



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Формалізоване загальне оцінювання ризиків
з метою встановлення відповідної
належної виробничої практики
для допоміжних речовин, використовуваних в
лікарських препаратах для людини**

СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 29.07.2016 р. № 798



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Формалізоване загальне оцінювання ризиків
з метою встановлення відповідної
належної виробничої практики
для допоміжних речовин, використовуваних в
лікарських препаратах для людини**

СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Безугла**, канд. фарм. наук (керівник розробки); **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук; **А. Ляпунова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2016-07-29 № 798
- 3 Настанова відповідає документу Європейської Комісії (European Commission) Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02) (Рекомендації від 19 березня 2015 року щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (Текст релевантний для ЕЕА) (2015/C 95/02))

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

ЗМІСТ

	с.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	2
Позначки та скорочення	3
Вступ	3
1. Пояснення щодо сфери застосування	4
2. Визначення відповідної належної виробничої практики (GMP) на підставі типу допоміжної речовини та її призначення	5
3. Визначення профілю ризику для виробника допоміжної речовини	7
4. Підтвердження дотримання відповідної належної виробничої практики (GMP)	7
Національний додаток Перелік редакційних змін і доповнень	9
Національний додаток Бібліографія	12

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейської Комісії «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)» («Рекомендації від 19 березня 2015 року щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (2015/C 95/02)») [1]¹.

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Ця настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Цю настанову введено вперше. Необхідність введення цієї настанови пов'язана з тим, що нормативний документ Європейської Комісії «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)» включено до частини III «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») (далі Настанова з GMP ЄС), який входить до тому 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі») [2]. З 21 березня 2016 року в Європейському Союзі (ЄС) загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в нормативному документі 2015/C 95/02 [1]. Цю гармонізовану настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4], а позначення – відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

¹ Див. національний додаток «Бібліографія» до цієї настанови.

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін і доповнень» і «Бібліографія», що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [6]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)» [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– документи, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» і виносках наведено в національному додатку «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що застосовані у цій настанові, наведено у розділі «Терміни та визначення понять» за абеткою; при цьому наведено посилання на нормативні документи, що встановлюють указані терміни та визначення понять, які зазначені у національному додатку «Бібліографія»;

– у цій настанові в розділі «Позначки та скорочення» додатково наведені за абеткою скорочення і терміни/слова, що їм відповідають;

– у цій настанові замість посилань на нормативні документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи МОЗ України;

– інші редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у національному додатку «Перелік редакційних змін і доповнень».

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в нормативний документ Європейської Комісії «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)» [1].

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Формалізоване загальне оцінювання ризиків
з метою встановлення відповідної належної виробничої практики
для допоміжних речовин, використовуваних в
лікарських препаратах для людини**

MEDICINAL PRODUCTS

**Formalized risk assessment for ascertaining
the appropriate good manufacturing practice
for excipients of medicinal products for human use**

Чинна від 2016-07-29

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання (далі – організаціям), які займаються розробкою, переносом (трансфером) технології та виробництвом лікарських препаратів і допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, науково-експертним організаціям і регуляторним органам, а також експертам та інспекторам, які відповідно здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських препаратів та інспектування їх виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002 Аспекти безпеки. Настанови щодо їх включення до стандартів (ISO/IEC Guide 51:1999, IDT)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

ISO/IEC Guide 51:1999 Safety aspects – Guideline for their inclusion in standards

ISO Guide 73:2009 Risk management – Vocabulary

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02)

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку «Бібліографія».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Допоміжна речовина (*excipient*, [13])

Будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу.

Загальне оцінювання ризику (*risk assessment*, [9, 10])

Систематичний процес формування інформації для забезпечення прийняття рішення щодо ризику в рамках процесу управління ризиками. Він складається з ідентифікації небезпеки, а також аналізування та оцінювання ризиків, пов'язаних з впливом цієї небезпеки.

Контроль ризику (*risk control*, [9, 10])

Дії щодо впровадження рішень з управління ризиком (ISO Guide 73).

Критичний показник якості (*critical quality attribute*, [7, 8])

Фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Лікарський препарат (*medicinal product*, [13])¹

Будь-яка речовина або комбінація речовин (в певній лікарській формі та в певному пакуванні)^N, представлена як така, що володіє властивостями для лікування або профілактики захворювань у людини.

