының сипаттамасы және оны іріктеу негізі;

шарты: тұлғалар категориялары, іріктеу орны, уақыт мерзімі және өлшемшарттарымен анықталатын зерттеу популяциясы. Қосу және қосылмаудың барлық өлшемшарттарының объективті негіздемесі болуы тиіс және кейінгі талдау үшін қолжетімді олардың зерттеу субъектілерінің санына әсерінің сипаттамасы. Егер мақсатты популяциядан кез келген іріктеу жүргізілсе, мақсатты популяцияның және іріктеу әдісінің сипаттамасы болуы тиіс. Егер дизайн зерттеулері систематикалық шолу немесе мета-талдау болса, бұл іріктеу өлшемшарттарының түсіндірмесі және зерттеудің жарамдылығы;

ауыспалылар: аяқталуы, әсері және басқа да айнымалылар, оның ішінде қауіптің өлшенетін факторы, нәтижені бұзатын әлеуеттілік факторы және операциялық анықтамаларды қоса, модификациялаушы әсер факторы;

дереккөздері: әлеуеттілік факторы, бұрмалаушы нәтижелер және әсерін түрлендіретін фактор сияқты зерттеу мақсаты үшін елеулі барлық басқа ауыспалылардың және аяқталуының, әсерін анықтауға арналған дереккөздері және

стратегия. Егер дереккөздерінің валидацияланған деректері пайдаланылса, құралдары мен өлшемдер, валидация әдісінің сипаттамасы. Егер деректер алу әдісі немесе құралдары пилоттық зерттеуді бастан өткерсе, онда пилоттық зерттеу жүргізудің жоспарын беру керек. Диагнозға валидация пайдаланылған барлық іске қосылған комитет эксперттерінің және рәсімнің бағасы беріледі. Электрондық медициналық карта сияқты бұрыннан бар дереккөздері зерттеуде пайдаланылған жағдайда жазбаның валидацияланғаны және деректердің кодталғанына қатысты кез келген ақпаратқа көрсетілім болуы керек. Систематикалық шолу немесе мета-талдау жағдайында іздеудің стратегиясы және үдерісіне, сондай-ақ зерттеушілердің деректерін растау үшін кез келген әдістің сипаттамасы болуы керек;

іріктеу көлемі: алдын ала берілген қуатпен алдын ала берілетін қауіпті ең төмен шамада анықтай алатын жоспарлы іріктеу көлемі, зерттеу нәтижесінің жоспарлы дәлдігі және іріктеу көлемінің есебі;

деректерді басқару: зерттеу барысында пайдаланылатын деректерді және статистикалық бағдарламалық және аппараттық қамтамасыз етуді басқару. Деректерді жинау, қалпына келтіру және дайындау рәсімі;

талдау деректері: өңделмеген деректерден бастап қорытынды нәтиже алғанға дейінгі барлық маңызды сатылар, оған қоса сәйкессіздік немесе қатені түзету үшін пайдаланылатын әдістер, нақты емес мәндер, өңделмеген деректердің модификациясы, категоризациясы, талдау және нәтижесін беру, сондай-ақ кемшілік көздерін бақылауға арналған рәсімдер және олардың нәтижелерге әсері; нүктелік баға және туындау жиілігін өлшеудің сенімді аралығын алуға арналған деректерге қолдануға болатын кез келген статистикалық рәсімдер немесе өзара байланыстары және кез келген сезімталдық талдауы;

сапа бақылауы: деректердің сапасы мен тұтастығын қамтамасыз етуге арналған механизмдер мен рәсімдердің сипаттамасы, оған қоса алынған деректердің және біріншілік құжаттамалардың дәлдігі және оқылуы, жазбаларды және статистикалық бағдарламаларды сақтау; жазбаларды верификациялау рәсімін валидациялау және ақырғы нүктелерді валидациялау бойынша қолжетімді деректердің сипаттамасы. Егер оны қолдану мүмкін болса, кез келген қосымша зертхананың немесе зерттеуші топтың сертификация және (немесе) жіктемесі бойынша деректері қосылады;

зерттеу әдістерін шектеу: дизаин зерттеулерінің, дереккөздерінің және аналитикалық әдістердің кез келген әлеуетті шектеулері, нәтижелерді бұрмалау, қате, жайылуы және кездейсоқ кемшіліктердің мәселелерін қоса. Қатенің шамасын төмендетуға бағытталған шаралардың табысты болуының ықтималдығы талқылануы тиіс;

зерттеу субъектілерін қорғау: қауіпсіздікті тіркеуден кейінгі интервенциялық емес зерттеулерінің қатысушыларының жақсы жай-күйін және құқығын қамтамсыз ету

бойынша ұлттық талаптарға сәйкестікті қамтамасыз ету мақсатындағы қауіпсіздік шаралары;

деректерді басқару және жағымсыз құбылыстар/жағымсыз реакциялар туралы ақпараттарды беру: жинау рәсімі, басқару және жағымсыз реакциялардың жекелеген жағдайлары туралы мәлімдеулерді және зерттеу жүргізудегі дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін кез келген ақпаратты беру;

алынған деректерді және зерттеу нәтижелерінің хабарларын тарату бойынша жоспарлар, бұған қоса ағымдағы есептерді, қорытынды есептерді және жарияланымдар беру жоспары.

сілтемелер:

Бөлімде бұрын қарастырылмаған, спецификалық аспектілері (мысалы, сауалнамалар, шағын хабарлау түрлері) туралы кез келген қосымша немесе көмекші ақпарат болуы мүмкін.

Хаттама әзірлеуді нақтылау үшін жүргізілген орындалуын бағалау бойынша зерттеулер, мысалы, сауалнама/сұрақ-жауап тестілеулері немесе зерттеудің статистикалық дәлдігін анықтау мақсатында деректер базасы бойынша медициналық құбылыстардың жай есебі немесе тағайындаулары әдістерінің және нәтижелерінің қысқаша сипаттамасымен зерттеу хаттамасының тиісті бөліміне орналастырылуы тиіс. Зерттеу үдерісінің бір бөлігі болып табылатын орындалуын бағалау бойынша зерттеулер хаттамада толық сипатталуы тиіс (мысалы, емделуші үшін пайдаланылатын сұралушының пилоттық бағасы).

387. Зерттеулер хаттамасына өзгерістер енгізуге бақылау.

Зерттеулер хаттамасына өзгерістер және жаңартулар енгізу зерттеу барысында қажет болуына қарай жүзеге асырылады. Зерттеу басталғаннан кейін хаттамаға кез келген елеулі өзгеріс енгізілу хаттамада оны кейін қадағалауға және тексеруге болатындай мүмкіндікте бекітілуі керек, өзгерістер енгізу күнін қоса. Егер хаттамаға өзгерістер енгізу зерттеудің интервенциялық клиникалық зерттеу/сынақ болып мойындалуына алып келсе, зерттеу одан әрі қарай қолданыстағы заңның ұйымға және клиникалық зерттеу/сынақ жүргізілуіне талаптары бойынша әрекет етуші заңға сәйкес жүргізіледі.

Ерікті бастамаланған ҚТКЗ үшін тіркеу куәлігін ұстаушыға зерттеу хаттамасын өзгерістерімен/жаңаруларымен дәрілік препараттың қауіпсіздігін тіркеуден кейін интервенциялық емес зерттеулері жүргізілген аймақтағы, Қазақстан Республикасының ұлттық уәкілетті органдарына беру ұсынылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушымен бастамаланған ҚТКЗ үшін уәкілетті ұйымның қоятын міндеттеріне сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы ҚТКЗ жүргізу бойынша міндеттер жүктелген уәкілетті ұйымға, оларды енгізген сәтке дейін, зерттеу хаттамаларына кез келген елеулі өзгерістер енгізілгені туралы ақпараттарды берумен қамтамасыз етеді.

4-параграф. Фармакологиялық қадағалау бойынша деректерді уәкілетті ұйымға ұсыну

388. Дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалау үшін елеулі деректер.

Тіркеу куәлігін ұстаушы зерттеу жүргізудегі алынған деректерді бақылауды орындайды және тиісті дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасына олардың әсерін бағалайды. Дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін кез келген жаңа ақпарат аймағында ҚТКЗ жүргізілген және аймағында зерттелетін дәрілік препарат тіркелген Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына дереу хабарланады. дәрілік препараттың пайда-қаупінің арақатынасын бағалауға әсер етуі мүмкін деректерге күдікті жағымсыз реакциялар туралы ақпараттардың талдауы нәтижесінде алынатын деректер немесе қауіпсіздігі бойынша аралық талдаудың нәтижелерінің жинақталған деректері қосылуы мүмкін.

Бұл хабарлар қауіпсіздігі бойынша мерзімдік есеп аясында берілетін және егер оны қолдану мүмкін болса, қауіпті басқару жоспарын жаңартуда зерттеу нәтижелері туралы ақпаратқа әсер етпейді.

389. Жедел берілуі керек қауіпсіздік бойынша күдікті жағымсыз реакциялар және басқа да ақпараттар

Қауіпсіздік бойынша жағымсыз реакциялар / жағымсыз құбылыстар және басқа да хабарлардың ақпараттары уәкілетті органға Қазақстан Республикасының "Клиникалық практикаға тиісті қағидалар" талаптарына сәйкес беріледі. Жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат жинау рәсімі, деректерді басқару (егер оны қолдануға болса, тіркеу куәлігінің ұстаушысы орындайтын шолу мен бағалауды қоса) және күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламалардың берілуі клиникалық зерттеулер жүргізу орталықтарында орындалады және зерттеу хаттамасында қысқаша түрде баяндалады.

43-тарау. Зерттеулер туралы есептер

1-параграф. Аралық есептер

390. Уәкілетті ұйым Қазақстан Республикасының аймағында тіркелген дәрілік препараттарға ҚТКЗ орындалуы бойынша аралық есептерді көрсетуді сұратуы мүмкін. Аралық есептерді көрсетуді сұратулар зерттеу басталғанға дейін немесе зерттеулер жүргізу барысында кез келген уақытта жасалуы мүмкін. Сұратулардың себебі зерттеу барысында туындайтын тиімділігі және/немесе қауіпсіздігі бейініне қатысты ақпарат немесе реттейтін рәсімдердің мәнмәтініндегі зерттеу орындалуы барысы туралы ақпарат алу, сондай-ақ дәрілік препараттың қауіпсіздігі бойынша маңызды ақпарат қажеттігі болуы мүмкін,

Аралық есептерді көрсету уақыты тиісті уәкілетті ұйыммен келісіледі және зерттеулер хаттамасында көрсетіледі. Егер оны қолдануға болса, ҚТКЗ орындау

барысы тиісті түрде қауіпсіздігі бойынша мерзімді есептерде және жаңартылған қауіпті басқару жоспарында беріледі.

Аралық есептердің мазмұны қисынды бірізділікпен жасалған және зерттеуді орындау барысына қатысы бар, мысалы, зерттеуге қамтылған емделушілер саны, дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған емделушілер саны, немесе ақталу мониторингі белгіленген емделушілер саны, зерттеулер орындалуының күрделілігі және күтілетін жоспардан ауытқу сияқты мойындалған қолжетімді барлық деректерді қамтыған. Уәкілетті орган есептерді қарастырғаннан кейін қажет болса қосымша ақпарат сұратылады.

2-параграф. Зерттеудің қорытынды есебі

391. Уәкілетті ұйымға ҚТКЗ қорытынды есебі ол аяқталғаннан кейін тездетіп және деректерді жинау аяқталған күннен бастап 12 ай ішінде беріледі. Тіркеу куәлігін ұстаушы ҚТКЗ қорытынды есебін зерттеу жүргізілген Қазақстан Республикасының уәкілетті ұйымға береді.

Тіркеу куәлігін ұстаушы ерікті түрде бастаушысы болған ҚТКЗ үшін де аймағында тіркелген дәрілік препараттарға Қазақстан Республикасының ұлттық уәкілетті ұйымға зерттеу туралы қорытынды есебін беру ұсынылады.

Уәкілетті ұйым тарапынан берілген міндеттемелерге сәйкес тіркеу куәлігін ұстаушы бастаушысы болған ҚТКЗ үшін, егер талаптан бас тартуға рұқсат берілмесе, тіркеу куәлігін ұстаушы деректерді жинау аяқталған соң 12 ай ішінде зерттеу туралы қорытынды есебін береді, оған жарияланым үшін зерттеу түйіндемесі қоса беріледі.

Зерттеу тоқтатылған жағдайда қорытынды есебі және зерттеу тоқтатылуының себептеріне түсіндірме беріледі.

392. ҚТКЗ қорытынды есебі төмендегі бөлімдерді және ақпараттарды қосады:

1. атауы: атауы, зерттеу дизайнын анықтайтын жалпы тұтыну терминологиясын қоса; күні көрсетілген қорытынды есебі, тақырыпшасы, есептің негізгі авторы туралы мәліметтер және аты;

2. қысқаша мазмұны: төменде берілген форматта бөлек түйіндеме;

3. тіркеу куәлігін ұстаушы: тіркеу куәлігін ұстаушысының атауы және мекенжайы;

4. зерттеушілер: аты, титулдары, ғылыми дәрежесі, мекенжайы және зерттеушілер туралы барлық мәліметтер, сондай-ақ зерттеуге қатыстырылған барлық ұйымдардың және зерттеулер орындалған орынның тізбесі;

5. бақылау нүктелері: зерттеу орындалуының төмендегі бақылау нүктелері бойынша жоспарланған және нақты күні:

1) деректер жинаудың басы;

2) деректер жинаудың соңы;

3) уәкілетті органдар сұраған зерттеу барысы туралы есеп;

4) егер оны қолдану мүмкін болса, зерттеулер нәтижелері туралы аралық есеп;

5) зерттеулер нәтижелері туралы қорытынды есеп.

6) этика бойынша комитет хаттаманы бекіткен күнді, қоса, зерттеуге қолданылатын кез келген басқа да маңызды бақылау нүктелері, егер оны қолдану мүмкін болса, және зерттеудің электрондық реестріндегі зерттеудің тіркелген күні.

6. зерттеу жүргізудің негіздемесі және алғышарттары: зерттеуді бастауға алып келген, қауіпсіздік бойынша мәселелердің сипаттамасы, сондай-ақ қауіпсіздік бойынша тиісінше ақпарат бағасы бар немесе білім жетімсіздігін көрсететін, оны алу үшін зерттеу бағытталған, барлық қолжетімді жарияланған және жарияланбаған деректердің қатер шегіндегі талдауы.

