ІНСПЕКТУВАННЯ ТА СЕРТИФІКАЦІЯ СУБ'ЄКТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ

Лектор:
к. фармац. н., доц. кафедри управління якістю
Зборовська Тетяна Володимирівна

План лекції

1. Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP.
2. Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP.
3. Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP.
4. Перелік типових порушень вимог GMP.

Література

- Закон України від 04.04.1996 «Про лікарські засоби».
- Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики».
- Постанова КМУ від 26.05.2005 № 376 «Порядку здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну».
- Директива 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Рада ЄС від 6 листопада 2001 р. Про зведенні закони Співтовариства щодо лікарських препаратів для людини зі змінами станом на 25 жовтня 2012 року.

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Процедура підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP включає такі етапи:

Заява на видачу Сертифіката або Висновку та комплекту документів до Держлікслужби України

Перевірку та опрацювання поданої Заяви та комплекту документів

Інспектування виробництва ЛЗ за місцем провадження діяльності, в тому числі лабораторій, що здійснюють контроль якості та складських зон

Прийняття рішення щодо видачі документа про відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP або мотивованого висновку про відмову у його видачі

Внесення змін до виданого документа про відповідність виробництва ЛЗ вимогам GMP

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Комплект документів:

- копія заяви про державну реєстрацію (перереєстрацію) ЛЗ,
- ліцензія,
- засвідчена в установленому порядку копія офіційного документа, виданого державним органом країни, де розташовано виробництво, про відповідність вимогам GMP виробничої дільниці,
- засвідчена в установленому порядку копія офіційного документа щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданого уповноваженим органом країни - члена PIC/S,
- копія досьє виробничої дільниці (Site Master File),
- засвідчена Заявником копія звіту, складеного за результатами останньої перевірки, проведеної уповноваженим органом країни-члена PIC/S,
- інформація щодо останньої перевірки, проведеної за процедурою прекваліфікації ВООЗ (за наявності),
- довідка про якість продукції, що виробляється,
- довідка про результати перевірок виробничої дільниці, проведених органами державного контролю,
- загальний перелік номенклатури продукції,
- копія сертифіката лікарського засобу для міжнародної торгівлі (certificate of a pharmaceutical product) або копія реєстраційного посвідчення (marketing authorization), виданого компетентним органом,
- гарантійні листи (про суттєві зміни, які стосуються виробничої дільниці, що пройшла підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP.

Якщо документи містять конфіденційну інформацію, виробник може подати їх безпосередньо до Держлікслужби.

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Для **виробників-резидентів** підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP здійснюється Держлікслужбою України за результатами планової перевірки додержання відповідних ліцензійних умов.

За відсутності критичних порушень в акті планової перевірки Держлікслужба України видає ліцензіату Сертифікат протягом **30 робочих днів з дня отримання від нього листа із загальним переліком номенклатури продукції** у паперовому вигляді та на електронному носії щодо видачі Сертифіката.

Лист подається ліцензіатом до Держлікслужби України протягом **15 робочих днів після проведення планової перевірки додержання ліцензійних умов**.

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

У разі наявності **критичних порушень**, виявлених під час останньої планової перевірки додержання ліцензійних умов, Держлікслужба України приймає рішення про відмову у видачі Сертифіката згідно з розділом V Порядку.

За наявності документальних підтверджень **про усунення критичних порушень**, виявлених під час останньої планової перевірки додержання ліцензійних умов, проводиться інспектування за місцем провадження виробництва (виробничої дільниці) відповідно до поданої ліцензіатом Заяви на видачу Сертифіката.

Заява та документи, що додаються до неї, приймаються за описом документів з відміткою про дату прийняття документів Держлікслужбою України та підписом відповідальної особи.

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Держлікслужба України здійснює **первинну експертизу** поданих документів з метою перевірки їх комплектності та відповідності форми таких документів законодавству, у тому числі вимогам Порядку.

Для проведення **лабораторного аналізу якості зразків ЛЗ**, експертиз, інспектування, виконання окремих видів робіт тощо Держлікслужбою України можуть залучатися підприємства, установи, організації, окремі вчені та фахівці.