Будь-яка речовина або комбінація речовин (в певній лікарській формі та в певному пакуванні)^N, що може бути застосована або введена людині для встановлення медичного діагнозу або з метою відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій за допомогою її фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії.

Постійне поліпшення (*continual improvement*, [14])

Повторювана діяльність щодо збільшення можливості виконати вимоги.

Прийняття ризику (*risk acceptance*, [9, 10])

Рішення прийняти ризик (ISO Guide 73).

Ризик (*risk*, [9, 10])

Комбінація ймовірності заподіяння шкоди та тяжкості цієї шкоди (ISO/IEC Guide 51 та ДСТУ ISO/IEC Guide 51-2002^N).

Стратегія контролю (*control strategy*, [11, 12])

Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує показники процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів і характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами і компонентами для готового

¹ Визначення цього терміна наведені в пункті 2 статті 1 Директиви 2001/83/ЕС.

препарату, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю.

Управління ризиками (*risk management*, [9, 10])

Систематичне здійснення політики управління якістю, застосування методик і правил з метою загального оцінювання, контролювання, огляду ризиків та відповідного інформування.

Управління ризиками для якості (*quality risk management*, [9, 10])

Систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату.

Фармацевтична система якості (*pharmaceutical quality system*, [11, 12])

Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	– національний стандарт України
ЄС	– Європейський Союз
СТ МОЗУ	– стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	– настанова Міністерства охорони здоров'я України
ЕС	– European Community (Європейське Співтовариство)
ЕЕА	– European Economic Area (Європейська економічна зона)
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
НАССР	– Hazard Analysis and Critical Control Points (аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки)

Вступ

Примітка. Нормативний документ Європейської Комісії «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)», з яким гармонізовано цю настанову, містить рекомендації, що базуються на п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС: «Комісія приймає настанову щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, зазначену у другому абзаці пункту (f) статті 46».¹

У другому абзаці статті 46 (f) Директиви 2001/83/ЕС зазначено: «Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати придатність допоміжних речовин для використання в лікарських препаратах шляхом визначення відповідної належної виробничої практики. Це має бути встановлено на основі формалізованого загального оцінювання ризиків згідно

¹ Див. [13] в національному додатку «Бібліографія». Примітки у розділі «Вступ» містять повідомлення – положення, що виражають інформацію.

з діючими правилами, зазначеними у статті 47. При такому загальному оцінюванні ризику необхідно враховувати вимоги інших відповідних систем якості, установити походження та передбачуване призначення допоміжних речовин, а також раніше зафіксовані випадки дефектів якості. Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати дотримання відповідної належної виробничої практики, що він визначив. Власник ліцензії на виробництво повинен документувати заходи, що прийняті згідно з цим пунктом».

Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати придатність допоміжних речовин для використання в лікарських препаратах шляхом визначення відповідної належної виробничої практики (GMP). На підставі формалізованого загального оцінювання ризиків відповідно до цієї настанови мають бути встановлені відповідні правила GMP для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. При загальному оцінюванні ризику необхідно враховувати вимоги інших відповідних систем якості, установити походження та передбачуване призначення допоміжних речовин, а також раніше зафіксовані випадки дефектів якості. Власник ліцензії на виробництво повинен гарантувати дотримання відповідних вимог GMP, що він визначив. Власник ліцензії на виробництво повинен документувати вжиті заходи.

Процедуру загального оцінювання ризиків / управління ризиками стосовно допоміжних речовин необхідно включити до фармацевтичної системи якості власника ліцензії на виробництво.

Власники ліцензії на виробництво повинні мати в наявності на виробничій ділянці документацію стосовно загального оцінювання ризиків / управління ризиками щодо відповідної належної виробничої практики (GMP) для допоміжних речовин для перевірки з боку інспекторів GMP. З метою сприяння постійному поліпшенню слід приділяти увагу обміну відповідною інформацією щодо загального оцінювання ризиків з виробником допоміжних речовин.

Примітка. В ЄС з 21 березня 2016 року загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в настанові «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)».

1. Пояснення щодо сфери застосування

1.1 Ця настанова поширюється на загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідних правил GMP для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. Допоміжною речовиною є будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу¹.