7. зерттеудің мақсаты және міндеттері: зерттеудің мақсаты және зерттеудің міндеттері, сынақ хаттамасында көрсетілгендей, кез келген алдын ала жасалған гипотезаларды қоса.

8. өзгерістері және жаңаруы: деректер жинауды бастағаннан кейінгі сынақтың бастапқы хаттамасының кез келген елеулі өзгерістері және жаңаруларының тізбесі, әрбір өзгерулер немесе жаңаруларды негіздемесін қоса.

9. зерттеу әдістері:

Зерттеулер дизайны: зерттеулер дизайнының шешуші элементтері және таңдалған дизайнның негізі.

Шарты: зерттеу жүргізудің шарты, орны және тиісті күні, емделушілер жинау кезеңін, кейінгі бақылау және дерек жинауды қоса. Зерттеудің сипаттамасында қолданудың сапа өлшемшарттары ретінде пайдаланылатын систематикалық шолуы немесе мета-талдауы жағдайы, негіздемесімен бірге.

Емделушілер: кез келген мақсатты популяция және зерттеуге емделушілерді қосудың өлшемшарттары. Қатысушыларды таңдау әдістері және дереккөздері көрсетілуі тиіс, ретті жерінде жағдайларды жеке қарау әдісі, сондай-ақ зерттеулерден шығарылу саны және себептерін қоса.

Ауыспалылар: барлық нәтижелер, әсері, болжам факторлары, әлеуетті бұрмалаушы факторлары және әсерін модификациялайтын факторлар, операциялық анықтамаларын қоса. Егер ол қолданылса, диагностикалық критерий беріледі.

Деректің көздері және өлшеулер: әрбір қарастырылатын ауыспалы үшін деректің көздері және бағалау әдісі мен өлшеудің толық сипаттамасы (егер ол қажет болса) көрсетіледі, сондай-ақ бағалау әдісінің салыстырмалылығы, егер олар біреуден астам болса. Егер зерттеулер бұрыннан бар электрондық медициналық карта сияқты дереккөздерін пайдаланса, жазбалардың ваидацияланғандығы және деректердің кодталғаны туралы кез келген ақпарат хабарлануы тиіс. Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында барлық ақпарат көздері, іздеу стратегиясы, зерттеу таңдау үшін әдістер, деректер шығару әдістері және зерттеудің деректерін алу және растауға арналған кез келген үдеріс сипатталуы тиіс.

Қателер: қатенің әлеуетті көздеріне қолданған әрекеттер/шаралардың сипаттамасы.

Іріктеу көлемі: іріктеу көлемі және іріктеу өлшемінің кез келген есептелуін негіздеу және болжамды іріктеу өлшеміне қол жеткізу әдісі.

Деректердің қайта жасалуы: қайта жасау, есептеу немесе деректермен операциялар, талдау жасаудағы деректер мөлшерін өңдеу әдісін қоса, деректерді топтаудың таңдаулы әдісін негіздеу.

Статистикалық әдістер: төмендегі аспектілері бойынша сипаттама:

біріктірудің негізгі әдістері;

зерттеулерде қолданылған барлық статистикалық әдістер, бұрмалануын бақылауға арналған әдістерін қоса, және мета-талдауларына қатысты зерттеулердің нәтижелерін біріктіру әдісі;

қосалқы топтарды және өзара әрекеттесулерін зерттеу үшін пайдаланылатын кез келген әдістер;

қолжетімсіз деректер бойынша мәселенің шешу тәсілі;

зерттеу сезімталдығының бағасы;

өзгерістерін негіздей отырып, зерттеу хаттамасында қарастырылған деректерді талдау жоспарының барлық өзгерістері.

Сапа бақылауы: деректердің сапасын және тұтастығын қамтамасыз етудің механизмдері мен рәсімдері.

Нәтижелері: алынған деректерді және жүргізілген талдауларды бейнелеу үшін кестелер, графиктер және иллюстрациялар беру. Адаптацияланған, сондай-ақ адаптацияланбаған нәтижелер де берілуі тиіс. Деректер бағасының дәлдігі сенімді аралығы көрсетіліп, сандық жағынан орындалуы тиіс. Бұл бөлім төмендегі бөлімшелерді қоса береді:

қатысушылар: зерттеудің әр сатысындағы емделушілер саны (мысалы, сәйкес ретінде расталған скринигтеудің рәсімін өткен, зерттеуге қосылғандардың тиісінше әлеуетті саны, кейінгі бақылауларды аяқтайтын және талданған, сондай-ақ кез келген сатыда зерттеуден шығудың себептері). Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында – сәйкестігі бағаланған және зерттеу шолуына кіргізілген, скринигтелгендер саны, әр сатыда шығудың себебін көрсетуі бар.

сипаттамалық деректер: зерттеуге қатысушылардың сипаттамалары, әсер етуі бойынша ақпарат және әлеуетті бұрмалаушы факторлар,сондай-ақ әрбір қарастырылатын ауыспалы үшін деректері жоқ қатысушылар саны. Систематикалық шолу немесе мета-талдауы жағдайында – деректері пайдаланылған әрбір зерттеудің сипаттамасы (мысалы, іріктеу көлемі, кейінгі бақылау);

нәтижелер туралы деректер: негізгі нәтижелер категориясы бойынша қатысушылардың саны;

негізгі нәтижелер: адаптацияланбаған баға нәтижесі және, егер оны қолдануға болса , бұрмалаушы факторларды ескере отырып, адаптацияланған баға және олардың дәлдігі

(мысалы, сенімді аралығы 95%). Егер оны қолдануға болса, салыстырмалы қауіптің бағасы елеулі уақыт кезеңі үшін абсолютті қауіпке ауыстырылуы тиіс;

талдаудың басқа түрлері: басқа жүргізілген талдаулар, мысалы, қосалқы топтардың талдаулары және өзара әрекеттесулері, сондай-ақ сезімталдық талдаулары;

қолайсыз құбылыстар (қолайсыз реакциялар): деректерді басқару және қолайсыз құбылыстар (қолайсыз реакциялар) туралы уәкілетті органға ақпарат беру. Зерттеудің белгілі бір дизайны үшін, мысалы жағдай-бақылау немесе ретроспективті когорталық зерттеулер сияқты, әсіресе электронды медициналық карта талдау деректері, жүйелі түрдегі қайта қаралулары – мета-талдауы бар, егер себеп-салдарлы байланысын жеке жағдайлар деңгейінде нақтылық дәрежесін бағалауды жүргізу мүмкін болмаса, көрсетілуі тиіс.

Талқылау:

шешуші нәтижелер: зерттеу міндеттеріне қатысы бар шешуші нәтижелер; бұрын жүргізілген зерттеулер, нәтижелері ағымдағы алынған нәтижелерге келісіледі немесе қарама-қарсы болады; егер оны қолдануға болса, дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына нәтижелердің әсері.

Шектеулер: деректердің сапасына және тұтастығына әсер етуі мүмкін жағдайларды ескере отырып, зерттеуді шектеу, олардың әсерін ең төмен ету үшін пайдаланылатын тәсіл мен әдісінің шектелуі (мысалы, бағалау мәніне керекті деректер болмауы немесе толық болмауы), әлеуетті қате көздері және құбылыстардың валидациялануының дәл болмауы. Талқылау бағыт сияқты, сондай-ақ әлеуетті қате масштабы болуы тиіс;

интерпретация: зерттеу нәтижелерінің интерпретациясы, міндеттерін, шектеулерін, талдау көптігін, ұқсас зерттеулер нәтижесін және басқа да тиісінше растауларды қоса;

жинақталуы: зерттеу нәтижелерінің жинақталуы (сыртқы валидациялылығы).

Сілтемелер;

басқа да ақпараттар: бұрын қарастырылмаған, зерттеудің спецификалық аспектілері туралы кез келген қосымша немесе қосалқы ақпарат.

Зерттеудің қорытынды есебінің түйіндемесінде зерттеудің әдістері мен нәтижелері туралы жинақталған ақпарат болуы тиіс, ол төмендегі форматта беріледі:

1) тақырыпшалардың атауы, түйіндеме жасалған күнді қоса, бірінші автор бойынша аты және мәліметі;

2) шешуші сөздер (зерттеудің негізгі сипаттамасын бейнелейтін бестен көп емес шешуші сөздер);

3) негіздеме және алғышарттар;

4) зерттеудің мақсаты және міндеттері;

5) зерттеу жоспары;

6) шарты;

7) пациенттер және іріктеу көлемі;

8) ауыспалы және деректер көзі;

9) нәтижелері;

10) талқылау (егер оны қолдануға болса, дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына зерттеу нәтижелерінің әсеріне бағаны қоса);

11) тіркеу куәлігін ұстаушы;

12) бас зерттеушінің аты және мәліметтері.

3-параграф. Автордың зерттеу нәтижелерін жариялауы

393 Егер зерттеулер толық немесе ішінара тіркеу куәлігі ұстаушысының қызметкері емес зерттеушілермен жүргізілсе немесе талданса, онда тіркеу куәлігі ұстаушысына алдын ала бас зерттеушімен жарияланым стратегиясын келісу ұсынылады. Деректердің авторлығына байланыссыз, бас зерттеуші зерттеулер нәтижесі бойынша өздігінен жарияланымды дайындау мүмкіндігі болды, жарияланымның стратегиясын анықтау ұсынылады. Бұл жағдайда тіркеу куәлігі ұстаушысы қолжазбаға кірген нәтижелерді және олардың интерпретациясын қарастыруға, қолжазба басуға берілгенше түсініктеме беруге уәкілетті, тек жарияланымды негізсіз іркуден аулақ болу керек. Қолжазбаға өзгеріс енгізуге сұраным ғылыми негізделеді. Тіркеу куәлігі ұстаушысының құпиялылығы бар ақпараттарды жоюды сұрауға құқығы бар.

394. Тіркеу куәлігі ұстаушысына аймағында дәрілік препарат тіркелген Қазақстан Республикасының уәкілетті органдарына мақалалардың қорытынды қолжазбасын жарияланымды баспада қабылдағаннан кейін екі апта ішінде беру ұсынылады.

4-параграф Деректерді қорғау

395. Тіркеу куәлігі ұстаушысы және зерттеушілер емделушілердің жеке деректерін қорғау бойынша зерттеулер жүргізілетін аймағында Қазақстан Республикасының заңнамасын сақтайды. Тіркеу куәлігі ұстаушысы зерттеу бойынша барлық ақпараттармен оны дәл хабарлау, интерпретациялау және верификациялау мүмкін болатындай жұмыс істеуді және сақтауды қамтамасыз етеді, бұл арада емделушілердің медициналық картасының деректерінің құпиялылығы бұзылмайды.

5-параграф. Сапа жүйесі, аудиттер және тексерулер

396. Қауіпсіздігі бойынша мәселелерін зерттеу бойынша жүргізілетін интервенциялық емес ҚТКЗ (және негізінен кез келген интервенциялық немесе интервенциялық емес қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеу) қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) сипатталғандай ҚБЖ енгізіледі.

Егер ҚБЖ жоқ болған жағдай болса, қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеудің деректері бар жаңа ҚБЖ әзірленеді. Барлық тиісті бөлімдерге/ҚБЖ модульдеріне

зерттеу жүргізілуін, қауіпсіздіктің спецификациясын, фармакологиялық қадағалау жоспарын және қауіпті ең төмен ету жоспарын, сондай-ақ қаупті ең аз ету шараларының шолуын енгізе отырып, тиісті өзгерістер енгізіледі.

6-параграф. Қауіпті басқару жүйесіне әсері

397. Қауіпсіздігі бойынша мәселелерін зерттеу бойынша жүргізілетін интервенциялық емес ҚТКЗ (және негізінен кез келген интервенциялық немесе интервенциялық емес қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеу) қауіпті басқару жоспарында (ҚБЖ) сипатталғандай ҚБЖ енгізіледі.

Егер ҚБЖ жоқ болған жағдай болса, қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеудің деректері бар жаңа ҚБЖ әзірленеді. Барлық тиісті бөлімдерге/ҚБЖ модульдеріне зерттеу жүргізілуін, қауіпсіздіктің спецификациясын, фармакологиялық қадағалау жоспарын және қауіпті ең төмен ету жоспарын, сондай-ақ қаупті ең аз ету шараларының шолуын енгізе отырып, тиісті өзгерістер енгізіледі.

7-параграф. ҚТКЗ міндетті рәсімдері

398. ҚТКЗ Қазақстан Республикасында жүргізу мемлекеттік тіркеуге бірінші өтінім беруді бағалауда немесе тіркеуден кейінгі сатыда, егер тіркелген дәрілік препарат қауіпсіздігінің бейініне қатысты күмандану бар болса міндетті болып табылуы мүмкін. Уәкілетті органның бұл талабы тиісті түрде қауіпсіздіктің және тиімділігінің бейінін бағалау деректеріне негізделеді, жазбаша түрде бекітіледі және зерттеу міндеттеріне, оны жүргізудің және уақытша ұсыну аясына енгізіледі. Талаптарға сондай-ақ зерттеудің шешуші сипаты бойынша ұсыныстар да кіреді (мысалы, дизайн зерттеуі, шарты, әсері, аяқталуы, мақсатты популяция). Ұсынылатын әдістерге белсенді мониторинг әдісі (мысалы, белгілі бір клиникалық базадағы мониторинг, рецептуралық мониторинг, регистрлер), салыстырмалы бақылаушы интервенциялық емес зерттеулер (мысалы, когортты зерттеулер (мониторинг), кездейсоқ-бақылау типті зерттеу, жағдайлар зерттеулерінің сериясы және басқалары), клиникалық зерттеулер, тұтыну зерттеулері, фармакоэпидемиологиялық зерттеулер.

Тіркеуден кейінгі сатысында 30 күн ішінде ҚТКЗ жүргізуді тағайындағанда осы міндет туралы жазбаша хабарламаны алған бойында тіркеу куәлігінің ұстаушысы міндет қоюға жауап ретінде жазбаша негіздеме ұсыну мүмкіндігін сұрата алады. Мұндай негіздемелерді ұсыну үшін уәкілетті орган уақытша шектеулер белгілейді. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы берген жазбаша негіздеме негізінде уәкілетті орган міндетті қайтып алады немесе растайды.

8-параграф. Интервенциялық емес ҚТКЗ бақылау

399. Тіркеу куәлігі ұстаушысы зерттеулердің интервенциялық емес зерттеулердің өлшемшарттарына сәйкестігін қамтамасыз етеді.