Для **нерезидентів**, які не мають офіційних документів щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданих уповноваженим органом країни-члена PIC/S, або якщо виробництво ЛЗ здійснюється у країні, з якою Україна не має міжнародного договору про взаємне визнання результатів інспектування щодо відповідності виробництва ЛЗ вимогам GMP, **додатково до проведення експертизи документів здійснюється інспектування виробництва (виробничої дільниці).**

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Для процесу випуску готових ЛЗ із форми *«in bulk»*, виробництво всієї продукції у формі «in bulk», яка використовується в процесі випуску цих ЛЗ, повинно мати Сертифікати або Висновки, видані згідно із Порядком, **крім таких випадків**:

- якщо сертифікація серій готового ЛЗ та видача дозволу на їх випуск здійснюються виробником на території країни-члена Європейського Союзу (ЄС), яка є членом PIC/S;
- якщо сертифікація серій готового ЛЗ та видача дозволу на їх випуск здійснюються виробником, який має офіційний документ щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданий уповноваженим органом країни-члена PIC/S.

Етапи підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP

Для ЛЗ, проміжні стадії виробництва якого здійснюються на виробничих дільницях, **що не мають офіційних документів** щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданих уповноваженим органом країни-члена PIC/S, **на підставі гарантійних зобов'язань Заявника** щодо завершення в строк **не більше шести місяців** з дати подання Заяви на видачу Висновку процедури підтвердження відповідності вимогам GMP Держлікслужбою України видається Висновок.

У разі невиконання Заявником гарантійних зобов'язань Держлікслужба України **приймає рішення про анулювання виданого Висновку** або його переоформлення шляхом **вилучення такого ЛЗ** із переліку ЛЗ, який є невід'ємною частиною Висновку.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Строк проведення первинної експертизи поданих документів, що проводиться Держлікслужбою України з метою перевірки їх комплектності, відповідності форми таких документів законодавству, у тому числі вимогам цього Порядку, становить **не більше 5 робочих днів після реєстрації Заяви** на видачу Сертифіката, крім окремих випадків:

- для ЛЗ, призначених для лікування **туберкульозу, ВІЛ/СНІД, вірусних гепатитів, онкологічних та рідкісних (орфанних) захворювань**, які зареєстровані як ЛЗ компетентним органом Сполучених Штатів Америки, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади або Європейського Союзу, - **не більше ніж 2 робочих дні після реєстрації Заяви** на видачу Сертифіката (Заяви на видачу Висновку), у разі звернення Заявника (представника Заявника);
- для ЛЗ, що зареєстровані за централізованою процедурою Європейським агентством з медичних продуктів (ЕМА), та для ЛЗ, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені **до переліку ВООЗ прекваліфікованих ЛЗ**, - **не більше ніж 2 робочих дні після реєстрації Заяви** на видачу Сертифіката, у разі звернення Заявника.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Спеціалізована експертиза за умови надання офіційного документа щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданого уповноваженим органом країни-члена PIC/S, проводиться **не більше ніж 10 робочих днів після проведення первинної експертизи**, окрім випадків:

- для ЛЗ, призначених для лікування **туберкульозу, ВІЛ/СНІД, вірусних гепатитів, онкологічних та рідкісних (орфанних) захворювань**, які зареєстровані як лікарський засіб компетентним органом Сполучених Штатів Америки, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади або Європейського Союзу, - **не більше ніж 3 робочих дні після реєстрації Заяви** на видачу Сертифіката, у разі звернення Заявника;
- для ЛЗ, що зареєстровані за централізованою процедурою Європейським агентством з медичних продуктів (ЕМА), та для ЛЗ, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені до **переліку ВООЗ прекваліфікованих ЛЗ**, - **не більше ніж 3 робочих дні після реєстрації Заяви** на видачу Сертифіката, у разі звернення Заявника.

В усіх інших випадках спеціалізована експертиза проводиться не більше ніж 15 робочих днів після проведення первинної експертизи.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Під час проведення спеціалізованої експертизи враховується інформація щодо результатів проведення інспектувань з боку Держлікслужби України даної виробничої дільниці за попередні роки та наявність документальних підтверджень усунення **критичних, суттєвих та несуттєвих** порушень, встановлених Держлікслужбою України під час цих інспектувань, крім випадків, якщо ця інформація вже була предметом перевірки з боку Держлікслужби.