1.2 Ця настанова не поширюється на речовини, що додають для стабілізації діючих речовин та що не можуть існувати самі по собі.

¹ Це визначення наведено в п. 3b статті 1 Директиви 2001/83/ЄС [13].

2. Визначення відповідної належної виробничої практики (GMP) на підставі типу допоміжної речовини та її призначення

2.1 Принципи і приклади використання інструментів управління ризиками для якості, що можуть бути застосовані до різних аспектів фармацевтичної якості, в тому числі до допоміжних речовин, можна знайти у частині 3 «Документи пов'язані з GMP» чинної Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», зокрема у Настанові 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)^N.

2.2 Ці принципи управління ризиками для якості слід використовувати для оцінки ризиків стосовно якості, безпеки та функції кожної допоміжної речовини, а також для класифікації цієї допоміжної речовини, наприклад, вона становить низький ризик, середній ризик або високий ризик. З цією метою слід використовувати інструменти управління ризиками для якості, які зазначені у Настанові 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N (наприклад, аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки – HACCP (hazard analysis and critical control points).

2.3 Для кожної допоміжної речовини від кожного виробника власник ліцензії на виробництво має визначити ризики стосовно якості, безпеки та функції кожної допоміжної речовини, що обумовлені її походженням – будь-то тваринне або рослинне походження, мінеральна речовина, синтетична сполука тощо – аж до її включення до готової лікарської форми. Слід розглянути такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i) губчаста енцефалопатія;
- ii) можливість контамінації вірусами;
- iii) можливість контамінації мікроорганізмами та ендотоксинами/пірогенами;
- iv) можливість взагалі будь-якої контамінації, що походить з вихідної сировини (наприклад, афлатоксини або пестициди) або створюється та переноситься у процесі виробництва (наприклад, залишкові розчинники та каталізатори);
- v) забезпечення стерильності для допоміжних речовин, що декларують як стерильні;
- vi) можливість будь-якої контамінації, що переноситься з інших процесів, за відсутності спеціально призначеного обладнання та/або технічних засобів;
- vii) контроль навколишнього середовища та умов зберігання / транспортування, у тому числі управління холодним ланцюгом, якщо необхідно;
- viii) складність ланцюга постачання;
- ix) стабільність допоміжної речовини;
- x) доказ цілості упаковки.

2.4 Крім того, стосовно призначення та функції кожної допоміжної речовини власник ліцензії на виробництво має розглянути такі аспекти:

- i) лікарська форма і застосування лікарського препарату, що містить допоміжну речовину;
- ii) функція допоміжної речовини у складі, наприклад, змащувальна речовина у таблетках або консервант у рідкому лікарському препараті тощо;
- iii) кількість допоміжної речовини у складі лікарського препарату;
- iv) добова доза допоміжної речовини для пацієнта;
- v) будь-які пов'язані з допоміжною речовиною відомі дефекти якості / підробки, як у глобальному масштабі, так і на рівні місцевої компанії;
- vi) чи є допоміжна речовина сумішшю;
- vii) відомий або потенційний вплив на критичні показники якості лікарського препарату;
- viii) інші фактори, що були визначені або відомі як такі, що мають відношення до гарантування безпеки пацієнтів.

2.5 Після визначення і документування профілю ризиків з боку допоміжної речовини власник ліцензії на виробництво має встановити і задокументувати елементи GMP, викладені у чинній Настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, що, на його думку, необхідні для контролю і підтримування якості допоміжної речовини, наприклад, елементи GMP, викладені у додатку 1 або/та додатку 2, чи у частині 2 «Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина».

2.6 Ці елементи будуть варіювати залежно від джерела, ланцюга постачання і подальшого використання допоміжної речовини, але власник ліцензії на виробництво має розглянути, як мінімум, такі елементи GMP високого рівня:

- i) створення і впровадження ефективної фармацевтичної системи якості;
- ii) достатня кількість компетентного і належним чином кваліфікованого персоналу;
- iii) встановлені посадові інструкції для керівного і наглядового персоналу, відповідального за виробництво та діяльність стосовно якості;
- iv) навчальні програми для всіх співробітників, що беруть участь у виробництві та діяльності стосовно якості;
- v) навчальні програми, пов'язані зі здоров'ям, гігієною та одягом, що визначені необхідними для передбачуваних операцій;
- vi) забезпечення приміщеннями та обладнанням, необхідними для передбачуваних операцій, та їх обслуговування;
- vii) система(и) документації, що охоплює всі процеси і специфікації для різних виробничих операцій та діяльності стосовно якості;
- viii) системи кодування та ідентифікації вихідних матеріалів, проміжної продукції і допоміжних речовин для забезпечення повної простежуваності;
- ix) програма кваліфікації постачальників;
- x) система контролю якості допоміжних речовин, а також незалежна від виробництва відповідальна особа для видачі дозволів на реалізацію серій;

xi) збереження протоколів для матеріалів і допоміжних речовин, що надходять, а також зберігання зразків допоміжних речовин протягом термінів за вимогами, викладеними у частині 2 чинної настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N;

xii) системи забезпечення того, що будь-яка діяльність за контрактом є предметом письмового договору;

xiii) підтримання ефективної системи, що забезпечує розгляд рекламаций і відкликання допоміжних речовин;

xiv) система управління змінами та управління відхиленнями;

xv) програма самоінспекції;

xvi) контроль навколишнього середовища та умови зберігання.

3. Визначення профілю ризику для виробника допоміжної речовини

3.1 Після визначення відповідної належної виробничої практики (GMP), слід здійснити аналіз діяльності та можливостей виробника допоміжної речовини стосовно невідповідностей вимогам GMP.

3.2 Дані/докази на підтримку аналізу невідповідностей мають бути отримані за допомогою аудиту або з інформації, отриманої від виробника допоміжної речовини.

3.3 Сертифікати систем якості та/або сертифікат на відповідність GMP, наявні у виробника допоміжної речовини, а також стандарти, за якими вони були надані, слід розглядати як свідчення можливості дотримання вимог.

3.4 Будь-які невідповідності, виявлені між необхідною належною виробничою практикою (GMP) і діяльністю та можливостями виробника допоміжної речовини слід задокументувати. Крім того, власник ліцензії на виробництво має здійснити подальше загальне оцінювання ризику для визначення профілю ризику для цього виробника допоміжної речовини, наприклад, низький ризик, середній ризик або високий ризик. З цією метою слід використовувати Настанову 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, а саме зазначені в ній інструменти управління ризиками для якості, наприклад, НАССР тощо.

3.5. Власник ліцензії на виробництво повинен мати набір стратегій для різних профілів ризику, що застосовуються залежно від прийняття ризику, контролю ризику або визнання неприйнятним; на цій основі має бути встановлена стратегія контролю, наприклад, аудит, інформаційний пошук і проведення випробувань.

4. Підтвердження дотримання відповідної належної виробничої практики (GMP)

4.1 Після визначення відповідної належної виробничої практики (GMP) для допоміжної речовини, а також профілю ризику для виробника допоміж-

ної речовини слід здійснювати постійний огляд ризиків за допомогою таких механізмів, як:

- i) кількість дефектів, пов'язаних з отриманими серіями допоміжної речовини;
- ii) вид/тяжкість таких дефектів;
- iii) моніторинг якості допоміжної речовини та аналіз тенденцій;
- iv) втрата виробником допоміжної речовини сертифікатів щодо відповідної системи якості та/або GMP;
- v) спостереження тенденцій для показників якості лікарського препарату; це залежатиме від природи/типу і ролі допоміжної речовини;
- vi) виявлені організаційні, процедурні або технічні зміни/зміни процесу у виробника допоміжної речовини;
- vii) аудит/повторний аудит виробника допоміжної речовини;
- viii) опитувальні листи (анкети).

На підставі результатів огляду ризиків слід розглянути встановлену стратегію контролю і, у разі потреби, оновити її.

**Національний додаток
(довідковий)**

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ¹

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін і доповнень» і «Бібліографія», що оформлені згідно з вимогами національних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [6]; ці структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію структурних елементів і правил документа «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)» [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– документи, на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» і виносках наведено у національному додатку «Бібліографія»;

– терміни та визначення понять, що застосовуються у цій настанові, наведено у розділі «Терміни та визначення понять» за абеткою; при цьому наведено посилання на нормативні документи, що встановлюють указані терміни та визначення понять, які зазначені у національному додатку «Бібліографія»;

– у цій настанові в розділі «Позначки та скорочення» додатково наведені за абеткою скорочення та терміни/слова, що їм відповідають;

¹ Див. також розділ «Національний вступ».