Тіркеу куәлігі ұстаушысы ҚТКЗ қатысты фармакологиялық қадағалау бойынша өз міндеттерінің орындалуын, сондай-ақ оның аудиті, тексерулері және верификациясының мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

400. Тіркеу куәлігі ұстаушысы интервенциялық емес ҚТКЗ жүргізу міндеті анықталғаннан кейін зерттеу хаттамасын әзірлейді және оны уәкілетті ұйымға қарауына береді. Хаттама жобасы берілген күннен бастап 60 күн ішінде уәкілетті орган талап етілген өзгерістерді енгізуді ұсынатын жоба хаттамасын бекітетін, келісімнен бас тартылған немесе тіркеу куәлігі ұстаушысына зерттеудің клиникалық зерттеу саласындағы заңға сәйкес қызмет аумағына сай келетін клиникалық зерттеу екенін хабарлаушы есеп береді. Бас тарту төмендегі жағдайлардың бірінде сәйкессіздіктің ұқсас себебіне негізделеді:

зерттеу жүргізу дәрілік препараттың қозғалысына ықпал етеді деп саналады;

зерттеу жоспары зерттеу міндеттері орындалмаған деп саналады.

Зерттеу тек уәкілетті орган жазбаша бекіту хаттамасын бергеннен кейін ғана басталауы мүмкін.

Зерттеу басталғаннан кейін кез келген елеулі өзгерістер олар енгізгенге дейін уәкілетті органға хаттамада беріледі. Уәкілетті орган бергенннен кейін 30 күн ішінде өзгерістер бағалауын орындайды және тіркеу куәлігі ұстаушысына олардың бекітілгені немесе қабылданбағаны туралы хабарлайды.

Зерттеу аяқталғаннан кейін тіркеу куәлігін ұстаушы жариялауға арналған зерттеу түйіндемесін қоса, зерттеу туралы қорытынды есепті, егер уәкілетті орган есеп беру уақытына қарай талаптардан бас тартуға жазбаша рұқсаттама ұсынбаса, деректерді жинағаннан кейін 12 айдан кешіктірмей уәкілетті ұйымға ұсынады. Уәкілетті ұйым тіркеу куәлігін ұстаушыға есепті бағалау нәтижелерін кейінгі беру арқылы қорытынды есептің қаралуын орындайды, оған тіркеу куәлігін ұстаушыға қосымша мәселелер енгізілуі мүмкін. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына алынған деректердің ықтималды әсер етуін бағалау және есепті қарастыру нәтижелері бойынша уәкілетті ұйым дәрілік препараттың уәкілетті статусына өзгерістер енгізу жөніндегі ұсынымдардың, оны қолдану жөніндегі ұсынымдардың немесе пайда қауіптен артқан кездегі дәрілік препаратты қолдануды қамтамасыз ету мақсатында басқа да тиісті шараларды қабылдаудың қажеттілігін анықтайды.

44-тарау. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру

1-параграф. Құрылымдар, үдерістер мен қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру міндеттері

401. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру:

1) уақтылы, ғылыми негізделген дәрілік препаратты пайдаланудың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі ақпаратты беруге;

2) тиісті жағдайларда медициналық практиканы (соның ішінде өзін-өзі емдеу практикасының) оңтайландыруға көмектесуге;

3) орын алған практиканың және дәрілік препаратты пайдалану сипатының тәсілдерін өзгертуге;

4) қауіптерді төмендету бойынша жұмысты қолдауға;

5) дәрілік препараттарды оңтайлы пайдалану жөніндегі дәйекті шешімдерді қабылдауға көмектесуге бағытталған.

402. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру қағидаттары. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат берудің төмендегі қағидаттарын қолдану керек:

Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру қажеттілігі фармакологиялық қадағалау және қауіпті бағалау үдерісінің бір бөлігі болып табылатын қауіптерді басқару жөніндегі қызметті орындаған кезде қаралады.

Қауіпсіздігі жөнінде ақпаратты құру және алмасуға қатысатын түрлі тараптар арасында қызметті және өзара әрекет ету тиісінше үйлестіруді қамтамасыз ету керек (уәкілетті органдар, басқа да мемлекеттік органдар және тіркеу куәлігін ұстаушылар сияқты).

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат өзекті, сенімді және дұрыс мәліметтерді қамтиды және тиісті шаралар қабылдау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қажетті мерзімде мақсатты аудиторияға беріледі.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат тиісті тілді пайдалану арқылы және бұл ретте дәлдікті және берілетін ақпаратқа сәйкестігін сақтай отырып, ақпараттағы білімдер мен қажеттіліктердің түрлі деңгейлерін ескере отырып, түрлі мақсатты аудиториялар үшін бейімделеді (мысалы, денсаулық сақтау саласындағы емделушілер мен персонал).

Қауіптер жөніндегі ақпарат дәрілік препарат пайдасын жалпы бағалауды ескере отырып ұсынылады және күрделілігі, ауырлық дәрежесі, жағымсыз реакциялар жиілігі, оның даму қаупінің факторлары, басталу, қайтымдылық уақыты және мүмкін болса болжамды қалпына келу кезеңі туралы қолжетімді және өзекті мәліметтерді қамтиды.

Белгілі бір жағдайларда қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты ұсынған кезде бәсекелес қауіптерді, мысалы, емдеуден бас тарту сияқты қауіптерді ескеру керек.

Қауіптерді сипаттағанда және салыстырғанда барынша дәйекті сандық көрсеткіштерді, мысалы, тек салыстырмалы қауіптердің ғана емес абсолюттік қауіптердің көрсеткіштерін де пайдалану керек; қауіптерді салыстыру үшін өз сипаттамалары бойынша ұқсас топтар пайдаланылады. Сондай-ақ қауіптерді бағалауды графикалық ұсыну және (немесе) пайда-қауіп арақатынасы сияқты ақпаратты ұсынудың басқа да тәсілдері пайдаланылады.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты дайындаған кезде, әсіресе қауіпсіздігі жөнінде күрделі мәселелер бойынша ақпарат дайындаған жағдайда мүмкіндігінше алдын ала кеңес беру немесе медициналық персоналға немесе пациенттерге тест жүргізу керек.

Егер орынды болса, қауіпсіздігі жөнінде ақпараттандыру кейінгі ақпарат туралы мәліметтерді, мысалы, ұсынымдардағы кейінгі өзгерістерді, қауіпсіздігі жөніндегі мәселені шешуді қамтиды.

Мақсатқа сай және мүмкін болатын жерлерде қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру тиімділігін бағалау керек.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат дербес деректерді қорғау туралы талаптарға сәйкес ұсынылады.

2-параграф. Мақсатты аудиториялар

403. Уәкілетті орган мен тіркеу куәлігін ұстаушылар жүзеге асыратын қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру бағытталған негізгі мақсатты аудитория денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен дәрілік препараттарды пайдаланатын емделушілер болып табылады.

Негізгі мақсатты аудиторияда денсаулық сақтау жүйесінің персоналы негізгі рөл атқарады. Дәрілік препараттар қауіпсіздігінің аспектілері жөнінде тиімді ақпарат беру қауіпсіздігі жөнінде барынша өзекті мәліметтерді және жасалған ұсынымдарды ескере отырып оларға фармакотерапияны жүргізуге, сондай-ақ емделушілерге түсінікті және пайдалы мәліметтерді ұсынуға мүмкіндік береді, сол арқылы емделушілердің қауіпсіздігін қамтамасыз етуге және реттеуші жүйеге және денсаулық сақтау жүйесіне олардың сенімділігін арттыруға ықпал етеді.

Бұқаралық ақпарат құралдары да қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат үшін мақсатты аудитория болып табылады. Бұқаралық ақпарат құралдарының емделушілерді, денсаулық сақтау жүйесінің персоналы және халықтың көп бөлігін қамту қабілеті дәрілік препараттар туралы жаңа және маңызды ақпаратты таратудың маңызды факторы болып табылады. БАҚ арқылы қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты тарату қоғамның қабылдауына әсер етеді және сондықтан БАҚ-тың қауіпсіздік жөніндегі ақпаратты басқа дереккөздерден, мысалы, тіркеу куәлігін ұстаушылардан алатын ақпаратқа қосымша ретінде тікелей уәкілетті органнан алуы маңызды.

3-параграф. Қауіпсіздігі жөніндегі ақпараттың мазмұны

404. берілген қағидаттарды назарға ала отырып, қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат мыналарды қамтиды:

1) қолданудың кез келген жағдайында дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына әсер ететін кез келген тіркелген дәрілік препарат туралы пайда болған маңызды мәліметтер;

2) мақсатты аудиторияға түсінікті нысанда қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру шараларын бастау себептері;

3) соларға қатысты ақпарат беру орындалатын қауіпсіздігі жөніндегі мәселемен байланысты денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен емделушілерге арналған барлық қажетті ұсынымдар;

4) қолдануға болатын жағдайларда қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты беру бойынша тіркеу куәлігін ұстаушы мен уәкілетті орган арасында келісімге нұсқау;

5) дәрілік препарат туралы ақпаратта барлық ұсынылған өзгерістер туралы мәліметтер (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе қосымша парақта;

6) библиографиялық тізім немесе тиісті жағдайларда ақпарат берілетін қауіпсіздік аспектілері бойынша барынша нақты ақпарат табуға болатын дереккөздерге сілтемелер ;

7) тиісті жағдайларда өздігінен мәлімдеуге арналған жүйе арқылы ұлттық уәкілетті органға күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау қажеттілігі жайлы ескерту болуы тиіс.

Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат жаңылыстырмауы тиіс және объективті түрде ұсынылуы тиіс. Қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратта дәрілік препаратты жарнамалау және оның ілгерілеуіне бағытталған басқа да ақпарат берілуі мүмкін қандай да бір материалдар мен хабарламалар пайдаланылмайды.

4-параграф. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат беру тәсілдері

405. Қауіпсіздігі жөнінде ақпарат берген кезде мақсатты аудиторияларға қол жеткізу және олардың артып келе жатқан қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін ақпарат берудің түрлі құралдарының бүкіл спектрін пайдалану керек. Түрлі коммуникация құралдары мен пайдаланылуы мүмкін ақпарат беру арналары төменде 406-410 бөлімдерінде егжей-тегжейлі қарастырылады.

406. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну деп осы нұсқаулықта тіркеу куәлігін ұстаушылардың немесе уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның тікелей денсаулық сақтау жүйесінің персоналы қауіпсіздік жөнінде жаңа деректерге сәйкес дәрілік затқа қатысты олардың тәжірибесіне бейімделу немесе белгілі бір әрекет жасау қажеттілігі туралы оларға хабарлау мақсатында қауіпсіздік жөнінде маңызды ақпарат беруі танылады. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну денсаулық сақтау жүйесінің персоналының сұрақтарына жауап немесе қауіптерді төмендету бойынша дағдылы қызмет аясында оқыту материалдары болып табылмайды.

Тікелей жүгінуге арналған ақпараттық материалды жасау тіркеу куәлігін ұстаушы мен уәкілетті орган арасында ынтымақтастықты болжайды. Тіркеу куәлігін ұстаушы денсаулық сақтау жүйесінің және ақпараттандыру жоспарының персоналына тікелей

жүгіну үшін ақпараттық материалдың мазмұнына қатысты уәкілетті ұйымның мақұлдауын алады.

Уәкілетті ұйым мен тіркеу куәлігін ұстаушылар арасындағы келісім тіркеу куәлігін ұстаушының ақпараттық материалдарды тарату басталғанға дейін жүргізіледі.

Уәкілетті ұйымның мақұлдауын мақсатты аудиторияны және ақпаратты тарату кестесін қоса, ақпараттың мазмұны мен ақпараттың жоспарына қатысты алу керек.

Тіркеу куәлігін ұстаушыға ақпараттық материалдың мазмұны мен ақпараттандыру жоспарына қатысты уәкілетті ұйымның ескертулеріне пікір білдіру үшін кемінде екі жұмыс күнін бөлу қажет.

Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну үшін ақпарат беру қажет бір әсер етуші затқа бірнеше тіркеу куәлігін ұстаушы болғанда хабарлама бірыңғай келісілген сипатқа ие болады.

Тікелей жүгіну үшін ақпаратты дайындаған кезде оларға ұсынылған ақпараттың пайдалы және мақсатты аудиторияға бейімделген болатынына кепілдік беру үшін мүмкіндігінше тиісті жағдайларда денсаулық сақтау ұйымдарын немесе ғылыми қоғамдарды тарту ұсынылады.

Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну қауіптерді басқару жоспарының қауіптерді төмендету қосымша шаралары ретінде қолданылуы мүмкін.

Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну дәрілік препаратқа қатысты күтпеген шараларды қабылдау немесе бұрыннан бар практиканы өзгерту қажеттілігі туындаған келесі жағдайларда қолданылады:

дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні өзгеруіне байланысты мемлекеттік тіркеу туралы куәлікті тоқтату немесе жою;

қолданылуындағы, жаңа қолдануға болмайтын жағдайлардағы немесе дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні өзгеруіне байланысты ұсынылатын дозалардағы өзгерістерді шектеу себептері бойынша дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдардағы маңызды өзгерту;

қолжетімділікті шектеу немесе дәрілік препарат өндірісін тоқтату, бұл медициналық көмек көрсету жүйесіне жағымсыз әсер етуі мүмкін.

Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну қажеттілігі қаралатын жағдайлар:

дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдарында жаңа маңызды сақтандырулардың немесе жаңа ерекше нұсқаулардың пайда болуы;

бұрын белгісіз қауіптің анықталғаны туралы жаңа деректер, сондай-ақ белгілі қауіптің ауырлық дәрежесі немесе жиілігінің өзгерістері; дәрілік препараттың бұрын есептелгендей тиімді еместігі туралы дәйекті деректердің пайда болуы;

жағымсыз реакциялардың дамуын немесе басуды болдырмау жөніндегі жаңа ұсынымдар немесе медициналық қателіктер қаупін төмендету немесе шамадан тыс қолдануды болдырмау бойынша ұсынымдар;

маңызды әлеуетті қауіптерді тұрақты бағалау нәтижелері жөніндегі ақпарат, белгілі бір сәтте реттеу шараларын қабылдау үшін жеткіліксіз болып табылатын қолжетімді деректер (бұл жағдайда клиникалық практикада қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерді мұқият мониторингілеуге, жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар ұсынуға тікелей көмек көрсетуді, сондай-ақ әлеуетті қауіпті төмендету шаралары бойынша хабарлауды қамтамасыз ету керек).

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну үшін тікелей ақпарат таратуға немесе тіркеу куәлігін ұстаушыдан уәкілетті орган мұны дәрілік препаратты ары қарай қауіпсіз және тиімді пайдалануға қажетті деп санаған жағдайда денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну үшін ақпаратты дайындауды, келісуді және таратуды сұрауға құқылы.