За необхідності під час проведення експертизи Держлікслужбою України може бути направлений відповідний запит до компетентного органу країни-члена PIC/S для з'ясування питань, що виникли під час проведення експертизи, про що повідомляється Заявник (представник Заявника) **протягом 10 робочих днів від дати направлення запиту**. Час, потрібний для отримання відповіді на запит, **не включається до строків** проведення спеціалізованої експертизи.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

У разі некомплектності документів, виявленої під час проведення первинної експертизи, та/**або невідповідностей**, виявлених під час проведення спеціалізованої експертизи, вимогам Порядку доданих до Заяви на видачу Сертифіката документів Заявнику надається про це письмове повідомлення. Час, необхідний для усунення Заявником виявлених порушень та/або для надання необхідних документів, не включається до строків проведення первинної або спеціалізованої експертизи.

Якщо Заявник **протягом 30 робочих днів після отримання повідомлення не усуває виявлені порушення** або **не надає необхідного комплекту документів** відповідно до вимог цього Порядку, Заява на видачу Сертифіката за рішенням, яке оформляється наказом Держлікслужби України, **залишається без розгляду**, про що Держлікслужба повідомляє Заявника.

У разі необхідності продовжити строк надання необхідної інформації Заявник **повинен надати відповідне обґрунтування причини** і необхідного йому додаткового строку.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

У випадку, якщо умови виробництва ЛЗ та контролю їх якості були предметом інспектування з боку Держлікслужби України за попередні роки, наступне інспектування здійснюється у разі, якщо є документальні підтвердження усунення критичних, суттєвих та несуттєвих порушень, встановлених під час попереднього інспектування.

Під час складання плану та програми інспектування враховується необхідність перевірки усунення критичних та суттєвих порушень, встановлених під час попереднього інспектування з боку Держлікслужби України за попередні роки умов виробництва ЛЗ та контролю їх якості, крім випадків, якщо ця інформація вже була предметом перевірки з боку Держлікслужби.

Копії плану та програми інспектування, які погоджуються Держлікслужбою України, надсилаються за місцезнаходженням Заявника або представника Заявника у строк **не пізніше ніж за 10 робочих днів** до дати початку інспектування, у тому числі у разі повторного інспектування за зверненням Заявника з метою перевірки усунення порушень, виявлених під час попереднього інспектування.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

У разі наявності обґрунтованих **зауважень з боку Заявника** щодо участі в інспектуванні окремих інспекторів ці зауваження повинні бути **надіслані до** Держлікслужби України **не пізніше ніж за 5 днів до проведення інспектування** з метою їх урахування.

Строк проведення інспектування за місцем провадження діяльності має становити **не більше 15 робочих днів**.

Строк складання звіту за результатами інспектування виробництва становить **не більше 10 робочих днів з дати закінчення** інспектування.

Лабораторний аналіз якості зразків ЛЗ, що були відібрані при проведенні інспектування, проводиться в строк **не більше ніж 21 робочий день з дня надходження відібраних зразків** до лабораторії з контролю якості та безпеки ЛЗ або в строк, передбачений відповідними методами контролю якості ЛЗ виробника. Час, потрібний Заявнику для забезпечення стандартними зразками, не включається до строків виконання лабораторного аналізу.

Відбір зразків ЛЗ, що плануються до промислового випуску та знаходяться на стадії державної реєстрації, не здійснюється.

Строки підтвердження відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Розгляд Держлікслужбою України на робочому засіданні **звіту**, складеного за результатами інспектування, з метою його оцінки та обґрунтованості викладених у ньому порушень здійснюється **не пізніше 10 робочих днів від дати його складання**. **У разі наявності** наданого до Держлікслужби України **письмового звернення** з обґрунтованими зауваженнями з боку Заявника та/або виробника щодо проведеного інспектування, час, необхідний для розгляду результатів інспектування, може бути продовжено до закінчення розгляду цих зауважень, що становить **не більше 15 робочих днів з дати їх надходження до Держлікслужби України**, якщо не потребується додатковий час Заявнику/виробнику для надання необхідних письмових відповідей.

Оформлення та видача Сертифіката або Висновку або письмового повідомлення щодо неможливості видачі Сертифіката або Висновку становлять **не більше 10 робочих днів після прийняття відповідного рішення** Держлікслужбою України.

Час, потрібний Заявнику **для усунення зауважень** за результатами спеціалізованої експертизи, розгляду Держлікслужбою України письмового звернення Заявника та/або виробника з обґрунтованими зауваженнями щодо проведеного інспектування, **не включається до строків оформлення та видачі** Сертифіката або Висновку.

Проект Сертифіката або Висновку з відповідним переліком ЛЗ **надсилається електронною поштою або факсом** Заявнику **з метою його погодження**.

Оформлення внесення змін до Висновку, Сертифіката або переліку ЛЗ до Висновку чи Сертифіката або їх переоформлення **здійснюються у строк не більше ніж 15 робочих днів**.

Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Інспектування здійснюється з метою оцінки відповідності умов виробництва ЛЗ чинним в Україні вимогам GMP.

За результатами проведеної спеціалізованої експертизи н**е пізніше ніж через 5 робочих днів після її проведення** Заявнику **надсилається повідомлення щодо необхідності проведення інспектування** та надання до Держлікслужби України інформації про пропоновані з боку Заявника строки проведення інспектування.

Строки проведення інспектування не можуть перевищувати шести місяців з дати відправлення такого повідомлення Заявнику, якщо немає інших строків, запропонованих Заявником із зазначенням об’єктивних причин.

Для ЛЗ, що пройшли процедуру **прекваліфікації ВООЗ** та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих ЛЗ, **інспектування здійснюється *позачергово***.

У разі ненадання Заявником відповіді щодо пропозицій до проведення інспектування протягом трьох місяців з дати відправлення такого повідомлення Заявнику Заява на видачу Сертифіката за рішенням, яке оформлюється наказом Держлікслужби України, залишається без розгляду, про що повідомляється Заявник.

Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Інспектування здійснюється у таких випадках:

- у разі звернення Заявника;
- для нерезидентів, які не мають офіційних документів щодо відповідності умов виробництва ЛЗ вимогам GMP, виданих уповноваженим органом країни-члена PIC/S;
- у разі прийняття рішень щодо вилучення з обігу в установленому порядку серій ЛЗ, які вироблялись на даній дільниці, що пов’язані з якістю лікарського засобу;
- у разі встановлення під час проведення експертизи поданих документів ознак **критичних порушень** вимог GMP, внаслідок чого виробництво може бути визнано таким, що не відповідає вимогам GMP, або ознак виробництва **фальсифікованих ЛЗ**.

Інспектування здійснюється відповідно до *плану* та *програми інспектування*, де визначено:

- мету,
- об'єкти,
- дати проведення інспектування,
- дані інспектора або групи інспекторів.

Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

При складанні плану та програми інспектування враховується інформація:

- результати проведення інспектувань з боку Держлікслужби України за попередні роки
- наявність документальних підтверджень усунення критичних, суттєвих та несуттєвих порушень.

План та програма інспектування повинні охоплювати виробничі зони, зони контролю якості, у тому числі при здійсненні контролю якості за контрактом, складські зони.

При виявленні в ході інспектування **критичних порушень**, цей факт негайно доводиться інспектором до відома керівництва виробника, що інспектується. Керівництво Держлікслужби України також повинно бути проінформоване про це невідкладно.

У разі виявлення критичних порушень у процесі інспектування для обговорення таких порушень проводиться нарада з представниками виробника в дні, коли такі порушення виявлені.

Виробник має право надати, а інспектор зобов’язаний розглянути документи та матеріали, що підтверджують усунення порушень у ході перевірки або спростовують вищевказані порушення.

За результатами інспектування інспектор **складає звіт**. Звіт складається українською мовою у двох екземплярах. Додатково для нерезидентів Звіт та його переклад англійською або російською мовами можуть бути оформлені у строк **не пізніше ніж 15 робочих днів з дня складання Звіту українською мовою**.

Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Звіт повинен містити:

- висновок щодо відповідності або невідповідності виробництва вимогам GMP, у тому числі усунення або неусунення порушень відповідності вимогам GMP тощо,
- рекомендації інспектора/інспекторів щодо видачі Сертифіката або Висновку або відмови у видачі Сертифіката або Висновку, які розглядаються під час прийняття рішення Держлікслужбою України.

Один примірник Звіту надається Заявнику.

Другий примірник та матеріали інспектування зберігаються **в Держлікслужбі** протягом строку дії Сертифіката або Висновку, але **не менше ніж 3 роки**.

До другого примірника Звіту додаються:

- план і програма інспектування;
- протоколи наради за формою згідно з додатком 12 до цього Порядку;
- аудіо- та відеоматеріали (за наявності);
- копії належним чином завірених виробником документальних підтверджень усунення під час інспектування порушень (якщо про це зазначено в Звіті) тощо.

Порядок проведення інспектування на відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам GMP

Якщо в процесі інспектування було відібрано зразки для лабораторного аналізу їх якості, до Звіту додаються:

- акт відбору зразків продукції;
- направлення на випробування;
- проект методів контролю якості лікарського засобу, що надається Заявником (представником Заявника);
- письмовий висновок атестованої відповідно до Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 14 січня 2004 року № 10, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 30 січня 2004 року за № 130/8729, лабораторії про якість серії лікарського засобу (після надання його зразків).

Перелік типових порушень вимог GMP

ПЕРСОНАЛ

Порушення, які відносяться до критичних

- **Уповноважена особа на підприємстві з виробництва лікарських засобів з критичним або високим рівнем ризику не відповідає встановленим законодавством вимогам до відповідної освіти і досвіду роботи.**

Порушення, які відносяться до суттєвих

- Уповноважена особа на підприємстві з виробництва лікарських засобів з низьким рівнем ризику або на підприємстві, яке здійснює виключно пакування/маркування лікарських засобів або виключно контроль якості лікарських засобів, не відповідає встановленим законодавством вимогам до відповідної освіти і досвіду роботи.
- Передача обов’язків Уповноваженої особи особі, яка не відповідає встановленим законодавством вимогам.
- Недостатньо кваліфікований персонал контролю якості та виробництва.
- Недостатнє навчання персоналу.

Порушення, які відносяться до несуттєвих

- Неналежні протоколи про проведення навчання.
- Неповна програма навчання в письмовому вигляді.

Перелік типових порушень вимог GMP

ПРИМІЩЕННЯ

Порушення, які відносяться до критичних

- **Відсутня система фільтрації повітря для його очистки від аерозольних часток, які можуть утворитися під час виробництва або пакування.**
- **Загальна несправність вентиляційної системи з доведеною широко поширеною перехресною контамінацією.**
- **Неналежне відокремлення виробничих зон або зон для контролю якості від інших виробничих зон, де виготовляється продукція з високим рівнем ризику.**

Порушення, які відносяться до несуттєвих

- Персонал користується дверима, які ведуть безпосередньо назовні з виробничих приміщень чи приміщень для пакування.
- Незахищені / не обладнані вловлювачами трапи в підлозі.
- Неідентифіковані матеріальні лінії для рідин та газів.
- Пошкоджені поверхні, які безпосередньо не контактують чи не знаходяться над відкритим продуктом.
- У виробничих зонах здійснюється невиробнича діяльність.
- Приміщення для відпочинку, гардеробні, санвузли та засоби для миття в неналежному стані.

Перелік типових порушень вимог GMP

ПРИМІЩЕННЯ

Порушення, які відносяться до суттєвих

- Несправність вентиляційної системи.
- Не проводиться технічне обслуговування/періодична перевірка системи нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), така як заміна повітряного фільтра, моніторинг перепадів тиску.
- Допоміжні системи забезпечення не кваліфіковані.
- Система нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC) та система підготовки та розподілу води очищеної не кваліфіковані.
- Не контролюються та не перевіряються температура і вологість у приміщеннях.
- Пошкодження стін/стель безпосередньо поруч або над виробничими зонами або обладнанням, де знаходиться відкритий продукт.
- Важкодоступні для чищення поверхні внаслідок розташування трубопроводів, затискачів, отворів, які знаходяться безпосередньо над продукцією або виробничим обладнанням.
- Покриття поверхонь, яке унеможливлює проведення ефективної очистки.
- Негерметична пориста поверхня у виробничих зонах з наявними фактами контамінації.
- Обмежений виробничий простір, що може призвести до переплутування.
- Неуповноважений персонал має доступ до зони фізичного та електронного карантину / зона фізичного карантину погано позначена та/або позначень не дотримуються.
- Відсутня відокремлена зона / недостатні засоби для попередження контамінації або перехресної контамінації під час відбору проб сировини.

Перелік типових порушень вимог GMP

ОБЛАДНАННЯ

Порушення, які відносяться до критичних

- **Обладнання, яке використовується для складних виробничих операцій при виробництві лікарських засобів критичного рівня ризику, не кваліфіковано; наявна несправність або відсутність належного контролю.**

Порушення, які відносяться до несуттєвих

- Недостатня відстань між обладнанням та стінами, що заважає проводити належне очищення.
- Основа нерухомого обладнання недостатньо ущільнена в місцях контакту.
- Використання тимчасових засобів чи пристроїв для ремонту.
- Несправне обладнання або таке, яким не користуються, не переміщено з виробничих зон або неналежним чином марковане.
- Допоміжне обладнання, що використовується для виготовлення некритичної продукції, не кваліфіковане.

Перелік типових порушень вимог GMP

ОБЛАДНАННЯ

Порушення, які відносяться до суттєвих

- Обладнання експлуатується не в межах своїх специфікацій.
- Обладнання не кваліфіковане.
- Ємності для виробництва рідких засобів та мазей не обладнані затискачами у санітарному виконанні.
- Обладнання під час зберігання не захищене від контамінації.
- Неналежне виробниче обладнання: поверхні пористі та не піддаються очищенню / матеріал поверхонь обладнання виділяє частинки речовин.
- Встановлення контамінації продукції сторонніми матеріалами, наприклад, мастилом, іржею та частинками обладнання.
- Ємності, лотки і подібне виробниче обладнання не має кришок.
- Не вживається достатньо запобіжних заходів, коли в обладнанні, такому як сушарка або автоклав, знаходиться більше ніж один продукт.
- Місце розташування обладнання не запобігає перехресній контамінації або можливому переплутуванню внаслідок робіт, що виконуються в спільній зоні.
- Не проводиться технічне обслуговування системи води очищеної, система не експлуатується так, щоб забезпечувати виробництво водою відповідної якості.
- Протікання ущільнень з потенційним впливом на якість продукту.
- Відсутні програми калібрування для автоматичного, механічного, електронного або вимірювального обладнання / не ведуться відповідні записи.
- Відсутні програми профілактичного обслуговування основного обладнання/ не ведуться відповідні записи.
- Відсутні журнали використання обладнання.

Перелік типових порушень вимог GMP

ДОКУМЕНТАЦІЯ

Порушення, які відносяться до критичних

- **Факт фальсифікації або викривлення даних в протоколі.**

Порушення, які відносяться до суттєвих

- **Відсутня або неповна основна виробнича документація.**
- **Документація від постачальників не отримується вчасно.**
- **Відсутні або неповні звіти з дистрибуції.**
- **Відсутнє або недостатнє протоколювання скарг щодо якості лікарських засобів.**

Порушення, які відносяться до несуттєвих

- Неповні плани та специфікації для виробничих споруд.
- Невідповідний строк зберігання документальних матеріалів та протоколів.
- Відсутні організаційні діаграми.
- Неповні протоколи стосовно програм санітизації.

Перелік типових порушень вимог GMP

ВИРОБНИЦТВО

Порушення, які відносяться до критичних

- **Відсутня основна виробнича рецептура в письмовому вигляді.**
- **Основна рецептура або документація на виробництво серії показує серйозні відхилення чи суттєві похибки в розрахунках.**
- **Встановлення фальсифікації або викривлення послідовності стадій виробництва та пакування у порівнянні із затвердженими.**

Порушення, які відносяться до несуттєвих

- Неповні стандартні операційні процедури щодо поводження з матеріалами та продукцією.
- Доступ до виробничих зон дозволений не тільки для персоналу, який має на це відповідні повноваження.
- Недостатній контроль вихідних матеріалів.
- Неповні письмові інструкції з пакування.
- Неналежна процедура відкликання.
- Неповний/неточний щорічний огляд якості продукції.
- Санітарна підготовка приміщень та обладнання
- Порушення, які відносяться до критичних
- Встановлення наявності поширеного накопичення залишків / сторонніх речовин, що свідчить про неналежне очищення.
- Встановлення явної інвазії.

Перелік типових порушень вимог GMP

Порушення, які відносяться до суттєвих

- Основна рецептура підготовлена/перевірена некваліфікованими працівниками.
- Відсутність або незавершеність валідаційних випробувань/звітів для критичних виробничих процесів.
- Неналежна валідація процедур переналаштування.
- Не затверджені/не задокументовані основні зміни у порівнянні з основною виробничою документацією.
- Відхилення від інструкцій під час виробництва не задокументоване та не схвалене службою якості.
- Не досліджена розбіжність у виході продукції та не здійснено співставлення кількості продукції після виробництва.
- Очищення виробничої лінії між виробництвом різних лікарських засобів не описується в СОП та не задокументоване.
- Відсутні регулярні перевірки вимірювальних пристроїв, відсутні відповідні записи.
- Відсутня належна ідентифікація виробничих приміщень та продукції у виробничому процесі.
- Неналежне маркування/зберігання відбракованих матеріалів та продуктів.
- Після отримання нерозфасовані лікарські засоби та лікарські засоби в процесі виробництва, сировина і пакувальні матеріали не зберігаються в карантині до отримання дозволу підрозділу з контролю якості до їх використання.
- Неналежним чином контролюється маркування.

Перелік типових порушень вимог GMP

- Виробничий персонал працює з нерозфасованими лікарськими засобами та лікарськими засобами в процесі виробництва, сировиною та упаковкою, попередньо не схваленими службою контролю якості.
- Неналежне/неточне маркування нерозфасованих лікарських засобів / лікарських засобів в процесі виробництва, сировини та пакувальних матеріалів.
- Розподіл вихідної сировини не проводиться відповідними особами згідно із СОП.
- Основна рецептура помилкова або призводить до похибок в процесі виробництва
- Зміни об'єму серії не складені/не дозволені кваліфікованим персоналом.
- Неточна/неповна інформація у документах виробництва/пакування серії.
- Об’єднання серій хоч і документується, але здійснено без схвалення служби контролю якості/не описано в СОП.
- Відсутні письмові інструкції з пакування.
- Відхилення під час процесу пакування не досліджуються кваліфікованим персоналом.
- Недостатній контроль кодованого та некодованого пакувального матеріалу.
- Неправильне поводження із застарілим/зайвим пакувальним матеріалом.
- Відсутня або неналежна програма самоінспекцій.
- Відсутня процедура відкликання продукції.
- Неправильні процедури карантину та утилізації.

Перелік типових порушень вимог GMP

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Порушення, які відносяться до критичних

- **На виробничій дільниці відсутня Уповноважена особа.**
- **Підрозділ з контролю якості не є відокремленим та незалежним підрозділом, який наділений правом приймати рішення, з фактами того, що рішення служби контролю якості часто ігноруються виробничим відділом або адміністрацією.**

Порушення, які відносяться до суттєвих

- Неналежні виробничі приміщення, невідповідні персонал та випробувальне обладнання.
- Відсутність права доступу до виробничих зон.
- Відсутні затверджені та доступні стандартні операційні процедури щодо відбору проб, контролю та випробування матеріалів.
- Продукція відпускається для продажу без схвалення службою контролю якості.
- Служба контролю якості допускає до продажу продукцію без належної перевірки виробничої документації та документації з пакування.
- Основна виробнича документація не відповідає матеріалам реєстраційного досьє.
- Результати випробувань поза межами специфікацій; відхилення та гранична відповідність належним чином не досліджені та не задокументовані відповідно до СОП.
- Сировина/пакувальний матеріал використовується у виробництві без попереднього дозволу підрозділу з контролю якості.
- Повторна обробка або переробка продукції проводилась без попереднього дозволу служби контролю якості.
- Відсутня або неналежна система роботи зі скаргами та рекламаціями.
- Повернені лікарські засоби знову надходять у продаж без оцінювання та/або дозволу служби контролю якості.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Дякую за увагу!

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP PRODUCT

GMP STANDARD

СЕРТИФІКАТ № 5

Термін дії до 25.04.2005

ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАРНИЦЯ"

стерильні антибіотики
для виготовлення розчинів для ін'єкцій у флаконах

ліцензія серії АА № 483832 від 21.02.2003,
за результатами інспекції, проведеної
25 березня - 02 квітня 2003 року
визнано такими, що відповідають правилам
НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ
згідно з Настановою 42-01-2001
"Лікарські засоби. Належна виробнича практика"

що відповідає правилам GMP ЄС, рекомендаціям PIC/S, враховує GMP Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо продукції, що призначена для торгівлі та дистрибуції в країнах походження, а також експорту.

Місце виробництва систематично проходить періодичне інспектування на відповідність вимогам НВП.

В.о. Голови Державного департаменту/Vice-Head of State Department О.Я. Кричевська / O. Krychevska

Ministry of Health of Ukraine
State department for quality control, safety
and manufacture of medicinal and medical use products
Chiporina, 18, Kyiv, Ukraine, 01042 tel/fax +38(044)294-80-89

CERTIFICATE № 5

Valid till 25.04.2005

This certificate confirms that quality assurance system, premises and equipment of the manufacturer

CLOSED JOINT STOCK COMPANY
FARMACEUTICAL FIRM "DARNITSA"

sterile antibiotics for injection solutions in vials

Manufacturing License AA No. 483832 of 21.02.2003,
date of recent GMP Inspection:
2003 March 25-April 02
and confirms requirements of
GOOD MANUFACTURING PRACTICE
accordance with Ukraine's document Guide 42-01-2001
"Medicinal products. Good manufacturing practice"

which corresponds with GMP of European Union, recommendations of PIC/S and which takes into consideration GMP of World Health Organization in respect of products to be sold or distributed within the county of origin or to be exported.

The facilities of above mentioned manufacturer are subject to GMP inspections at suitable intervals

Ministry of Health of Ukraine
State Administration on medicinal and medical use products
tel/fax +38(044) 494-02-07

CERTIFICATE No. 8

Valid till 14.03.2006

This certificate confirms that quality assurance system, premises and equipment of the manufacturer

JOINT STOCK COMPANY
"KIEVMEDPREPARAT"

department of solid dosage forms manufacturing site of tablets (non-antibiotics) production

Manufacturing License AA № 552341 від 23.04.2003,
of recent GMP Inspection: 2004 March 22 – March 26 and
confirms requirements of
GOOD MANUFACTURING PRACTICE
accordance with Ukraine's document Guide 42-01-2001
"Medicinal products. Good manufacturing practice"

which corresponds with GMP of European Union, recommendations of PIC/S and which takes into consideration GMP of World Health Organization in respect of products to be sold or distributed within the country of origin or to be exported.

The facilities of above mentioned manufacturer are subject to GMP inspections at suitable intervals

Голова Державної служби/Head of State Administration 24.04.2004 М.Ф. Пасічник / M. Pasichnyk

State Inspectorate for quality control of Medicines
Ministry of Health of Ukraine
120 Peremohy avenue, Kyiv 03115 Ukraine , tel/fax +38(044) 450-21-67

CERTIFICATE No. 03/2010/GMP

Valid till 16.11.2012

This certificate confirms that quality assurance system, premises and equipment of the manufacturer

Kusum Pharm LLC

coated tablets, tablets, suspensions, syrups, capsules, granules; secondary package from "in bulk": injections, infusions, tablets, capsules, granules in sachet; packaging in primary package of "in bulk": tablets, capsules

Manufacturing License AB № 501327 of 28.09.2010,

date of recent GMP Inspection: 2010 october 20 – 22 and confirms requirements of
GOOD MANUFACTURING PRACTICE
accordance with Ukraine's document Guide 42-4.0:2010
"Medicinal products. Good manufacturing practice",

which corresponds with GMP of European Union, recommendations of PIC/S and which takes into consideration GMP of World Health Organization in respect of products to be sold or distributed within the country of origin or to be exported.

The facilities of above mentioned manufacturer are subject to GMP inspections at suitable intervals.

Заступник Голови Держлікінспекції МОЗ
/Deputy of the Head of the State Inspectorate Ministry of Health О.О. Кропивний/ O.O. Kropyvny

16.11 2010 року

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP PRODUCT

GMP STANDARD