– у цій настанові замість посилань на нормативні документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи МОЗ України;

– у розділі «Вступ» замість речення: «Ці рекомендації базуються на п'ятому пункті статті 47 Директиви 2001/83/ЕС» наведено примітку, що містить повідомлення: «Нормативний документ Європейської Комісії «Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02)», з яким гармонізовано цю настанову, містить рекомендації, що базуються на п'ятому абзаці статті 47 Директиви 2001/83/ЕС: «Комісія приймає настанову щодо формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, зазначену у другому абзаці пункту (f) статті 46». Крім того, замість частини речення з другого абзацу розділу «Вступ»: «Згідно другого абзацу статті 46 (f) Директиви 2001/83/ЕС ...» додатково в примітку включено переклад українською мовою тексту, що наведений в абзаці 2 пункту (f) статті 46а. В виносці замість бібліографічного опису Директиви 2001/83/ЕС указано: «Див. [11] в національному додатку «Бібліографія». Примітки у розділі «Вступ» містять повідомлення – положення, що виражають інформацію»;

– у розділі «Вступ» положення, що «з 21 березня 2016 року загальне оцінювання ризиків стосовно допоміжних речовин, використовуваних в зареєстрованих лікарських препаратах для людини, слід здійснювати за правилами, встановленими в цій настанові» винесли як повідомлення у примітку; додатково зазначили, що це положення стосується ЄС, а слова «в цій настанові» замінили на назву настанови Європейської Комісії;

– при нумерації розділів зазначали тільки цифру, а слово «розділ» («Chapter») виключили згідно з ДСТУ 1.5-2003;

– розділ 1 «Score» («Сфера застосування») названо «Пояснення щодо сфери застосування», оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 включено розділ з назвою «Сфера застосування», що не може дублювати повністю розділ 1;

стосовно визначення терміну «допоміжна речовина» виключено слова «Відповідно до статті 1(3b) Директиви 2001/83/ЕС ...», а у виносці зазначено, що це визначення наведено в п. 3b статті 1 Директиви 2001/83/ЕС [11];

– у п. 2.1 замість посилання на «EudraLex Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human Use and Veterinary Use, Part III: GMP related documents, ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)» наведено посилання на «частину 3 «Документи пов'язані з GMP» чинної Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», зокрема Настанову 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)^N», що гармонізована з Настановою ІСН Q9;

– у п. 2.2 замість посилання на «EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9» наведено посилання на «Настанову 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N»;

– у п. 2.5 замість слів «the elements of EudraLex Volume 4» («елементи тома 4 EudraLex») зазначено «елементи GMP, викладені у чинній Настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N» і відповідно дані посилання на її структурні елементи, оскільки зазначена настанова МОЗ України гармонізована з Настановою з GMP ЄС, викладеною у томі 4 EudraLex;

– у п. 2.6(xi) замість посилання на «EudraLex Volume 4, Part II» наведено посилання на частину 2 чинної настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», оскільки частина 2 зазначеної настанови МОЗ України гармонізована з частиною II Настанови з GMP ЄС, викладеної у томі 4 EudraLex;

– у п. 3.4 замість посилання на «EudraLex Volume 4, Part III, ICH Q9» наведено посилання на Настанову 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9), що входить до частини 3 Настанови 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, що гармонізована з Настановою ICH Q9.

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02) // Official Journal of the European Union. – С 95. – 21.3.2015. – Р. 10.
2. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2016
4. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 91 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005. – 14 с.
6. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 32 с.
7. ЕМЕА/СНМР/167068/2004 (ICH Topic Q8). – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development, June 2009.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 28 с.
9. ЕМА/INS/GMP/79766/2011. – Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 22 с.
11. ЕМА/INS/GMP/79818/2011. – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 18 с.

13. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // Official Journal of the European Union. – L 311. – 28.11.2001. – P. 67.

14. ДСТУ ISO 9000-2007. – Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів.

Ключові слова: допоміжна речовина, загальне оцінювання ризику, контроль ризику, лікарський препарат, належна виробнича практика (GMP), прийняття ризику, ризик, стратегія контролю, управління ризиками для якості, фармацевтична система якості.