Уәкілетті орган денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну үшін ақпараттық материалдың ақырғы нұсқасын жариялауды қамтамасыз етеді. Уәкілетті орган, қажет болғанда денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен тиісті ұйымдар арасында қауіпсіздігі жөнінде қосымша хабарламаның шығарылуын және ақпараттық материалдың таратылуын қамтамасыз етеді.

407. Маман еместерге арналған ақпарат. Қарапайым (кәсіби емес) тілмен жазылған ақпараттық материал (мысалы, сұрақ және жауап форматында) емделушілер мен халыққа қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты реттеу шаралары мен ғылыми деректерді жалпы ұғынуға көмектеседі. Кәсіби емес тілдегі құжаттарда қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге қатысты денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен емделушілер үшін қауіптерді төмендету жөніндегі уәкілетті органның ұсынымдары мен кеңестері туралы хабарлауды қамтамасыз етеді және тиісті анықтамалық ақпаратпен қатар жүреді.

Уәкілетті орган маман еместер үшін ақпаратты ұлттық медициналық интернет-порталда жариялайды және оны тиісті тараптар арасында, мысалы емделушілер мен денсаулық сақтау ұйымдары арасында қосымша таратады.

Мүмкіндігінше емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесі персоналы олардың ұсынып отырған ақпараты мақсатты аудитория үшін пайдалы және бейімделген болатынын кепілдендіре отырып, кәсіби емес тілде құжаттарды дайындау үдерісіне қатысуға тарту ұсынылады.

408. Баспасөздегі ақпарат. Баспасөзде жарияланған ақпаратқа мыналар жатады: баспасөз-хаттамасы және баспасөз-конференциялары, олар бірінші кезекте журналистерге арналған.

Уәкілетті орган, қажет жағдайда баспасөз-хаттамасын уәкілетті органның сайтында олардың жариялануына қосымша ретінде тікелей журналистерге жолдай алады, бұл уәкілетті органның ғылыми баға беруіне сәйкес келетін журналистерге тікелей ақпарат

алуға мүмкіндік береді. Бұқаралық ақпарат құралдарымен өзара әрекет ету барынша ауқымды аудиторияны қамтуға маңызды тәсіл болып табылады, сондай-ақ реттеуші жүйеге сенімді нығайтуға ықпал етеді.

Тіркеу куәліктерін ұстаушылар, қажет жағдайда уәкілетті орган қабылдаған барлық шараларға сілтемесімен қауіпсіздік жөніндегі мәселе бойынша өз ұстанымын көрсете отырып баспасөз-хаттамасын жариялайды. Орындалатын тиісті шолулар тіркеу куәлігін ұстаушы ұсынған кез келген ақпаратта көрсетілуі тиіс.

Баспасөз-хаттамаларын журналистерден басқа денсаулық сақтау жүйесінің персоналы, емделушілер мен халық сияқты басқа да оқырмандар оқитындықтан, онда қауіпсіздік жөніндегі осы мәселеге қатысы бар ақпараттық материалдарға сілтеме жасау керек. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей хабарлама дайындалған жағдайда медицина персоналы емделушілердің қойған сұрақтарына жауап беруге дайын болуы үшін денсаулық сақтау жүйесінің персоналына жариялауға дейін немесе жарияланыммен немесе баспасөз-хаттамасын таратумен бірге бір мезгілде хабарлау керек.

Егер қауіпсіздік жөніндегі мәселе бұқаралық ақпарат құралдары үшін қаты қызығушылық туғызса немесе халық денсаулығы үшін маңызды мәселе бойынша көп жоспарлы және күрделі ақпаратты халыққа жеткізу қажет болғанда уәкілетті орган қоғамды ақпараттандырудың тиімді әдісі ретінде журналистермен баспасөз-конференциясын өткізу мәселесін қарауы мүмкін.

409. Веб-сайт халықты ақпараттандырудың маңызды құралы болып табылады (емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің персоналын қоса). Уәкілетті орган, сондай-ақ тіркеу куәлігін ұстаушылар олар бақылап отыратын веб-сайтта жарияланған қауіпсіздігі жөніндегі маңызды ақпараттың пайдаланушыларға жеңіл қолжетімді және түсінікті болып табылуын қамтамасыз етеді. Сайттардағы ақпарат ұдайы жаңартылып отыруы тиіс, ал кез келген ескірген ақпарат осылай белгіленуі немесе алынып тасталуы тиіс.

410. Қауіпсіздігі жөніндегі ақпарат басқа да веб-қосымшалар арқылы Интернетте таралуы тиіс. Барынша жаңа, жылдамдығы жоғары байланыс арналарын пайдаланған кезде берілетін ақпараттың дәлдігін бұзуға жол бермеу үшін қажетті шараларды қабылдау керек. Коммуникациялық практикада түрлі мақсатты аудиториялар пайдаланатын пайда болып жатқан жаңа коммуникация құралдарын ескеру керек.

411. Ақпараттық хаттар мен бюллетеньдер дәрілік препараттар мен олардың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы жаңа ақпаратты ұдайы ұсынуға арналған. Ақпарат берудің осы механизмдерінің көмегімен веб-қосымшаларды және басқа да қолжетімді құралдарды пайдалана отырып, уәкілетті органдар ауқымды аудиторияны қамти алады.

412. Уәкілетті орган және тіркеу куәлігін ұстаушылар дәрілік препараттар туралы жеке азаматтардың сұранымдарына қолданыстағы назар аудару жүйесінің болуын қамтамасыз етеді. Жауаптарында ашық қолжетімділіктегі ақпарат болуы және

емделушілер мен денсаулық сақтау жүйесінің персоналы үшін уәкілетті орган ұсынған тиісті ұсынымдар болуы тиіс. Сұрақтар жеке емдеу бойынша кеңестерге қатысты болса , емделушіге денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына жүгінуді ұсыну керек.

413. Жоғарыда қарастырылған ақпарат беру тәсілдерінен бөлек қауіпсіздік жөніндегі ақпарат берудің ғылыми журналдардағы және кәсіби ұйымдардың журналдарындағы жарияланымдар сияқты басқа да құралдары мен арналары бар.

Пациенттерге арналған жадынамалар немесе денсаулық сақтау жүйесінің персоналына арналған нұсқаулықтар сияқты қауіптерді басқару саласында пайдаланылатын ақпараттандыру тәсілдері осы Стандарттың 12-бөлімінде қарастырылады.

5-параграф. Қауіпсіздік жөніндегі ақпараттың тиімділігі

414. Берілетін ақпаратты мақсатты аудитория ойластырылғандай қабылдап, түсінген кезде және мақсатты аудитория ақпаратқа тиісті шараларды қабылдай отырып назар аударғанда қауіпсіздік жөніндегі ақпарат тиімді болып саналады. Ақпараттың тиімділігін бағалау үшін нақты параметрлерге (көрсеткіштерге) негізделген тиісті механизмдер қолданылады. Орындалған тиімділікті бағалау негізінде қорытынды шығарылуы, ақпарат беру бойынша ары қарайғы қызмет жөніндегі артықшылықтар анықталуы, сондай-ақ қажет болғанда құралдарды бейімдеу және мақсатты аудиторияның қажеттіліктеріне сәйкестікке бағытталған практикалар орындалуы тиіс. Қауіпсіздік жөніндегі ақпараттың осы Стандарттың 402-тармағының талаптарына сәйкестігін анықтау үшін зерттеуге негізделген тәсілді пайдалану керек. Осы тәсілді қолданған кезде түрлі нәтижелер, соның ішінде мінез-құлық, қатынастар және білім салыстырылуы мүмкін.

Тіркеу куәлігін ұстаушылар қауіпсіздік жөніндегі мәселелер бойынша медицина персоналына тікелей ақпарат беру тиімділігін тиісті бағалауды қамтамасыз етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушылар алынған тікелей ақпарат беру тиімділігін бағалау нәтижелері, сондай-ақ кез келген анықталған қиындықтар (мысалы, қабылдаушылар тізіміне немесе мерзіміне және тарату механизмдеріне қатысты мәселелер) туралы уәкілетті органға хабарлайды. Тиісті түзету және ескерту шаралары денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну тиімділігінің жеткіліксіздігін анықтаудың барлық жағдайларында қабылданады.

415. Осы Стандарттың 2-бөлімінде берілген қауіпсіздік жөнінде ақпарат беру сапасы жүйесіне қойылатын талаптарға сәйкес қауіпсіздік жөнінде ақпарат берудің осы Стандарттың 402-армағында белгіленген қағидаттарға сәйкестігін қамтамасыз ететін тиісті рәсімдердің болуы талап етіледі. Сапаны бақылау нысаны болып табылатын қауіпсіздік жөніндегі берілетін ақпаратқа қатысты бақылау рәсімдерін орындау және құжаттау қамтамасыз етілуі тиіс.

45-тарау Қауіпті төмендету шаралары

1-параграф. Кіріспе

416. Қауіпті төмендету шаралары жағымсыз реакциялардың дамуын болдырмауға, жағымсыз реакциялардың даму жиілігін немесе ауырлық дәрежесін төмендетуге, сондай-ақ дәрілік препаратқа жағымсыз реакциялар дамыған емделушіге жағымсыз салдарлардың әсер етуін төмендетуға бағытталған әрекеттер болып табылады.

Осы модульге енгізілген қауіптерді төмендету шаралары қауіптерді төмендету жүйесіне қойылатын талаптардың негізгі бөлігінің контексінде қарастырылуы тиіс (осы нұсқаулықтың 6 бөлімі).

Қауіпті төмендету шаралары қауіптерді төмендетудың дағдылы шараларын немесе қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын қамти алады. Қауіптерді төмендетудың дағдылы шаралары барлық дәрілік препараттарға қолданылады және осы Стандарттың 6-бөлімінде егжей-тегжейлі сипатталған. Қауіпсіздік жөніндегі көптеген мәселелер қауіптерді төмендетудың дағдылы шараларымен тиісінше басқарылуы мүмкін, алайда кейбір қауіптерге қатысты қауіптерді төмендетудың дағдылы шаралары жеткіліксіз болуы мүмкін және қауіптерді тиісінше басқаруды қамтамасыз ету және/немесе дәрілік препараттың қауіп-пайда арақатынасын жақсарту үшін қауіптерді басқарудың қосымша шаралары жүргізіледі. Бұл бөлімде қауіптерді басқарудың қосымша шараларын қолдану және қауіптерді төмендету құралдарын таңдау жөніндегі нұсқаулық бар.

Қауіптерді төмендету шаралары қауіпсіздік жөніндегі спецификацияда берілген қауіпсіздік жөніндегі мәселелер негізінде анықталады. Қауіпсіздік жөніндегі әр мәселені жекелеген тәртіпте қарау керек, қауіптерді төмендетудың барынша мақсатқа сай шараларын таңдаған кезде әлеуетті жағымсыз реакциялардың маңыздылығын, олардың ауырлық дәрежесін, қайтымдылығын немесе қауіптерді төмендетуға қажетті клиникалық әсерлерін, дәрілік препараттың қолданылуын, енгізу жолы мен тәсілін, мақсатты популяцияларды және дәрілік препарат қолданылатын денсаулық сақтау мекемелерінің типтерін ескеру керек. Қауіпсіздік жөніндегі мәселе қауіптерді төмендету жөніндегі біреуден көп шарада жіберілуі, ал анықталған қауіптерді төмендету шарасы қауіпсіздік жөніндегі біреуден көп мәселеге қолданылуы мүмкін.

Тіркеу куәлігін ұстаушы уәкілетті ұйыммен келісілген қауіптерді басқару жоспарына енгізілген немесе мемлекеттік тіркеу шарттары ретінде тұжырымдалған қауіптерді төмендету шараларын орындауды тиісінше бақылауды қамтамасыз етеді.

Уәкілетті орган қауіптерді басқару жоспарына енгізілген немесе мемлекеттік тіркеу шарттары ретінде тұжырымдалған қауіптерді төмендету шараларын енгізу және іске асыру нәтижелеріне бақылау жүргізеді.

2-параграф. Құрылымдар мен процестер

417. Қауіптерді төмендету шараларының мақсаты бүкіл өмірлік цикл бойына дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалануды оңтайландыру болып табылады. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасы қауіптерді және жағымсыз реакциялар салдарының ауырлық дәрежесін төмендету, сондай-ақ емделушілерді мақсатты іріктеу және/немесе шығару арқылы пайданы оңтайландыру арқылы немесе емдеуді мұқият мониторингілеу (мысалы, қабылдаудың спецификалық сызбасы, тиісті зертханалық мониторинг, емделушілерді кейінгі бақылау және т.б.) арқылы қамтамасыз етіледі. Қауіптерді төмендету шаралары белгілі бір емделуші үшін оңтайлы дәрілік препаратты, оңтайлы дозада, қажетті уақытта дәрілік препаратты тағайындау және емделушіні емдеу бойынша тиісінше дайындығы бар маманның ұсынуына, сондай-ақ сенімді ақпаратпен және тиісті бақылау жүргізгенде кепілдік беру мақсатында медициналық практикада дәрілік препаратты оңтайлы пайдалану жөніндегі нұсқаулық болып табылады.

Қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары ретінде пайдаланылатын әртүрлі әдістер бар. Дәрілік препараттар айналымын реттейтін бұл бөлім үздіксіз даму сатысында және қолда бар әдістер жаңасымен, соның ішінде интернет-технологиялардың барынша кең пайдаланылуына бағытталғандарымен толықтырылады.

Қауіптерді төмендету бойынша қосымша шараларды сәтті жүзеге асыру барлық мүдделі тараптардың, соның ішінде тіркеу куәліктерін ұстаушылардың, емделушілердің және денсаулық сақтау жүйесі персоналына үлес қосуын талап етеді.

Қауіптерді төмендету бойынша қосымша шаралар спецификалық қауіптерді төмендетудың және (немесе) пайда-қауіп арақатынасын оңтайландырудың жалпы мақсатына сәйкес келетін белгілі бір мақсаттың нақтылығын қамтамасыз етеді. Нақты мақсаттар мен негізгі сатылары бар алға қойған мақсатқа қол жеткізуді бағалаудың алдын ала анықталған параметрлері қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын әзірлеу барысындағы нұсқаулық болып табылады. Енгізу сатысындағы сияқты үдеріс кезіндегі және орындау аяқталғаннан кейінгі тиімділікте де алдын ала анықталған параметрлер бойынша тиісті мониторингілеуді қамтамасыз етеді. Дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасын сипаттау, дәрілік препараттың емдік маңыздылығы, мақсатты популяция және қауіптерді төмендету үшін қажетті клиникалық әсер бар контексінде қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді сипаттау қоғам денсаулығын қорғау жөнінде қажетті нәтижелерге қол жеткізуді қамтамасыз ету мақсатында қауіптерді төмендету шараларын енгізу стратегияларын және қауіптерді төмендету құралдарын/ әдістерін таңдаған кезде ескеру қажет факторлар болып табылады. Қауіптерді төмендетудың іске асырылатын шараларының тиімділігін ұдайы аралық бағалауды орындау олардың тиімділігінің жеткіліксіздігін уақытында анықтауға және тиісті түзету шараларын енгізуге бағытталған.

Қауіптерді төмендету жоспары қауіптерді басқару жоспарының құрамдас бөлігі болып табылады. Қауіптерді төмендету жоспары төмендегі бөлімдерді қамтиды:

1) қауіптерді төмендету бойынша қосымшаларды енгізу қажеттілігін негіздеу (белгілі бір қауіпсіздік мәселелеріне байланысты): бұл бөлімде ұсынылған шаралардың әрқайсысы бойынша нақты мақсаттарды қамтитын қауіптерді төмендету бойынша ұсынылған қосымша шараларды тұжырымдалған негіздемесі келтіріледі. Ұсынылып отырған қауіптерді төмендетудың қосымша шарасы қауіпсіздік жөніндегі нақты мәселеге бағытталатынына нақты сипаттама келтіріледі;

2) қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын сипаттау: бұл бөлімде пайдаланылатын құралдар/әдістердің және ішіндегі негізгі элементтердің сипатталуын қоса, қауіптерді төмендетудың таңдалған қосымша шараларының сипаттамасы ұсынылады;

3) орындалу жоспары: бұл бөлімде қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын орындау жөніндегі ұсыныстардың егжей-тегжейлі сипаттамасы ұсынылады (мысалы, араласулар сипаттамасы, мақсатты аудитория туралы егжей-тегжейлі ақпарат, білім беру бағдарламаларын жүргізу және/немесе білім беру құралдарын тарату жоспары және/немесе егер қолдануға жарамды болса аталған шараларды басқа да тіркеу куәлігін ұстаушылармен үйлестіру механизмі);

4) бағалау жоспары: бұл бөлімде жоспарланған үдеріс тұрғысынан және қорытындыларға әсер етудің жалпы көрсеткіштері (мысалы, қауіптерді төмендету) тұрғысынан алып қарағанда қауіптерді төмендетудың қосымша шараларының тиімділігін бағалау жөніндегі негізгі сатылары бар егжей-тегжейлі жоспар ұсынылады.

3-параграф. Қауіптерді төмендету шаралары

418. Қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары олар дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалану шарты ретінде бағаланған жағдайда ұсынылады. Ұсынылып отырған қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары ғылыми дәйекті болуы тиіс, тиісті біліктілігі бар мамандар әзірлеуі және ұсынуы тиіс.

Қауіптерді төмендетудың қосымша шараларының түрлі мақсаты, дизайны, мақсатты аудиториясы және күрделілігі болуы мүмкін. Бұл шаралар дәрілік препаратты қолдану пайдасы қауіптен асатын тиісті емделушілерді таңдаудың тиісті рәсімдерін қамтамасыз ету мақсатында және маңызды қауіптерді бақылауға қатысы бар емді тиісінше мониторингілеуді және/немесе ол дамыған жағдайда жағымсыз реакцияларды тиісінше басқаруды қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты қолдануға болмайтын емделушілер үшін ерекшелік ретінде пайдаланылуы мүмкін. Қосымша медициналық қателік қаупіне қатысты және/немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе заттаңбадағы ақпаратта дәрілік препарат туралы ақпарат беру

арқылы ғана осы мақсатқа қол жеткізу іс жүзінде жүзеге асырылмайтын жағдайда дәрілік препараттың тиісінше тағайындалуын қамтамасыз ету мақсатында қауіптерді төмендетудың спецификалық шаралары әзірленуі мүмкін.

Егер қауіптерді төмендетудың қосымша шараларына сұраным берілсе, сұраным үшін дәйектеме құжатпен ресімделуі, сондай-ақ қауіпсіздік жөніндегі нақты мәселелердің нұсқауы жасалуы және орындалу және бағалау сатыларының егжей-тегжейлі жоспарлануы ұсынылуы тиіс.

Қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары төмендегілерді қамтиды:

1) білім беру бағдарламасы;

2) бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы;

3) қауіптерді төмендету жөніндегі басқа да шаралар.

4-параграф. Білім беру бағдарламасы

419. Білім беру бағдарламасында пайдаланылуы мүмкін қауіптерді төмендетудың көптеген қосымша құралдары (әдістері) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта жазылған ақпаратты ұсыну арқылы мақсатты ақпарат беруге негізделген. Кез келген білім беру материалы қауіптерді төмендетудың белгіленген мақсаттарына жетуге және дәл және нақты ақпаратты қамтуға бағытталған.

Білім беру бағдарламасының мақсаты қауіптерді төмендету бағытындағы емделушілердің және денсаулық сақтау жүйесі персоналының әрекеттеріне оң әсер ету арқылы дәрілік препаратты қолдануды оңтайландыру болып табылады. Білім беру материалдары мақсатты білім беруге арналған іс жүзінде орындалатын және қолданыстағы ұсыным болатын ұсынысқа және осы шараны қолдану маңызды қауіпті төмендету үшін және (немесе) пайда-қауіп арақатынасын оңтайландыру үшін маңызды және елеулі болып саналатынына қарай әзірленеді. Білім беру бағдарламасының контексінде пайдаланылатын білім беру құралдарының бірнеше түрлі мақсатты аудиториялары болуы мүмкін, қауіпсіздік жөніндегі біреуден көп мәселеге бағытталуы және құралдардың біріктірілімін және бұқаралық ақпарат құралдарын (қағаз тасымалдағышта, аудио, видео, Интернет, жеке оқыту) пайдалану арқылы берілуі мүмкін. Қолжетімділікті қамтамасыз ету мақсатында, соның ішінде ақпарат беру құралы істен шыққан немесе Интернетке кіру мүмкін болмаған жағдайда форматтар ауқымында беру ұсынылады.

Кез келген білім беру материалдарының мазмұны медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық және қосымша парақ сияқты дәрілік препаратқа қолданыстағы мақұлданған ақпаратпен сәйкестігі қамтамасыз етіледі. Мазмұнына тікелей немесе бүркемеленген жарнама элементтері кірмейді. Білім беру материалдарының басты екпіні дәрілік препараттарға қатысы бар қауіптерге және қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын қажет ететін қауіптерді басқаруға түседі.

Кез келген білім беру бағдарламасы жарнамалық әрекеттерден толық бөлінеді, ал білім беру бағдарламалары арқылы алынған дәрігерлер мен емделушілердің байланысу ақпараттарын жарнамалық мақсатта қолданылмайды.

Төменде сипатталған білім беру құралдарын жеке тәртіпте немесе қауіпті қосымша төмендету мақсатында білім беру бағдарламасын әзірлеген кезде біріктірілімде қарастырылады.

5-параграф. Білім беру құралдары

420. Білім беру құралдарының нақты анықталған бағыты болуы және қарастырылатын мәселе бойынша қауіпті бір мағыналы анықтауды, осындай қауіптерді төмендету мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің персоналы және/немесе емделушілер қабылдағуы тиіс аталған қауіптің (-тердің) және нақты әрекеттердің сипаттамаларын қамтуы тиіс. Бұл ақпараттың назары қауіптерді төмендету тұрғысында қауіпсіздік жөніндегі спецификалық мәселелерге қатысы бар нақты анықталған әрекеттерге аударылады және оған қауіпсіздік жөніндегі мәселеге тікелей қатысы жоқ және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта немесе қосымша парақта тиісінше ұсынылған ақпарат кірмейді. Білім беру құралдарына/әдістерге енгізуге арналған ақпарат элементтері мыналарды қарастырады:

пациенттің таңдауын, маңызды таңдаулы қауіптерді төмендетуға бағытталған бақылау мен мониторингілеуді қоса, дәрілік препаратты тағайындау жөніндегі нұсқаулық;

осындай қауіптерді басқару жөніндегі нұсқаулық (денсаулық сақтау жүйесінің персоналы, пациенттер немесе күтімді жүзеге асыратын адамдар үшін);

белгілі бір қауіпті сипаттау үшін ерекше қызығушылық тудыратын анықталған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсыну жөніндегі нұсқаулық.

1. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналы үшін кез келген білім беру құралының/ әдісінің мақсаты төмендегілерді қоса, дәрілік препараттармен және қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шараларды қажет ететін спецификалық қауіптермен байланысты қолдану (жасау керек) және (немесе) қолдануға болмайтын (жасауға болмайды) және/немесе сақтандырулар (жағымсыз реакцияларды қалай басқаруға болады) жөніндегі ұсынымдардың спецификалық аспектілерін беру болып табылады:

1) емделушілерді таңдау;

2) емдеу әдістемесі, дозалау режимі, бақылау және мониторинг жүргізу;

3) арнайы әкімшілік рәсімдері немесе дәрілік препаратты босату;

4) емделушілерге берілуі тиіс егжей-тегжейлі ақпарат.

Білім беру құралдарының/әдістерінің форматын таңдау ұсынылатын ақпаратқа байланысты. Мысалы, егер жеке емделушіге рецепт жазып беру алдында белгілі бір мөлшердегі әрекеттерді жасау керек болса, онда қолайлы формат бақылау парағы болуы мүмкін. Брошюра форматы жағымсыз реакцияларды ерте анықтау және

басқаруға баса назар аудара отырып, мамандардың нақты қауіптерді сезінуі үшін барынша қолайлы болуы мүмкін, ал плакаттар пайдалы емдік нұсқаулықтарды немесе дәрілік препаратты қабылдау сызбаларын қамтуы мүмкін. Бағытталуына, ақпараттың көлеміне, мақсатты аудиторияға және басқа факторларға байланысты басқа факторларға басымдылық берілуі мүмкін.

2. Емделушілерге арналған білім беру құралдары/әдістері қауіптерді төмендету, сондай-ақ емделушіні ары қарай емдеуді оңтайландыру жөніндегі қосымша шараларды қабылдауды қажет ететін спецификалық жағымсыз реакцияларды ерте анықтауға маңызды белгілер мен симптомдарды емделушілердің немесе күтім жасайтын тұлғалардың түсінуін жақсартуға бағытталуы тиіс. Егер бұл орынды болса, білім беру құралы/әдісі ақпарат беру және емделушіге маңызды әрекеттер, мысалы, дәрілік препараттарды дозалау немесе дәрілік препаратты тиімді пайдалануға қажетті кез келген сатының орындалуын қамтамасыз ету мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің персоналымен кейін талқылай отырып тіркелуі немесе емделушінің орындауы тиіс диагностикалық емшаралар жөніндегі жазбаларды жүргізу туралы еске салу үшін пайдаланылуы мүмкін.

3. Емделушіге арналған жадынаманың мақсаты емделушіні ағымдағы емдеуге қатысты және қауіптерді емдеумен байланысты (мысалы, басқа дәрілік препараттармен әлеуетті өзара әрекеттесулер) арнайы ақпарат үнемі емделушінің қолында және денсаулық сақтау саласының тиісті персоналына қолжетімді болатынына кепілдік болып табылады. Ақпараттың ішінде қауіптерді төмендету жөніндегі негізгі нұсқаулықтарды және кез келген, соның ішінде жедел жағдайда жай-күйді жеңілдететін қажетті әрекеттерді беруге қажетті ең төменгі деңгей болуы тиіс. Аталған құралдың негізгі сипаттамаларының бірі портативтілік болуы тиіс.

6-параграф. Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы

421. Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасы қауіптерді төмендету жөніндегі стандартты шаралармен, яғни дәрілік препараттың реттеуші статусымен кепілдендірілген бақылау деңгейі шегінен тыс дәрілік препаратқа қолжетімділікті бақылауға бағытталған жедел шаралардан тұрады. Бақыланатын қолжетімділікті пайдасы дәлелденген, бірақ емделушілердің денсаулығына әсер ету қаупі салдарынан қауіптерді төмендету жөніндегі қосымша шараларсыз қол жеткізуге болмайтын дәрілік препарат үшін күрделі қауіпті төмендету әдісі ретінде қарастыру керек.

Бақыланатын қолжетімділік бағдарламасында дәрілік препаратты тағайындағанға және (немесе) босатқанға және/немесе пайдалануға дейін орындалуы тиіс талаптардың үлгілері төменде келтірілген (олар жекелей немесе басқа талаптармен біріктірілімде енгізілуі мүмкін):

1) қатаң анықталған клиникалық өлшемшарттарға сәйкестікті қамтамасыз ету үшін емделушіні тексеру және/немесе бақылау спецификалық әдістері;

2) дәрілік препаратты тағайындайтын дәрігер, дәрілік препаратты босататын фармацевтикалық персонал және (немесе) емделуші өз тарапынан алғанын және дәрілік препаратты қолданумен байланысты күрделі қауіпке қатысты ақпаратты түсінгенін құжатпен растайды;

3) арнайы деректер жинағы жүйесінде, мысалы, емделушілерді тіркеу құжатында тіркеу арқылы емделушіні кейінгі жүйелі бақылау жөніндегі нақты рәсімдер;

4) дәрілік препараттарды осындай дәрілік препаратты босатуға лицензиясы бар дәріханадан ғана алу керек.

Белгілі бір жағдайларда бақыланатын қолжетімділік құралы ретінде емделушінің жай-күйіне арнайы тексеру жүргізу немесе бақылау туралы талаптар пайдаланылуы мүмкін. Мысалы, емдеуге дейінгі және/немесе емдеу үдерісіндегі емделушінің жай-күйін бақылау, зертханалық көрсеткіштер немесе басқа да сипаттамалар (мысалы, ЭКГ), бауыр функциясын талдау, ұдайы жүргізілетін қан талдаулары, жүктілікке жүргізілетін тест (жүктілікті болдырмау бағдарламасының компоненті болып табылатын). Бұл шаралар дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасы тұрғысынан қатер шегіндегі фактор болып табылғанда медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес бақылауды қамтамасыз ету мақсатында қолданысқа енгізілуі тиіс.

7-параграф. Қауіптерді төмендетудің басқа да шаралары

422. Жүктілікті болдырмау бағдарламасы жүктілік кезеңінде дәрілік препараттың ұрыққа белгілі немесе әлеуетті тератогенді әсер ету қаупін төмендетуге бағытталған шаралардың жиынтығы болып табылады. Бұл бағдарлама емделуші әйелдердің емдеудің басында жүкті болмауын немесе емдеу курсы ішінде және/немесе ем тоқтатылғаннан кейін белгілі бір уақыт аралығында жүкті болып қалмауын бақылау механизмін енгізуді қамтамасыз етуі тиіс. Жүктілікті болдырмау бағдарламасы егер дәрілік препаратты биологиялық әкесінің қолдануы жүктіліктің аяқталуына жағымсыз салдарларға әкеп соқтырған жағдайда емделуші ерлерге де бағытталуы мүмкін.

Жүктілікті болдырмау бағдарламасы дәрілік препаратқа қолжетімділікті бақылаудың тиісті құралдары мен білім беру құралдарын қолдануды үйлестіреді. Сондықтан келесі элементтерді жүктілікті болдырмау бағдарламасын жоспарлаған кезде жекелей де, жиынтықталымда да қарастыру керек:

1) аталған қауіпті төмендету үшін тератогенді қауіпке және қажетті әрекеттерге қатысты ақпарат беру мақсатында денсаулық сақтау жүйесінің персоналына және емделушілерге бағытталған білім беру құралдары, мысалы, біреуден көп контрацепция әдісін пайдалану жөніндегі нұсқаулық және контрацептивтік дәрілердің әралуан түрлері жөніндегі нұсқаулық; соның ішінде емдеуді тоқтатқаннан кейін жүктілікті болдырмау қажет кезеңнің ұзақтығына қатысты емделушіге арналған ақпарат;

2) жүктілікке тесттің орындалуын қамтамасыз етумен және дәрілік препаратты тағайындау немесе босату алдында медициналық және фармацевтикалық

персоналының теріс нәтижені бақылауы арқылы дәрілік препаратты тағайындау және босату деңгейінде бақыланатын қолжетімділік;

3) рецептінің ең жоғарғы қолданылу мерзімінің 30 күнмен шектелуі;

4) жүктілік жоспарланбаған жағдайдағы кеңес беру және кез келген кездейсоқ жүктіліктің нәтижесін бағалау.

Емдеу үдерісі барысында немесе емдеу аяқталған сәттен бастап тиісті уақыт кезеңінде, мысалы, 3 ай жүкті болған барлық емделуші әйелдер бойынша деректерді тіркеу үшін жүкті әйелдерді тіркеу дизайнын және енгізудің мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

423 Денсаулық сақтау жүйесінің персоналына тікелей жүгіну ақпарат берудің белсенді түру болып табылады, сол арқылы маңызды қауіпсіздік жөніндегі ақпаратты тіркеу куәлігін ұстаушы немесе уәкілетті орган дәрілік препараттың жағымсыз реакцияларының ауырлығын төмендету және/немесе белгілі бір қауіптерді төмендету мақсатында қабылданған медициналық практикаға бейімдеу немесе күрделі әрекеттерді қабылдау қажеттілігі туралы ақпарат беру мақсатында тікелей денсаулық сақтау жүйесінің белгілі бір қызметкерлеріне береді (43-тарауды қараңыз).

8- параграф. Тәуекелдерді төмендету шараларын орындау

424. Қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары белгілі бір мақсатты аудиторияда енгізілуі және орындалуы тиіс бір немесе одан көп белсенді шараларды қамтуы мүмкін. Қауіптерді төмендету шараларын іске асырудың уақытша аясына да көзделген топта мақсатқа жетуге бағытталған рәсімдерге тиісті назар аударылуы тиіс. Мысалы, шараларды іске асыру жөніндегі бағдарламаны "іске қосар" алдында білім беру құралдарын/әдістерін бір рет орындау дәрілік препаратты тағайындайтын барлық әлеуетті медициналық персоналына және (немесе) тұтынушыларды, соның ішінде жаңа медициналық персоналына және тұтынушыларды ақпаратпен қамту үшін жеткіліксіз болуы мүмкін. Шараларды іске асыру бойынша бағдарламаны іске қосқаннан кейін құралдарды/әдістерді қосымша кезеңдік қайта тарату қажеттілігі туындауы мүмкін. Жарнамалық материалдардың кез келген түрінен нақты айырмашылықты қамтамасыз ету үшін білім беру құралдарының/әдістерінің жалпы форматына тиісті назар аударылуы тиіс. Уәкілетті органмен келісу үшін білім беру материалдарын беру жарнамалық материалды беруден бөлек жүзеге асырылуы тиіс, бұл ретте ілеспе хатта материалдың жарнамалық немесе білім беруге қатысты екендігі көрсетілуі тиіс. Білім беру материалдарын жарнамалық материалдан бөлек тарату керек, олардың ішінде материалдың жарнамалық еместігі көрсетілуі тиіс. Сапаны қамтамасыз ету механизмдері қолда бар тарату жүйелерінің қауіптерді төмендету шараларының қойылған мақсатына сәйкес келетінін және бақыланатынын кепілдендіруі тиіс.

9-параграф. Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігі

425. Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау қауіптерді төмендетудың белсенді шараларын, тиімсіз болу себебін, сондай-ақ түзету жұмыстарының қажеттілігін белгілеу үшін қажетті болып табылады. Тиімділігін бағалау әрбір қауіптерді төмендету шаралары бойынша және тұтастай бағдарлама үшін орындалады.

Шаралардың тиімділігін бағалау орындалатын қауіптерді төмендету шараларының түрлі аспектілерін қарастыруы тиіс: үдерістің өзі (яғни, жоспарланған бағдарламаны орындау дәрежесі), оның хабардар болуға әсер етуі және мақсатты топтың тәртібіндегі өзгерістер, сондай-ақ нәтижесі (яғни, қауіптерді төмендетудың алдын ала анықталған мақсатына қандай дәрежеде қол жеткізілді, қысқа мерзімде ме, ұзақ мерзімде ме). Белсенді шараның әр аспектісін бағалау уақыты шараларды бастағанға дейін ҚБЖ аясында мұқият жоспарлануы тиіс. Қауіптерді төмендету бойынша шаралардың тиімділігін бағалау үшін көрсеткіштердің екі тобын пайдалану керек:

1) үдеріс көрсеткіштері;

2) нәтиже көрсеткіштері.

Үдеріс көрсеткіштері қауіптерді төмендету шараларының барлық сатыларын сәтті жүзеге асыру дәлелдерін жинау үшін қажет. Үдеріс көрсеткіштерінің бұл тобы жоспарланған бағдарламаны орындау дәрежесін бағалауды және мақсатты топтың тәртібіне/әрекетіне қажетті әсер етуге қол жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс. Бағдарламаның орындалу көрсеткіштері алдын ала анықталуы және бағдарламаның орындалуы бойына қадағалануы тиіс. Алынған деректер және тәжірибе қажет болғанда түзету жұмыстарын оңтайландыру үшін пайдаланылуы мүмкін. Соның арқасында қауіптерді төмендету қосымша шаралары спецификалық қауіптерді қажетті бақылауға қол жеткізе алды ма, жоқ па, үдерістің орындалуын бағалау да үдерістерді және себеп болған механизмдерді түсінуді жақсарта алады.

Нәтиже көрсеткіштері қауіптерді төмендетудың енгізілген шаралары арқылы қол жеткізілген қауіпті бақылау дәрежесін жалпы бағалауды қамтамасыз етеді. Мысалы, жедел шараның мақсаты жағымсыз реакцияның жиілігін және/немесе ауырлығын төмендету болып табылғанда, сәттіліктің ақырғы критерийі осы мақсатқа байланысты болады.

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау рәсімдерінің нәтижелері бойынша бағаланатын қауіптерді төмендету шараларын өзгеріссіз орындау мүмкіндігі немесе орындалатын қызметке өзгерістер енгізілу қажеттілігі туралы қорытынды жасалады. Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау қауіптерді төмендету бойынша қызметтің жеткіліксіз болып табылатынын білдіреді және күшейтілуі тиіс (мысалы, сақтандыруларға өзгерістер немесе медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа немесе қосымша параққа ұсынымдар енгізу арқылы, қауіптерді төмендету бойынша ұсынымдардың нақтылығын жақсарту арқылы және/немесе қауіптерді төмендету бойынша қосымша құралдарды қосу немесе қолда барларды

жақсарту арқылы). Бағалау рәсімінің басқа нәтижесі қауіптерді төмендету шараларының сәйкессіздігін немесе онда қажетті бағытталудың жоқтығын анықтау болып табылуы мүмкін, осыған орай бағдарлама бойынша жұмыс көлемі азайтылуы мүмкін немесе оны жеңілдету қарастырылған (мысалы, қауіптерді төмендету бойынша құралдар/әдістердің санын немесе шаралар элементінің орындалу жиілігін төмендету арқылы).

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалауға қосымша қауіпсіздік жөніндегі мәселелерді басқаруда жақындатылған немесе алыстатылған уақыт аралығында халық денсаулығына қатысты қарастырылатын мәселе үшін қауіптерді төмендетудың қосымша шарасының абайсыз (жағымсыз) салдары болатын-болмайтынын бағалау маңызды.

426. Үдеріс көрсеткіштері бастапқы бағдарламаның орындалу көлемін және (немесе) оны орындаудағы өзгерістерді бағалау параметрлері болып табылады. Үдеріс көрсеткіштері қауіптерді төмендету шараларын іске асыру арқылы көзделген мақсаттарды бағалаудың орнын басуы емес, толықтыруы тиіс (яғни, нәтиже көрсеткіштері). Белсенді шаралардың сипатына байланысты үдерістің түрлі көрсеткіштері олардың тиімділігін бағалау үшін анықталуы мүмкін.

427. Мақсатты популяцияға қол жеткізу. Қауіптерді төмендету шаралары білім беру әдістері арқылы денсаулық сақтау жүйесінің персоналына және (немесе) емделушілер үшін ақпарат және нұсқаулықтарды беруді қамтыған кезде орындалуы бойынша негізгі деректерді алу үшін ақпарат таратуды бағалау шараларын пайдалану керек. Бұл көрсеткіштер мақсатты аудитория үшін пайдаланылатын құралдың сәйкестігін бағалауға немесе мақсатты топтың материалды нақты алуын бағалауға бағытталуы тиіс (мысалы, тиісті тіл, суреттер, диаграммалар немесе басқа да графикалық қолдау).

428. Клиникалық білімді бағалау. Мақсатты аудиторияның хабардар болуын және білім беру жедел шаралары арқылы алынған білім деңгейін және/немесе ақпарат беруді (мысалы, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық арқылы) бағалау мақсатында талдамалық сауалнамалардың қатаң ғылыми әдістерін қолдану керек.

Талдамалық сауалнама әдетте телефон арқылы, жеке сұхбатта қойылған немесе өздігінен пошта/электронды пошта арқылы жіберілген негізгі стандартты сұрақтарды қамтиды, олар уақыт өткен сайын қайталанып отырады. Мұндай тәсіл тиісті психометриялық шамалар арқылы қатынастарды бақылауға және денсаулық сақтау жүйесі персоналына және (немесе) емделушілердің репрезентативтік топтарының хабардар болуына бейімделуі мүмкін. Бағалауды орындау үшін рандомизацияны пайдалану арқылы орындауы тиіс таңдау, қосудың талапқа сай көлемін анықтау керек.

Талдамалық сауалнама мақсаттарына, зерттеу дизайнына, таңдау және репрезентативтіктілік көлеміне, тәуелді және тәуелсіз ауыспалы, сондай-ақ

статистикалық талдауға, операциялық анықтамаларға тиісті назар аудару керек. Деректерді жинау бойынша барынша тиісті құралдарды (мысалы, анкеталар, сауалнамалар) іріктеуге мұқият назар аударылуы тиіс.

429. Клиникалық әсерлерді бағалау. Білім беру жедел шаралары және (немесе) ақпараттық қамтамасыз ету тиімділігін бағалау мақсатында клиникалық білімді ғана емес, білім беруден шығатын клиникалық әсерлерді (мысалы, дәрілік препаратты тағайындау) де анықтау керек. Аталған электронды медициналық карталарды екінші пайдалану арқылы дәрілік препаратты пайдалану жөніндегі зерттеулерді мақсатты топтың өкілі үшін клиникалық әсерлерді сандық бағалауға арналған құнды құжат ретінде қарау керек. Әсіресе емделушілердің басқа деректерімен өзара байланысқан дәрілік препараттарды тағайындау парағын талдау (мысалы, клиникалық және демографиялық деректер) екі өзара әрекеттесетін дәрілік препаратты бірге тағайындауды, зертханалық мониторинг бойынша ұсынымдарға сәйкестікті, сондай-ақ емделушінің жай-күйін бақылау және таңдауды қоса, дәрілік препараттардың тағайындалуын бағалауды қамтамасыз етеді. Тиісті статистикалық әдістерді қолдана отырып (мысалы, динамикалық қатарларды талдау, тіршілікке қабілеттілікті талдау, логистикалық регрессия), дәрілік препараттарды тұтынушылар қауымы үшін дәрілік препараттарды тағайындау немесе қолданудың түрлі аспектілерін бағалауды жүргізуге болады, бұл тек сипаттамалық дәлелдемелер аясынан тыс түсінуді қамтамасыз етеді.

430. Нәтиже көрсеткіштері. Қауіптерді төмендету бағдарламасы жемістілігінің ақырғы индикаторлары қауіпсіздік нәтижелері, яғни интервенциялық зерттеу аясынан тыс (яғни, интервенциялық емес зерттеу аясында) дәрілік препараттың емделушіге әсер етуімен байланысты жағымсыз реакциялардың жиілігі және/немесе ауырлығы болып табылады, бұл қауіпсіздік жөніндегі нәтижелер нәтиже индикаторлары болып табылады. Аталған көрсеткіштерге негізделген бағалау тіркеуден кейінгі сатыда қауіпсіздік зерттеулерінің контексінде алынған жағымсыз реакциялардың жиілігінің немесе жиынтықталған жиілігінің көрсеткіші сияқты нәтиже жиілігінің эпидемиологиялық шараларын салыстыруды қамтиды. Кез келген тәсілге сәйкес қатаң ғылыми және танылған эпидемиологиялық зерттеу қағидаттары үнемі ақырғы қарастырылатын нәтижені бағалау көрсеткіштерімен басшылыққа алынады. Жиілігін қауіптерді төмендету шараларын орындағанға дейін және кейін салыстыруды ескеру керек. Шараларды орындағанға дейін және одан кейін бағалауды және есептеуді орындау іс жүзінде жүзеге асырылмайтын болса (мысалы, қауіптерді төмендету шаралары тіркеу куәлігін алған сәтте қолданысқа енгізілген), шараларды орындағаннан кейінгі сатыда алынған қорытынды жиілігінің көрсеткіші әдебиет көздерінен алынған алдын ала анықталған референттік мәнге, емделушілердің медицина карталарының ретроспективтік деректеріне, жалпы популяциядағы күтілетін жиілікке байланысты (

мысалы, болжамдымен салыстырғандағы бақыланатын талдау) және хабарлауды көтермелеудің болуы мүмкін әсерін ескереді. Салыстыру тобын таңдау дәйекті және тиісті түрде жүзеге асырылады.

Өздігінен хабарлау деңгейін (яғни бекітілген уақыт кезеңіндегі күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар саны) жағымсыз құбылыстардың негізгі жиілігі топта елеусіз болғанда және емдеу мен жағымсыз реакция арасында айқын өзара байланыс болғанда ем қабылдайтын популяциядағы жағымсыз құбылыстар жиілігін тиімді бағалау ретінде қарауға болмайды. Қарастырылатын топта қауіп дәрежесін тікелей анықтау іс жүзінде жүзеге асырылмайтын осындай жағдайларда өздігінен келіп түсетін хабарламалар кейбір қисынды негізделген деректер дәрілік препаратты қолдану контексінде хабарлау деңгейінің көрсеткішін бағалау үшін алынуы мүмкін жағдайда топта жағымсыз реакциялар жиілігінің жуық мәніне қатысты болжам жасауға мүмкіндік берер еді. Алайда, болжамды жағымсыз реакцияларға қатысты хабарлау деңгейіне әсер ететін сипатты қателіктер жаңылысуға әкелетін нәтижелерге әкелуі мүмкін. Мысалы, дәрілік препаратты тіркеуден кейінгі мониторингілеу сатысында анықталған қауіпсіздік жөніндегі мәселеге реакция ретінде қауіптерді төмендету бағдарламасын жүргізу белгілі бір жағымсыз реакцияларға қатысты хабардар болудың артуына ықпал етуі мүмкін, ақырында хабарлау көрсеткішінің артуына әкеледі. Мұндай жағдайларда өздігінен хабарлау талдауы араласу тиімсіз болғандығын білдіретін қате қорытындыға әкелуі мүмкін. Белгілі бір уақыт аралығында есептіліктің төмендетілген көрсеткіштері араласу тиімсіз болғандығын білдіретін қате қорытындыға әкелуі мүмкін.

10-параграф. Үйлестіру

431. Егер бірнеше дәрілік препарат, соның ішінде бірдей әсер етуші заты бар дәрілік препараттар нарықта болса, ұлттық уәкілетті орган қарастырған қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын қолдануға тұтас бір тәсілді жасау ұсынылады. Дәрілік препараттардың тобы үшін үйлестіру әрекеттеріндегі қажеттілік туындаған кезде тиісінше келісілген тәсіл қарастыру керек. Мұндай жағдайларда алдын ала жоспарлау қауіптерді төмендету шараларының тиімділігі әрбір жеке дәрілік препарат, сондай-ақ жиынтықтағы дәрілік препараттар үшін бағаланғанын қамтамасыз етуі тиіс.

432. Қауіптерді төмендету шаралары сапасының жүйесі. Қауіптерді төмендету шараларын әзірлеуге және жүзеге асыруға көптеген сарапшылар жұмылдырылуы мүмкін болғанмен, мұндай шаралардың сапасы, дәлдігі және ғылыми тұтастығы ақырғы жауапкершілік тіркеу куәлігін ұстаушыға және Қазақстан Республикасындағы фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаға жүктеледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы жаңа ақпарат пайда болған жағдайда қауіптерді басқаруды жаңартуды, сондай-ақ осы Стандарттың 2-тарауында егжей-тегжейлі жазылған сапа қағидаттарын қолдануды қамтамасыз етеді. Қауіптерді басқару жоспарының

қадағаланатын нұсқалары уәкілетті органдардың қарауына және орындауына беріледі. Бұл есептер, қауіптерді басқару жоспары және жоспарға енгізілген қауіптерді басқару жүйелері қауіптерді төмендету жөніндегі шараларға қатысты кез келген құжаттарға аудит немесе инспекция жүргізіледі.

Тіркеу куәлігін ұстаушы қауіптерді төмендету шараларын бағалау жөніндегі зерттеулер немесе талдаулар нәтижелері бойынша есептілік механизмі құжатпен расталғанын қамтамасыз етеді. Бұл құжаттарға аудит немесе инспекциялау жүргізіледі (қажет болғанда).

11-параграф. Уәкілетті органның, уәкілетті ұйымның жауапкершілігі

433. Қазақстан Республикасының уәкілетті органы дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалану бойынша талап ретінде жүктелген қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын жүзеге асыруды ұлттық деңгейде қамтамасыз етеді.

Тіркеу куәлігін бергеннен кейін енгізілген қауіптерді төмендету шараларына қатысты уәкілетті ұйым ұсынылған шаралардың тіркеу куәлігін ұстаушымен жедел қаралуы мен келісілуін қамтамасыз етеді.

Уәкілетті органдар қажет болғанда әсер етуші заты бірдей генерикалық дәрілік препараттар үшін қауіптерді төмендетудың енгізілетін шараларын келісуге көмек көрсетеді. Әсер етуші заттың қауіпсіздігі жөніндегі мәселелерге байланысты генерикалық дәрілік препараттар үшін қауіптерді төмендетудың қосымша шараларын енгізу қажет болған жағдайда генерикалық дәрілік препараттарға қолданылатын қауіптерді төмендету шараларын түпнұсқалық дәрілік препарат үшін қауіптерді төмендету шараларына сәйкес әкелу керек. Белгілі бір жағдайларда гибридтік дәрілік препараттарға қатысты түпнұсқалық дәрілік препарат үшін (мысалы, құрамындағы ерекшеліктерге, тағайындалу тәсіліне немесе үйлесімсіздік мәселелеріне байланысты) енгізілген қауіптерді төмендету шараларынан бөлек, қосымша қауіптерді төмендету шаралары қажет болуы мүмкін.

Уәкілетті орган қауіптерді төмендету жөніндегі кез келген құрал (әдісті(қолдануды қамтамасыз етеді. Уәкілетті ұйым өтініш берушімен (тіркеу куәлігін ұстаушымен) баспа материалдарын, интернет-платформаларды және басқа да аудио-видео құралдарын, сондай-ақ дәрілік препараттың олардың нарығына шығар алдында немесе қажет болған жағдайда кез келген басқа уақытта шұғыл шараларды жоспарлауды (кестені) қоса, қауіптерді төмендету құралдары (әдістерінің) форматы мен құралын келіседі.

Уәкілетті орган қауіптерді төмендету жөніндегі тиісті ұлттық білім беру материалдары және/немесе басқа да құралдар (әдістерді) таңдауға қатысты өз бетінше шешім қабылдайды. Уәкілетті органдар қауіптерді төмендету шараларын енгізу нәтижелерін бақылауды жүзеге асырады.

12-параграф. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың жауапкершілігі

434. Тіркеу куәлігін ұстаушы ұсынылған қосымша қауіптерді төмендету шараларының және олардың тиімділігін бағалау көрсеткіштерінің мақсатын нақты анықтайды. Қауіптерді төмендетудың кез келген қосымша шұғыл шаралары 417 және 418 бөлімдерде қалыптастырылған жалпы қағидаттарға сәйкес әзірленеді және қауіптерді төмендету бағдарламасында толық құжатппен расталуы болады.

Қауіптерді төмендету жоспарында уәкілетті орган мақұлдаған шаралар ұлттық деңгейде орындалады. Тіркеу куәлігін ұстаушы ұлттық уәкілетті органдармен жүргізілген алдын ала келісімге сәйкес қауіптерді төмендету қосымша шараларын орындау статусына қатысты ақпарат береді, сондай-ақ қауіптерді төмендету қосымша шараларын орындаған кезде туындайтын кез келген өзгерістер, қиындықтар немесе мәселелерге қатысты уәкілетті органдарға хабарлайды. Қауіптерді төмендету шараларын орындау құралдары/әдістеріне қатысты кез келген тиісті өзгерістер өзгерістер қолданысқа енгізілгенше уәкілетті органдармен келісіледі.

Интернет –технологиялар негізінде құралдарды/әдістерді қолданысқа енгізген кезде тіркеу куәлігін ұстаушы деректердің қолжетімділігімен, танылғыштығымен, жауапкершілігімен, құпиялылығымен және қорғалуымен байланысты әлеуетті мәселелерді ескере отырып, Қазақстан Республикасына тән талаптарды.

Генерикалық дәрілік препараттарға қатысты тіркеу куәлігін ұстаушы түпнұсқалық дәрілік препараттарға қолданылатын құралдардың/әдістердің көлеміне, бағытталуына, құрамына және форматына сәйкес қауіптерді төмендету шараларын жасайды. Кестені жасау және шұғыл шараларды жоспарлау денсаулық сақтау жүйесіне түсетін жүктемені төмендету мақсатында тиісті түрде үйлестіріледі.

Генерикалық дәрілік препараттарға қатысты қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалауды уәкілетті ұйыммен тығыз ынтымақтастықта жұмыс істей отырып , тіркеу куәлігін ұстаушы жүргізеді. Денсаулық сақтау жүйесіне түсетін жүктемені төмендету мақсатында зерттеулер жүргізу дәйектілігі жағдайында бірлескен зерттеулер жүргізу ұсынылады. Мысалы, егер проспективтік қауымдық зерттеу жүргізу тағайындалса, зерттеуге кіргізу белгілі бір саудалық атауы бар дәрілік препаратты немесе белгілі бір дәрілік препаратты өндірушіден алынған дәрілік препаратты тағайындауға байланысты емес. Мұндай жағдайларда белгілі бір дәрілік препараттың деректерін тіркеу нақты дәрілік препаратқа тән кез келген жаңа қауіпті жедел сәйкестендіру мақсатында маңызды болып табылады.

Тіркеу куәлігін ұстаушы ҚБЖ енгізілген қауіптерді төмендету шараларының нәтижелерін бақылайды. Тиімділігін бағалаудың жалпы қағидаттары осы қағидада қарастырылған.

Тіркеу куәлігін ұстаушы уәкілетті ұйымға қауіпсіздік жөніндегі кезеңдік есепте пайда-қауіп арақатынасын бағалауға қатысы бар қауіптерді төмендетудың қосымша шараларының тиімділігін бағалауға қатысты есеп береді.

Тіркеу куәлігін ұстаушы тиісті реттеуші бағалауды және әрекеттерді орындау үшін уәкілетті органмен, уәкілетті ұйыммен уақтылы байланыс қамтамасыз етеді.

13-параграф. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен пациенттгері

435. Денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен пациенттердің ынтымақтастығы білім беру бағдарламаларын және/немесе пайда-қауіп арақатынасын оңтайландыру мақсатында бақыланатын қолжетімділік бағдарламаларын сәтті орындауға қажетті аса маңызды фактор болып табылады. Мүмкіндігінше, бұл тараптардың дәрілік препараттарды қауіпсіз және тиімді пайдалануды қамтамасыз ету үшін енгізілуі мүмкін қауіптерді төмендетудың кез келген шарасына қажетті назар аударғаны дұрыс.

14-параграф. Қауіптерді төмендету шаралары тиімділігінің ҚБЖ/ҚМӘ әсері

436. Қауіптерді басқару жоспары мен қауіпсіздігі бойынша кезеңдік есепті жаңарту дәрілік препаратты қолданумен байланысты маңызды қауіптерді төмендету үшін енгізілген қауіптерді төмендетудың қосымша шаралары нәтижесінің жиынтық бағасын қамтиды. Орындалатын қызмет және оның нәтижелері қауіптерді төмендету шараларын және/немесе фармакологиялық қадағалауды жоспарлауда көрінетініне ҚБЖ-ға назар аударылған. ҚМӘ-да енгізілген шаралардың дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына және/немесе қауіпсіздік бейініне ісер етуін бағалауға баса назар аударылған. Жалпы, есептік кезең үдерісінде немесе қауіптерді төмендету бойынша жуықтағы шараларды жүзеге асырған сәттен бастап алынған ақпаратқа баса назар аударылған.

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау барлық жағдайларда ҚБЖ-ға енгізілуге жатады. Осындай қатер шегіндегі бағалаудың бір бөлігі ретінде тіркеу куәлігін ұстаушы мақсатқа жетуге ықпал ететін немесе керісінше, қауіптерді төмендету шараларының жеткіліксіздігіне (тиімсіздігіне) әкелетін факторларға қатысты бақылау жүргізеді.

Мұндай қатер шегіндегі талдау егер осындай болса, Қазақстан Республикасы аумағынан тыс жүргізілген тәжірибеге сілтемені қамтиды.

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау мақсатты қауіпті төмендетуға қатысты олардың сәтті болған-болмағандығына назар аударылады. Бағалау осы қағиданың 9-параграфта сипаттамаға сәйкес үдеріс пен нәтиже көрсеткіштерінің біріктірілімін пайдалану арқылы орындалады. Мемлекеттік тіркеу туралы куәлік берген сәтте енгізілген қауіптерді төмендету шаралары мен тіркеуден кейінгі сатыда кешірек енгізілген шаралар арасында шек қою ұсынылады.

Қауіптерді төмендету шараларының тиімділігін бағалау төмендегі ұсынымдарды ескере отырып беріледі:

1. Бағалау 1) енгізілген қауіптерді төмендету шараларын қысқаша сипаттау, 2) олардың мақсаттарын анықтау, 3) таңдалған үдерісті және нәтиже көрсеткіштерін сипаттау арқылы жасалған контекст беруі тиіс.

2. Бағалауға олардың күрделілігі мен қайтымдылығын қоса, жағымсыз реакциялардың сипатын тиісті талдау кіреді. Орынды жерде, қауіптерді төмендету шараларын клиникалық орындауға әсер етуі мүмкін логистикалық факторларды да қамтиды.

3. Бағалауға бастапқы жоспардан барлық ауытқуларды қоса, дағдылы клиникалық практикада қауіптерді төмендету шараларын орындауды зерттеу де кіреді. Мұндай бағалау дәрілік препаратты пайдалануды зерттеу нәтижелері кіреді.

4. Нәтиже көрсеткіштері (яғни, жағымсыз реакциялардың жиілігі және/немесе күрделілігі), әдетте, қауіптерді төмендету шараларын орындаған кезде қойылған міндеттерге қол жеткізу дәрежесін бағалау үшін негізгі соңғы нүктелері болып табылады.

Қауіптерді басқару шараларын жетілдіру жөніндегі өзгерістерге қатысты ұсыныстар ҚМӘ тиісті бөлімінде ұсынылады. Қауіптерді төмендету жоспарын қауіптерді төмендету шараларының тиімділігіне қатысты келіп түскен ақпаратты ескере отырып жаңарту керек.

ҚБЖ жаңарту жиілігі дәрілік препараттың қауіптеріне пропорционалды болып табылады. Жалпы, ҚБЖ жаңарту қауіптерді төмендету бағдарламасына және қолданылатын жерде қауіптерді төмендету шараларын жүзеге асыру жөніндегі жаңартуларды ұсынуға сәйкес жүргізіледі. Бөлімдердің шектеулі санын жаңартқан жағдайда өзгертуге ұшыраған бөлімдер құжаттаманы ұсынған кезде ілеспе хатта атап беріледі. Егер қауіптерді төмендету шараларын орындау нәтижелері бойынша медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізу қажет болса, негіздер мен аталған өзгерістер көрсетілген мәліметтерді айқындайтын ҚМӘ беру арқылы расталады.

15-параграф. Айқындылығы

437. Уәкілетті ұйым мына ақпаратты: медициналық қолдану жөніндегі қолданыстағы нұсқаулықты; қауіптерді төмендетудың енгізілген шараларын көрсете отырып, қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесін тиісті интернет-порталдарда жариялау арқылы қауіптерді төмендетудың енгізілген шаралары жөніндегі ақпараттың айқындылығы мен қолжетімділігін қамтамасыз етеді.

15-тарау. Қосымша мониторинг

1-параграф. Кіріспе

438. Фармакологиялық қадағалау денсаулық сақтау жүйесінің өмірлік маңызы бар функциясы болып табылады, себебі оның мақсаты - дәрілік препаратты пайдаланумен байланысты қауіпсіздіктің әлеуетті қаупін жедел анықтау және назар аудару.

Дәрілік препаратты мемлекеттік тіркеу тіркеген сәтте қолдану жөніндегі мақұлданған көрсетілімдері мен ұсынымдары шегінде емделушілердің белгілі бір мақсатты тобы үшін дәрілік препараттың пайда-қаупінің оң арақатынасы негізінде жүзеге асырылады. Алайда бастапқы тіркеу барысында барлық қауіптер бірдей анықтала бермейді, кейбір қауіптер дәрілік препараттың бүкіл қолданылу циклі бойына дәрілік препараттың кеңінен қолданылған тіркеуден кейінгі сатысында анықталады. Оларды қолданумен байланысты қауіп деңгейіне пропорционалды дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бақылауды орындау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін оларды тіркегеннен кейін қауіпсіздігі жөнінде деректерді кеңінен жинауды қажет ететін дәрілік препараттардың тізбесін құру мақсатқа сай болып табылады, бұл кейбір дәрілік препараттарға қатысты қосымша мониторинг концепциясын енгізуді білдіреді.

Уәкілетті органдар Қазақстан Республикасы аумағында қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттардың бірыңғай тізімін (бұдан ары – Тізім) өзекті жағдайда құрады, қолдау көрсетеді және жариялайды. Бұл дәрілік препаратар медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта аударылған қара тең бүйірлі үшбұрышпен Ұ белгіленген, ол келесі түсіндірме жазбамен қатар жүреді: " Бұл дәрілік препарат қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылады. Бұл қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің персоналына кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз".

2-параграф. Құрылымдар мен процестер

439. Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізу статусын иелену қағидаттары . Барлық дәрілік препараттарды тіркеу тіркеу барысында болған мәліметтерді (дәрілік препаратты әзірлеген кезде жүргізілген клиникалық зерттеулер/сынақтар деректері) ескере отырып, оң пайда-қауіп арақатынасын мойындау негізінде жүзеге асырылады. Алайда сирек туындайтын немесе ұзақ қолданған кезде дамитын жағымсыз реакциялар емделушілердің көп бөлігі дәрілік препаратты қолданғаннан кейін және/немесе ұзақ қабылдағаннан кейін ғана анық болуы мүмкін. Бұдан бөлек, дәрілік препаратпен байланысты артықшылықтар мен қауіптер күнделікті медициналық практика талаптарынан ерекшеленетін жағдайда бағалануы мүмкін, мысалы, клиникалық зерттеулер/сынақтар көптеген қатар жүретін аурулармен немесе қатар жүретін дәрілік препараттармен емделушілердің белгілі бір типтерін жоққа шығаруы мүмкін. Осылайша, дәрілік препарат нарыққа шыққаннан кейін оны түрлі популяциялық

топтардың пайдалануы тұрақты мониторинг жүргізуді қажет етеді. Тіркеу куәлігін ұстаушылар мен уәкілетті ұйым қауіпсіздік жөннідегі пайда болған ақпаратты алу үшін дәрілік препараттарға ұдайы мониторинг жүргізіп отырады, сондай-ақ дәрілік препараттың пайда-қауіп арақатынасына оның әсерін бағалауды орындайды. Алайда кейбір дәрілік препараттар қауіпсіздігі жөнінде кез келген жаңа маңызды мәселені аса жылдам анықтау және жедел түрде тиісті шаралар қабылдау үшін мемлекеттік тіркеуден өткеннен кейін қауіпсіздік жөніндегі деректерді барынша қарқынды жинауды қажет етеді. Белгілі бір дәрілік препараттың қауіпсіздігіне жүргізілетін мониторинг тиімділігін арттыру үшін және анықталған жағымсыз реакциялар туралы өздігінен болатын хабарламаларды барынша қарқынды беруді көтермелеу үшін қосымша мониторинг жүргізу концепциясы енгізілген.

Қосымша мониторинг жүргізу статусы мемлекеттік тіркелуі туралы куәлік беру барысында немесе тіркеуден кейінгі мониторинг жүргізу үдерісінде қауіпсіздікпен байланысты жаңа мәселе анықталған кезде дәрілік препараттың өмірлік циклінің барынша кеш сатысында дәрілік препаратқа беріледі. Атап айтқанда, қосымша мониторинг жүргізу статусы фармакологиялық қадағалауды жүзеге асыру үшін басымдылық болып табылатын шығу тегі биологиялық барлық дәрілік препараттар үшін құрамында жаңа әсер етуші зат бар дәрілік препараттарға тіркеу куәліктерін бірген кезде маңызды. Уәкілетті орган белгілі бір жағдайларда, мысалы, қауіпсіздігіне тіркеуден кейін зерттеу жүргізу (ҚТКЗ) немесе дәрілік препаратты қауіпсіз және тиімді пайдалануға қатысты шектеулер нәтижелері бойынша дәрілік препарат үшін қосымша мониторинг жүргізу статусын енгізеді.

440. Деректермен алмасу және айқындылық. Қосымша мониторинг жүргізу статусы болжамды жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар саны артатындай, бірақ шамадан тыс дабыл қалыптаспайтындай түрде денсаулық сақтау жүйесінің персоналына және емделушілерге жеткізіледі. Бұған, мысалы, қосымша қауіптерді анықтау арқылы, бірақ бұл әлеуетті қауіптерді дәлелденген артықшылықтармен және осы дәрілік препараттың емдік пайдасымен салыстыра отырып, жаңа дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінінің жақсы сипатталу қажеттілігін атап өте отырып, қол жеткізуге болады. Қосымша мониторинг жүргізу статусы бар дәрілік препараттардың жалпыға қолжетімді тізімін уәкілетті ұйым ұдайы жаңартып отырады. Бұдан бөлек, денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен емделушілер осы өнімдерді олардың таңбалануы бойынша жеңіл танитын мүмкіндікке ие. Тиісті хабарламасымен бірге тізім жарияланымы денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен пациенттерді қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттардың барлық күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлауға бағытталған.

3-параграф Дәрілік препаратты қосымша мониторинг жүргізу тізіміне енгізу өлшемшарттары

441. Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізіміне дәрілік препараттардың төмендегі санаттары енгізіледі:

1) осы Қағида күшіне енгенге дейін қандай да бір дәрілік препараттың құрамында Қазақстан Республикасы аумағында ешбірінде тіркелмеген, құрамында жаңа әсер етуші заты бар Қазақстан Республикасы аумағында тіркелген дәрілік препараттар;

2) Қазақстан Республикасы аумағында тіркелетін биологиялық тектес дәрілік препараттар;

3) мемлекеттік тіркеу туралы куәлік беру барысында немесе мемлекеттік тіркеу туралы куәлік бергеннен кейін мемлекеттің уәкілетті органы ҚТКЗ орындауды талап еткен дәрілік препараттар.

442. Қосымша (факультативтік) енгізу өлшемшарттары. Уәкілетті органның сұранымы бойынша дәрілік препараттар төмендегі қосымша енгізу өлшемшарттары негізінде қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне кіреді:

1) дәрілік препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдар ішінде оның қауіпсіз мен тиімді қолданылуын қамтамасыз етуге қажетті елеулі шектеулер бар;

2) уәкілетті орган қауіптерді басқару жүйесінде дәрілік препараттың қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша басқа да шараларды пайдалануды анықтаған;

3) уәкілетті орган тіркеу куәлігін ұстаушы үшін тиімділігіне тіркеуден кейін зерттеу жүргізу міндетін жүктеген.

Дәрілік препаратты қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізу жөніндегі шешім қауіптерді басқару жоспарында ұсынылған фармакологиялық қадағалаудың басқа да қосымша іс-шараларын ескере отырып аталған статустың мақсатқа сай болуы туралы мәселені қарастырады

4-параграф. Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттар тізімін түзетудің бастапқы уақытын анықтау өлшемшарттары

443. Міндетті өлшемшарттар. Құрамында жаңа әсер етуші заттар бар дәрілік препараттар үшін, сондай-ақ биологиялық тектес барлық дәрілік препараттар үшін бастапқы енгізілу кезеңі Қазақстан Республикасы аумағында мемлекеттік тіркеуден өткен күннен бастап бес жылды құрайды.

444. Қосымша өлшемшарттар. Белгілі бір талаптарды белгілеу негізінде (қауіпсіздігіне, тиімділігіне, қауіптерді басқару жүйесіне қойылатын талаптарға тіркеуден кейінгі зерттеу жүргізу) тізімге кіргізілген дәрілік препараттар үшін тізімге енгізілу кезеңі тіркеу куәлігін ұстаушыға жүктелген тиісті талаптар мен міндеттерді орындаумен байланысты және оны олардың орындалуына және қабылданатын нәтижелерге сәйкес уәкілетті орган анықтайды.

Өмірлік цикл бойы дәрілік препараттың қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне бір реттен артық енгізілуі мүмкін.

5-параграф. Уәкілетті ұйымның міндеттері

445. Уәкілетті ұйым:

1) дәрілік препарат туралы ақпаратқа және қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесіне жалпы қол жетімділік ашық уәкілетті ұйымның ұлттық веб-парақшасына электронды сілтеме беруді қамтамасыз етеді;

2) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік препараттар тізімін веб-порталдарда жариялайды. Тізімде реттеуші ұйымның дәрілік препарат туралы ақпаратқа және қауіптерді басқару жоспарының түйіндемесіне жалпы қол жеткізуге болатын уәкілетті ұйымның веб-парақшасына электронды сілтеме жасайды;

3) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген ұлттық тіркелген дәрілік препараттар туралы басқа елдердің уәкілетті органдарына хабарлайды ;

4) дабылдарды анықтау бойынша орындалатын рәсімдердің жиілігі мен ерекшеліктері анықталған кезде қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізімін ескереді;

5) қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылатын дәрілік препараттар тізіміне енгізу бойынша шешім қабылдау туралы тиісті тіркеу куәлігін ұстаушыға хабарлайды;

6) денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен емделушілер қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлауы үшін барлық тиісті шараларды қолданады;

қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылған дәрілік препараттардың тізімін ай сайын жаңартуды орындайды.

6-параграф. Тіркеу куәлігін ұстаушылардың міндеттері

446. Тіркеу куәлігін ұстаушысы міндеттенеді:

1) медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша параққа қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген өз дәрілік препаратын, қара үшбұрыш белгісін Ұ, сондай-ақ қосымша мониторинг туралы стандартты түсіндірме жазбаны кіреді;

2) қосымша мониторинг статусы туралы ақпаратты денсаулық сақтау жүйесінің персоналы мен пациенттер арасында таратылатын кез келген материалға кіргізеді, сондай-ақ уәкілетті ұйыммен келісілгеннен кейін жағымсыз реакцияларды хабарлауды көтермелеу үшін бар күшін салады;

3) уәкілетті орган жүктеген қандай да бір талаптардың орындалу статусы дәлелдемелері мен деректерді уәкілетті органға ұсынады;

4) қара белгіні және стандартты түсіндірме жазбаны кіргізу/алып тастау бойынша заңмен белгіленген тәртіпте медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша парақка тиісті өзгертулер ұсынады.

7-параграф. Қара белгі және түсіндірме жазба

447. Қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылғандар тізіміне енгізілген дәрілік препараттар үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қосымша парақта аударылған қара тең бүйірлі үшбұрыш белгісі Ұ болуы тиіс, ол келесі түсіндірме жазбамен қатар жүреді: "Бұл дәрілік препарат қосымша мониторинг жүргізуге жатқызылады. Бұл қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің персоналына кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз".

Дәрілік препарат тізімге енгізілгеннен кейін немесе одан алынып тасталған соң тіркеу куәлігін ұстаушы жағдайға байланысты қара белгіні, өтінішті және стандартты түсіндірме жазбаны енгізу немесе алу үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және қосымша парақка тиісті өзгертулер енгізеді. Егер дәрілік препаратты тізімге енгізу немесе одан алу туралы шешім нормативтік рәсімдерді (мысалы, мемлекеттік тіркеу/қайта тіркеу, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа өзгерістер енгізу) орындау барысында жасалатын болса, онда дәрілік препарат туралы ақпаратқа қара үшбұрыш пен стандартты түсіндірме жазбаны енгізу немесе алып тастау үшін медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың және қосымша парақтың мазмұнын рәсім аяқталғанға дейін жаңарту талап етіледі. Егер дәрілік препаратты тізімге енгізу немесе одан алып тастау туралы шешім тіркеу рәсімін жүргізу аясынан тыс қабылданатын болса, онда тіркеу куәлігін ұстаушы белгіленген тәртіпте медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа тиісті өзгертулер енгізуге міндетті.

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК