



**НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023
(ЕМЕА/419571/2021, MOD)**

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ОБОВ'ЯЗКИ ВЛАСНИКІВ РЕЄСТРАЦІЇ СТОСОВНО
НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ**

Видання офіційне

**Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2023**



**НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023
(ЕМЕА/419571/2021, MOD)**

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
ОБОВ'ЯЗКИ ВЛАСНИКІВ РЕЄСТРАЦІЇ СТОСОВНО
НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ**

Видання офіційне

**Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2023**

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, **Р. Ісаєнко**, **М. Ляпунов**, доктор фарм. наук (керівник розробки), **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук
- 2 **ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ:** наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2023-06-1 № 1003
- 3 Настанову розроблено на основі документа ЕМЕА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» («Аналітичний документ щодо належної виробничої практики та власників торгових ліцензій»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)
Переклад з англійської (en)
- 4 Ця настанова розроблена згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України
- 5 **ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ**

Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2023

ЗМІСТ

	С.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	5
Позначення та скорочення	6
1. Вступ та призначення	8
2. Пояснення щодо сфери застосування	10
3. Як у цій настанові викладені різні обов'язки власників реєстрації	11
4. Роль власників реєстрації у сприянні дотриманню вимог GMP та реєстраційного досьє	12
5. Розділи <i>Настанови з GMP</i> , що стосуються власників реєстрації	15
5.1. Аутсорсингова діяльність та технічні угоди	16
5.2. Аудити та діяльність з кваліфікації	21
5.3. Комунікація з виробничими дільницями та компетентними регуляторними органами (наприклад, стосовно інформації, що міститься в реєстраційному досьє, змін, регуляторних зобов'язань тощо)	23
5.4. Огляди якості продукції (PQRs)	29
5.5. Дефекти якості, рекламації та відкликання продукції	32
5.6. Забезпечення постачання лікарських засобів	35
5.7. Діяльність з постійного поліпшення	37
6. Обов'язки щодо фальсифікованих лікарських засобів	40
7. Висновок	44
Додаток 1Н (довідковий) Бібліографія	45
Додаток 2Н (довідковий) Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень	46

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Цей галузевий стандарт розроблено у вигляді настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики», яка прийнята методом перекладу і частково модифікована відносно нормативного документа ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» [1], де це пов'язано з законодавством України та сферою дії МОЗ України, як центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

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

Цю настанову прийнято вперше, що обумовлено введенням в дію в Європейському Союзі (ЄС) нормативного документа ЕМА/419571/2021 [1].

Настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рискою на березі сторінки, а у разі зміни або доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом. В зв'язку з цим положення, що виділено курсивом в нормативному документі ЕМА/419571/2021, в цій настанові виділяли напівжирним курсивом за винятком редакційних змін і доповнень, які напівжирним шрифтом не виділяли.

Оскільки сфера дії МОЗ України не розповсюджується на лікарські засоби для застосування в ветеринарії, ця настанова поширюється тільки на лікарські засоби для людини. Відносно нормативного документа ЕМА/419571/2021 до цієї настанови не включено положення про лікарські засоби для застосування у ветеринарії. З тексту цієї настанови виключено посилання на відповідні директиви та нормативні документи, що стосуються лише лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

– титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [2];

– порівняно з документом ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» [1] назву цієї настанови дано згідно з законодавством України: «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики». Груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [3]. Згідно із законодавством України у назві цієї на-

станови слова «... Marketing Authorisation Holders ...» («власники торгової ліцензії») замінено на слова «власники реєстрації», а термін «Reflection paper» замінено на термін «Настанова» відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [4];

– позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 [4];

– додатково введені такі структурні елементи, як «Національний вступ», «Сфера застосування», «Терміни та визначення понять», а також довідкові національні додатки: додаток 1Н «Бібліографія» і додаток 2Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [3] та ДСТУ 1.7-2015 [2]. Структурні елементи «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [3]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів відповідно до документа ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» [1]. Щоб уникнути плутанини розділ 2 «Score» («Сфера застосування») в цій настанові названо «Пояснення щодо сфери застосування». Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– на останній сторінці цієї настанови додатково наведено ключові слова згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [3];

– розділ «References» документа ЕМА/419571/2021 [1] замінено на розділ «Нормативні посилання». Бібліографічний опис нормативних документів, які увійшли до розділу «References» документа ЕМА/419571/2021 і на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; бібліографічний опис нормативних документів, наведених у розділі «Національний вступ», винесено в Додаток 1Н «Бібліографія». В розділі «Нормативні посилання» в національних поясненнях додатково наведено переклад назв міжнародних НД українською мовою [2, 3]. В розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис тих НД МОЗ України, які гармонізовані із міжнародними НД, зазначеними у тексті документа ЕМА/419571/2021 [1]. В тексті цієї настанови на них зроблено посилання поряд з посиланнями на міжнародні НД;

– згідно із законодавством України у цій настанові термін «Marketing Authorisation Holder» («власник торгової ліцензії») та відповідна аббревіатура «МАН» замінено на термін «власник реєстрації», термін «dossier» («досьє») замінено на термін «реєстраційне досьє»; термін «Qualified Person» («кваліфікована особа») та відповідна аббревіатура «QP» замінено на термін «Уповноважена особа»; замість «Member State» («держава ЄС») зазначено «Україна»; замість «the EU medicines legislation» («законодавство Європейського Союзу стосовно лікарських засобів») зазначено «законодавство України у сфері обігу лікарських засобів» тощо. Слід зазначити, що терміни, використані

в документі ЕМА/419571/2021 [1], наприклад, «власник торгової ліцензії», не було замінено в положеннях, що є твердженнями і містять інформацію стосовно ЄС;

– редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у розділі «Національний вступ» та додатку 2Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

В цій настанові наведені положення про обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики. Ця настанова входить до системи нормативних документів МОЗ України.

Цю настанову регулярно переглядатимуть відповідно до актуалізації нормативного документа ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders», з яким її гармонізовано [1].

НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**Обов'язки власників реєстрації стосовно
належної виробничої практики**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION
MEDICINAL PRODUCTS**

**Responsibilities of Registration Holders with respect to
Good Manufacturing Practice**

Чинна від 2023-__ - __

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

В цій настанові наведені положення про обов'язки власників реєстрації лікарських засобів для людини стосовно належної виробничої практики, а також про можливі шляхи їх взаємодії з виробниками, імпортерами, дистриб'юторами, регуляторними органами.

Цю настанову застосовують заявники / власники реєстрації, суб'єкти господарювання, які здійснюють реєстрацію, виробництво, імпорт та оптову торгівлю (дистрибуцію) лікарських засобів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також експерти та інспектори, які відповідно здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і інспектування їх виробництва та оптової торгівлі (дистрибуції).

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України.

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

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини

Закон України № 2469-IX від 28 липня 2022 р. «Про лікарські засоби»

Національне пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено нормативні документи (НД) МОЗ України, що були гармонізовані з відповідними документами, на які є посилання в тексті документа ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders», з яким гармонізовано цю настанову. До цього розділу додатково включено Закон України № 2469-IX від 28 липня 2022 р. «Про лікарські засоби», в якому враховані положення директив ЄС.

European Pharmacopoeia.

Національне пояснення. Європейська Фармакопея.

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика. Правила зі спеціальної належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 2B. Presentation and Content of the Dossier (Human Medicinal Products)

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 2B. Презентація та зміст досьє (Лікарські засоби для людини)

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – Other documents related to GMP. – Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Том 4. – Інші документи, що мають відношення до GMP. – Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини (2013/C 343/01).

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – Other documents related to GMP. – Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)

Національне пояснення. EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Том 4. – Інші документи, що мають відношення до GMP. – Настанова від 19 березня 2015 року щодо принципів належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини (2015/C 95/01).

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

Національне пояснення. Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про звіт законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини.

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

Національне пояснення. Директива Комісії ЄС 2003/94/ЄС від 8 жовтня 2003 року, що встановлює принципи та правила належної виробничої практики стосовно лікарських засобів для людини та досліджуваних лікарських засобів для людини

Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products

Національне пояснення. Директива 2011/62/EU Європейського парламенту та Ради ЄС від 8 червня 2011 року про внесення змін до Директиви 2001/83/ЄС про звід законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини для запобігання входженню в легальний ланцюг поставок фальсифікованих лікарських засобів

Commission Delegated Regulation (EU) No 2016/161 of 2 October 2015 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use

Національне пояснення. Делегований Регламент Комісії (ЄС) № 2016/161 від 2 жовтня 2015 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС та встановлює детальні правила стосовно характеристик безпеки, що вказуються на упаковці лікарських засобів для людини

Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use

Національне пояснення. Директива Комісії (ЄС) 2017/1572 від 15 вересня 2017 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, щодо принципів і правил належної виробничої практики лікарських засобів для людини

Guideline 3AQ4a The use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products

Національне пояснення. Настанова 3AQ4a Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

Національне пояснення. EMA/INS/GMP/79766/2011 Управління ризиками для якості (ICH Q9), 31 січня 2011

EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011

Національне пояснення. EMA/INS/GMP/79818/2011 Фармацевтична система якості (ICH Q10), 31 січня 2011

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01)

Національне пояснення. Настанова щодо детальної інформації стосовно різних категорій змін, щодо здійснення процедур, викладених у розділах II, III та IV Регламенту Комісії (ЄС) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 року про розгляд змін до умов торгової

ліцензії на лікарські засоби для людини і лікарські засоби для застосування у ветеринарії, а також щодо документації, яку необхідно надати відповідно до цих процедур (2013/C 223/01)

EMA/196292/2014 Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture «The QP declaration template»

Національне пояснення. Настанова стосовно шаблону декларації кваліфікованої особи щодо відповідності GMP виробництва діючої речовини («Шаблон декларації QP»)

Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues, Final report by the inter-associations team with representatives from EFPIA / EGA / AESGP / PPTA, ISPE, and PDA, 23/12/2014

<https://ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/prevention-drug-shortages-report-ema.pdf>

Національне пояснення. Запобігання дефіциту ліків на основі питань якості та виробництва. Остаточний звіт команди між асоціаціями за участю представників EFPIA / EGA / AESGP / PPTA, ISPE, and PDA, 23/12/2014

ISPE Drug Shortages Prevention Plan, A Holistic View from Root Cause to Prevention, October 2014

<https://www.ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/drug-shortages-prevention-plan.pdf>

Національне пояснення. План запобігання дефіциту ліків ISPE, цілісний погляд від першопричини до запобігання, жовтень 2014 року

PDA Technical Report No. 68 titled Risk-based Approach for Prevention and Management of Drug Shortages, January 2015

available at <https://store.pda.org/ProductCatalog/>

Національне пояснення. Технічний звіт PDA № 68 під назвою «Підхід на основі оцінки ризику для запобігання та управління нестачею ліків», січень 2015 року

EMA/202679/2018 Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice

Національне пояснення. EMA/202679/2018 Настанова щодо обов'язків спонсора стосовно поводження з досліджуваними лікарськими засобами для людини та їх транспортування відповідно до належної клінічної практики та належної виробничої практики

ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management, adopted 20 November 2019

Національне пояснення. Технічні та регуляторні аспекти управління життєвим циклом лікарських засобів, прийнято 20 листопада 2019 року

Safety Features for medicinal products for human use. Questions and answers

Національне пояснення. Засоби безпеки для лікарських засобів для людини. Питання та відповіді

Compliance Management Procedure – Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information – revision 18 (europa.eu)

Національне пояснення. Процедура управління відповідністю – Компіляція процедур Союзу щодо інспекцій та обміну інформацією – версія 18 (europa.eu)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

У цій настанові застосовані терміни та визначення понять, які наведені в Законі України «Про лікарські засоби» і настановах МОЗ України. Терміни англійською мовою, що відповідають зазначеним у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1].

Виробник лікарських засобів (*Manufacturer of Medicinal Products*)

Суб'єкт господарювання, який здійснює один або більше етапів виробництва лікарських засобів та має ліцензію на виробництво лікарських засобів.

Виробництво лікарських засобів (*Manufacture of Medicinal Products*)

Діяльність, пов'язана із серійним випуском лікарських засобів, яка включає один або більше етапів їх виробництва (операції щодо технологічного процесу, контролю якості, пакування та перепкування, маркування та перемаркування, сертифікації серії та видачі дозволу на випуск), а також діяльність, пов'язана із закупівлею матеріалів і продукції, зберіганням, оптовою торгівлею (дистрибуцією) лікарських засобів власного виробництва.

Заявник / власник реєстрації (*Applicant / Registration Holder*)

Зареєстрована в установленому законодавством України порядку юридична особа чи фізична особа – підприємець (суб'єкт господарювання) або зареєстрована в установленому законодавством відповідної держави – члена Європейського Союзу або Європейської асоціації вільної торгівлі, що є стороною Угоди про Європейську економічну зону, порядку особа, яка подає відповідну заяву про державну реєстрацію лікарського засобу (далі – заявник) або яка вже набула статусу власника такої реєстрації.

Національна система верифікації лікарських засобів (*National Medicines Verification System*)

Автоматизована система, що забезпечує ідентифікацію та аутентифікацію лікарських засобів шляхом перевірки лікарських засобів, що мають засоби безпеки, визначені відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», та спрямована на здійснення контролю за обігом лікарських засобів виключно з метою запобігання та протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів.

Серіалізація (*Serialisation*)

Комплекс заходів, що поєднують кодування/маркування, етикетування та відстеження. Це здійснюють за допомогою матричного коду, центральної системи баз даних і захищеного від несанкціонованого доступу пакування.

Директива 2011/62/EU вимагає, щоб кожна упаковка лікарського засобу мала унікальний серійний код (USC) у поєднанні з глобальним номером товарної позиції (GTIN), номером серії (LOT), терміном придатності (EXP) та назвою виробника. Уся інформація кодується у двомірному матричному коді, який потім друкується на упаковці у вигляді звичайного тексту з певною мінімальною якістю друку.

Унікальний ідентифікатор (*Unique Identifier*)

Засіб безпеки, що дає змогу перевірити автентичність та ідентифікувати індивідуальну упаковку лікарського засобу.

Фальсифікований лікарський засіб (*Falsified Medicinal Product*)

Будь-який лікарський засіб, умисно підроблений таким чином, що вводить в оману щодо його:

- ідентичності, включаючи пакування, маркування, назву, склад, зокрема будь-якого з його інгредієнтів, у тому числі допоміжних речовин, і сили дії цих інгредієнтів;
- походження, включаючи дані про виробника, країну виробництва, країну походження або власника реєстрації/торгової ліцензії (іншого дозвільного документа на допуск на ринок лікарського засобу);
- історії обігу, у тому числі дані та документи про використані шляхи поставок/дистрибуції.

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	– національний стандарт України
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЄС	– Європейський Союз
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
НД	– нормативний документ
СТ МОЗУ	– стандарт МОЗ України
СТ-Н МОЗУ	– галузевий стандарт МОЗ України у вигляді настанови
АТМР	– Advanced Therapy Medicinal Products (лікарські засоби передової терапії)
АСМФ	– Active Substance Master File (мастер-файл діючої речовини)
СТД	– Common Technical Document (загальний технічний документ)
САРА	– Corrective Actions and Preventive Actions (коригувальні дії та запобіжні дії)
СЕР	– Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї)
СНМР	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для людини)
СМО	– Contract Manufacturing Organisation (організація-виробник за контрактом)
ЕС	– European Commission (Європейська Комісія)
EDQM	– European Directorate for the Quality of Medicines (Європейський директорат з якості лікарських засобів)
ЕМА	– European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
ЕЕА	– European Economic Area (Європейська економічна зона)
ЕМВО	– European Medicines Verification Organisation (Європейська організація з верифікації лікарських засобів)

EMVS	– European Medicines Verification System (Європейська система з верифікації лікарських засобів)
EudraGMDP	– the name for the Union database referred to in article 111(6) of Directive 2001/83/EC (назва бази даних Європейського Союзу, зазначеної в статті 111(6) Директиви 2001/83/ЄС)
EUDRA	– European Union Drug Regulatory Authority (регуляторний уповноважений орган з лікарських засобів Європейського Союзу)
FMD	– Falsified Medicines Directive (2011/62/EU) (Директива про фальсифіковані лікарські засоби (2011/62/EU))
GDP	– Good Distribution Practice (належна практика дистрибуції)
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
GMDP	– Good Manufacturing Practice / Good Distribution Practice (належна виробнича практика / належна практика дистрибуції)
HVAC	– Heating, Ventilation and Air Conditioning (нагрівання, вентиляція та кондиціонування повітря)
ISPE	– International Society for Pharmaceutical Engineering (Міжнародна спілка фармацевтичної інженерії)
ICH	– International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини)
MIA	– Manufacturing and Importation Authorisation (ліцензія на виробництво та імпорт)
NMVS	– National Medicines Verification System (Національна система з верифікації лікарських засобів)
NMVO	– National Medicines Verification Organisation (Національна організація з верифікації лікарських засобів)
PDA	– Parenteral Drug Association (Асоціація з парентеральних лікарських засобів)
PQR	– Product Quality Review (огляд якості продукції)
PQS	– Pharmaceutical Quality System (фармацевтична система якості)
QMS	– Quality Management System (система управління якістю)
QP	– Qualified Person (Уповноважена особа)
RH	– Registration Holder (власник реєстрації)
RP	– Responsible Person (відповідальна особа)
SOP	– Standard Operating Procedure (стандартна робоча методика)
TRH	– Traditional-use Registration Holder (власник ліцензії на традиційно використовувані лікарські засоби)
UI	– Unique Identifier (унікальний ідентифікатор)

1. Вступ та призначення

Ця настанова присвячена обов'язкам, пов'язаним з належною виробничою практикою (GMP), що покладаються на компанії, які є власниками реєстрації. Хоча визнано, що багато компаній, які є власниками реєстрації, не приймають безпосередню участь у виробництві лікарських засобів, чинна *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»* (далі – «*Настанова з GMP*») містить декілька положень про власників реєстрації та їхні обов'язки стосовно GMP.

У цілому, ці обов'язки варіюють від обов'язків, пов'язаних з аутсорсинговою діяльністю і технічними угодами, до обов'язків, які вимагають від власника реєстрації виконання певних конкретних завдань (наприклад, оцінювання результатів оглядів якості продукції, узгодження з виробниками циклів опромінення тощо). Ці обов'язки викладені у різних розділах і додатках *Настанови з GMP* і є досить численними.

Ця настанова призначена забезпечити чітке розуміння того, у чому полягають ці численні обов'язки і що вони означають для власників реєстрації на практиці. На додаток до обов'язків власника реєстрації, викладених у *Настанові з GMP*, у цій *настанові* також розглядаються різні положення законодавства (викладені, наприклад, у Законі України «Про лікарські засоби» та інших *настановах*, а також у європейських директивах і регламентах) стосовно GMP і мають відношення до власника реєстрації. Деякі з обов'язків, встановлених законодавством (наприклад, у Законі України «Про лікарські засоби» та у Директиві 2001/83/ЕС) та викладених у відповідних *настановах*, сформульовані таким чином, що вони стосуються заявників на державну реєстрацію, і вони включені в цю *настанову*, оскільки ці положення також передбачають обов'язки з боку власників реєстрації у пост-реєстраційному періоді.

Слід зазначити, що, згідно з додатком 16 до *Настанови з GMP* основна відповідальність за функціональні характеристики лікарського засобу протягом терміну придатності, його безпеку, якість та ефективність полягає на власника реєстрації. (Це не змінює того факту, що, згідно з додатком 16, відповідальність за гарантування того, що кожна окрема серія виготовлена і перевірена відповідно до законодавства України, де проводиться сертифікація, відповідно до вимог реєстраційного досьє і належної виробничої практики (GMP) несе Уповноважена особа.) Важливо також зазначити, що, хоча певні види діяльності власника реєстрації можуть бути делеговані виробнику або іншій стороні, власник реєстрації зберігає за собою відповідальність, визначену в цій *настанові*. Згідно з *Настановою з GMP* також не передбачено зменшення ступеня відповідальності власника реєстрації (або делегування відповідальності) у ситуаціях, коли власник реєстрації і виробник входять до однієї групи компаній, але є різними юридичними особами. У цій ситуації обов'язки, які покладаються на власника реєстрації, не відрізняються від обов'язків власника реєстрації у ситуації, коли власник реєстрації та виробник належать до різних і не пов'язаних між собою компаній.

Загально визнано, що багато *власників реєстрації* є частиною великих і складних глобальних організацій, які керують спільними фармацевтичними системами якості. Хоча задачі, пов'язані з викладеними в цьому документі обов'язками *власника реєстрації*, можуть бути делеговані іншим групам або підрозділам у межах глобальної організації, фактична відповідальність *власника реєстрації* не може бути делегована.

Хоча відповідні види діяльності, пов'язані з обов'язками *власника реєстрації* щодо GMP, можуть бути делеговані *власником реєстрації* своєму представнику (якщо такий є) в Україні, ніяка відповідальність не може бути делегована цій особі.

Примітка. Представник *власника реєстрації*, як правило, відомий як місцевий представник, є особою, призначеною *власником реєстрації*, для представлення його інтересів в Україні або у відповідній державі ЄС (див. частину 18а статті 1 Директиви 2001/83/ЄС).

Визнано, що хоча *власники реєстрації* відіграють важливу роль у сприянні дотриманню вимог GMP та *реєстраційного досьє*, їхні обов'язки в цій сфері в деяких випадках можуть бути складними для сприйняття під час розгляду *Настанови з GMP* або відповідних законодавчих положень. Незважаючи на це, такі обов'язки існують і можуть бути визначені. Ця *настанова* призначена внести ясність у зазначене питання.

Що стосується забезпечення постачання лікарських засобів, то відповідно до законодавства України у сфері обігу лікарських засобів, а також *Настанови з GMP* на *власника реєстрації* покладені зобов'язання щодо постачання його лікарських засобів та забезпечення такого постачання. Це пов'язано з уникненням дефіциту лікарських засобів для пацієнтів. Вважається, що *власники реєстрації* також повинні дотримуватися будь-яких національних вимог, що можуть існувати в інших країнах, де зареєстровано лікарські засоби (наприклад, в межах ЕЕА) щодо забезпечення постачання продукції.

У цій *настанові* розглядаються всі положення *Настанови з GMP* (станом на травень 2020 року), які стосуються обов'язків *власника реєстрації*. Однак цю *настанову* не слід сприймати як вичерпний перелік таких положень на постійній основі. Скоріше, в цій *настанові* викладено загальні пов'язані з GMP обов'язки та види діяльності *власника реєстрації*, представлені за різною тематикою.

Ці тематики представлено нижче в розділі 5. У компаніях, що є *власниками реєстрації*, має бути система, яка б забезпечувала обізнаність персоналу з чинними вимогами GMP та їхніми подальшими версіями після перегляду.

Якщо можливо, в тексті щодо кожної тематики надано пояснення того, що різні обов'язки можуть означати на практиці для *власників реєстрації*; також надані вказівки стосовно того, що очікують від *власника реєстрації* при виконанні цих обов'язків. Слід зазначити, однак, що ця *настанова* не містить рекомендацій щодо того, «яким чином» можуть бути виконані різноманітні обов'язки.

Відповідно до *статті 44(5) Закону України «Про лікарські засоби»* органу державного контролю надано повноваження інспектувати приміщення підприємств, що є власниками ліцензії на виробництво лікарських засобів та/або імпорту лікарських засобів, а відповідно до *статті 110(5) заходи державного контролю можуть проводитися у власника реєстрації*. Це стосується ситуацій, коли є підстави підозрювати недотримання правових вимог, викладених у законодавстві, у тому числі принципів та правил GMP. Під час проведення таких інспекцій ця настанова може бути корисною для компетентних уповноважених органів, що здійснюють інспектування.

Примітка. В ЄС повноваження інспектувати приміщення підприємств, що є власниками торгових ліцензій, надано уповноваженим органам влади країн-членів ЄС відповідно до статті 111 Директиви 2001/83/ЄС.

2. Пояснення щодо сфери застосування

У цій постанові розглянуто обов'язки і діяльність власників реєстрації відповідно до *Настанови з GMP* (частини 1 і 2 та відповідні додатки) для лікарських засобів для людини. Він також охоплює обов'язки власників реєстрації і спонсорів (якщо спонсор і власник реєстрації – різні особи) щодо діяльності стосовно дефектів якості у разі досліджуваних лікарських засобів.

Сфера застосування також поширюється на певні положення законодавства, що стосуються GMP, а саме – викладені в *Законі України «Про лікарські засоби»*.

Примітка. В ЄС положення законодавства, що стосуються GMP, викладені в Директиві 2003/94/ЄС, а також у відповідних статтях Директиви 2001/83/ЄС.

У контексті цієї постанови виробники та виробничі дільниці – це будь-яка дільниця, що задіяна у виробництві та пов'язана з ним діяльністю (наприклад, аналізом за контрактом), на яку поширюються вимоги GMP. Сюди входять власники ліцензії на виробництво та імпорту, а також контрактні випробувальні лабораторії, наприклад ті, що здійснюють випробування серій для видачі дозволу на реалізацію або поточні випробування стабільності; це також стосується щорічних випробувань стабільності.

Ця настанова присвячена обов'язкам стосовно GMP, що покладаються на всі компанії, що є власниками реєстрацій, незалежно від використовуваної процедури ліцензування або реєстрації. Це означає, що він також стосується власників реєстрації на рослинні/гомеопатичні лікарські засоби та власників реєстрації на традиційно використовувані рослинні/гомеопатичні лікарські засоби.

Фальсифіковані лікарські засоби. Відповідні положення *Закону України «Про лікарські засоби»* та Директиви про фальсифіковані лікарські засоби 2011/62/EU (FMD) та пов'язані з нею делеговані регламенти (включаючи Регламент про елементи безпеки 2016/161) також входять до сфери цієї постанови. Слід звернути увагу на те, що ці вимоги стосуються лише лікарських засобів для людини.

Лікарські засоби передової терапії (ATMPs). Викладені в *цій настанові* принципи також, в цілому, застосовуються до *власників реєстрацій* на ATMPs. Однак, специфічні положення частини 4 *Настанови з GMP* (див. *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової технології»*) у *цій настанові* окремо не обговорюються, але є певні специфічні вимоги стосовно ATMPs, зазначені в частині 4 (наприклад, вимога щодо зберігання даних протягом 30 років), які відрізняються від тих, що викладені в *цій настанові*. Слід звернути увагу, що ці вимоги стосуються лише лікарських засобів для людини.

Обов'язки стосовно GDP. Хоча *ця настанова* не призначена для розгляду обов'язків стосовно GDP, що можуть поширюватись на *власників реєстрації*, важливо підкреслити, що *власники реєстрації* мають розуміти можливі шляхи взаємодії (у разі виникнення такої необхідності) з оптовими торговцями (дистриб'юторами), яких вони наймають або залучають до співпраці. Наприклад, чинна *настанова з GDP* щодо лікарських засобів для людини містить вимогу, щоб оптові постачальники лікарських засобів повідомляли *власнику реєстрації* певну інформацію, наприклад, про фальсифіковані засоби та дефекти якості (див. *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»*, пп. 6.2 та 6.4). Як наслідок, вважається, що *власники реєстрації* повинні мати системи для отримання такої інформації з ланцюга оптової торгівлі (дистрибуції) та для реагування на неї після її надходження.

Ця настанова не поширюється на інші обов'язки та види діяльності *власника реєстрації*, що можуть бути викладені в інших офіційних керівних документах та законодавчих актах, наприклад, стосовно інших сфер GxP, фармаконагляду тощо.

3. Як у *цій настанові* викладені різні обов'язки *власників реєстрації*

У розділі 5 *цієї настанови* описано кожен вимогу GMP, яка поширюється на *власника реєстрації*, з викладенням її ключового змісту або стислим описом.

- Після цього наведено точний текст з *Настанови з GMP* (або з законодавчих документів, або з інших *настанов*) з цього питання. У деяких випадках точний текст подано в лапках.
- Потім надано чітке посилання на відповідну частину *Настанови з GMP* або відповідний законодавчий документ.
- Якщо можливо, далі надано пояснення, виділене *напівжирним курсивом*, що *ця вимога* означає для *власника реєстрації* на практиці.

4. Роль власників реєстрації у сприянні дотриманню вимог GMP та реєстраційного досьє

Хоча за дотримання вимог GMP відповідає виробник, власник реєстрації має чітко визначену роль у сприянні дотриманню вимог GMP. Це відображено в численних посиланнях на обов'язки власника реєстрації, що містяться в *Настанові з GMP*. Ці обов'язки, як правило, стосуються:

- Надання інформації від власника реєстрації до компетентних уповноважених органів, на виробничі дільниці та Уповноваженим особам.
- Узагальнення інформації стосовно якості, що надходить від різних учасників ланцюга виробництва та дистрибуції.

Доказ відповідності вимогам GMP. Заявник несе відповідальність за те, що виробники, запропоновані в поданій заяві про державну реєстрацію лікарського засобу, мають дійсну ліцензію на виробництво та імпорт (МІА) у випадку їх розташування в Україні або країнах ЕЕА. Якщо виробники розташовані поза межами України або ЕЕА, необхідно мати дійсне підтвердження відповідного дозволу (еквівалент МІА), якщо є така вимога, а також дійсний сертифікат GMP або висновок щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданий органом державного контролю України, стосовно категорії продукції / виробничої діяльності, що становить інтерес. У разі дільниць, розташованих в Україні, інформація про ліцензії на виробництво та ліцензії на імпорт, а також додатки до ліцензій вноситься до Ліцензійного реєстру із провадження господарської діяльності з виробництва та/або імпорту лікарських засобів, що розміщується на офіційному веб-сайті органу державного контролю. Сертифікати про відповідність вимогам GMP або висновок щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам GMP вносяться органом державного контролю до бази даних обігу лікарських засобів. У разі дільниць, розташованих в Європейській економічній зоні (ЕЕА), ліцензії на виробництво та імпорт (МІА) та сертифікати GMP знаходяться в базі даних EudraGMDP у відкритому доступі. Слід звернути увагу на те, що для дільниць, які інспектували понад 3 роки тому до проведення перевірки, дійсність сертифікатів GMP можна перевірити у відповідному компетентному уповноваженому органі.

Скорочена версія модуля 3 реєстраційного досьє у форматі СТД. У передмові до *Настанови з GMP ЄС*, з якою гармонізовано *Настанову СТ-Н МОЗУ 4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»*, зазначено: «*Настанова передбачає, що власник ліцензії на виробництво систематично включає вимоги торгової ліцензії, що стосуються безпеки, якості та ефективності лікарських засобів, у всі заходи щодо виробництва, контролю і видачі дозволів на випуск*». Це означає, що власник реєстрації несе відповідальність за передачу до виробничих дільниць інформації, включеної до реєстраційного досьє. Для цього власники реєстрації іноді готують скорочені версії модуля 3 реєстраційного досьє у форматі СТД для використання на výro-

бничих дільницях та *Уповноваженими особами*; цей підхід вважається прийнятним за умови, що такі скорочені версії є достатньо повними і підлягають процедурам офіційного контролю змін і нагляду. Прийнято вважати, що надання та використання таких скорочених версій модуля 3 має бути врегульовано в технічній угоді між сторонами.

Маркування та інформація про лікарський засіб. Необхідно приділити увагу тому, щоб інформація, включена до модуля 1 реєстраційного доосьє у форматі STD, стосовно затвердженого маркування лікарського засобу (у тому числі, щодо листка-вкладки) та змін до нього була повідомлена виробнику в терміни, які дозволять йому забезпечити правильне маркування та інформацію про лікарський засіб для всіх вироблюваних ним серій.

Розділ 7 *Настанови з GMP і власники реєстрації*. Хоча розділ 7 в першу чергу призначений для розгляду «відповідальності виробників перед компетентними уповноваженими органами *України* щодо *реєстрації* лікарських засобів і видачі ліцензій на виробництво» (див. розділ 7, «Принцип»), викладені у ньому положення також поширюються на *власників реєстрації*, як зазначено в п. 7.3, а саме: «якщо *власник реєстрації* і виробник не є однією особою, між ними має бути укладений відповідний контракт, в якому враховані принципи, описані в цьому розділі» (див. розділ 7, п. 7.3).

Зміни до реєстраційного доосьє. Надання відповідним виробничим дільницям необхідної інформації про затвердження змін до *реєстраційного доосьє* та про дати їх запровадження вважають ще одним важливим обов'язком *власника реєстрації*. Це ключова діяльність, яка дозволяє гарантувати на цих дільницях відповідність *реєстраційному доосьє* із змінами тих серій продукції, що будуть сертифіковані *Уповноваженою особою* після певної дати. Це також полегшує підготовку оглядів якості продукції відповідно до розділу 1 *Настанови з GMP*. Ця відповідальність випливає з положення розділу 7 *Настанови з GMP*, що стосується аутсорсингової діяльності, де зазначено: «Замовник повинен забезпечити виконавця всією необхідною інформацією та відомостями, щоб останній мав змогу правильно виконувати замовлені роботи відповідно до регуляторних вимог та *реєстраційного доосьє* на відповідну продукцію.» (Див. розділ 7, п. 7.6)

Регуляторні зобов'язання. Управління регуляторними зобов'язаннями (які часто беруть на себе *власники реєстрації* перед компетентними уповноваженими органами) є ще однією сферою, що може мати значний вплив на дотримання вимог *державної реєстрації* в цілому, якщо вона не перебуває під належним контролем *власника реєстрації*. Це особливо стосується надання інформації про такі зобов'язання з боку *власника реєстрації* до виробничих дільниць; таким чином, у *цій настанові* підкреслюється важливість надійних процесів комунікації. Дійсно, управління регуляторними зобов'язаннями може набути більшого значення в найближчі роки з огляду на те, що регуляторна діяльність може запроваджувати більшу гнучкість у сфері

управління пост-реєстраційними змінами щодо лікарських засобів для людини (згідно з Настановою ІСН Q12). Така гнучкість, швидше за все, залежатиме від ефективності задіяної фармацевтичної системи якості, оскільки це допоможе забезпечити дотримання регуляторних вимог при впровадженні таких пост-реєстраційних змін. *Власники реєстрації* можуть відігравати важливу роль у цій сфері.

Системи двосторонньої комунікації. *Власники реєстрації* можуть сприяти дотриманню вимог шляхом створення надійних систем двосторонньої комунікації з національними компетентними уповноваженими органами, виробничими дільницями, Уповноваженими особами та будь-якими організаціями, що мають відношення до постмаркетингового моніторингу якості (наприклад, обробка реклаमाцій і постійний моніторинг стабільності). Це може сприяти забезпеченню того, що:

- Персонал виробничих дільниць та *Уповноважені особи* мають уявлення про те, що *включено до реєстраційного досьє*, і які регуляторні зобов'язання, якщо такі є, були узгоджені з компетентними уповноваженими органами.
- *Власники реєстрації* мають достатній рівень знань про особливості виробничих процесів, включаючи утворення домішок, та пов'язаний з ними контроль на дільницях з виробництва готового лікарського засобу та діючих речовин. Ці знання можуть дозволити *власникам реєстрації* гарантувати, що у специфікаціях на діючу речовину та/або готовий лікарський засіб відображено такі заходи контролю, якщо це необхідно. Це також стосується ситуацій, коли в наявності є мастер-файли на діючі речовини (ASMFs) і сертифікати відповідності монографіям Європейської Фармакопеї (CEPs).
- *Власники реєстрації* належним чином поінформовані про діяльність з управління змінами на виробничих дільницях, особливо стосовно змін, які можуть вплинути на зміст модулів 1, 2 і 3 *реєстраційного досьє*, а також на зміст ASMFs і CEPs. Це може сприяти залученню *власників реєстрації* до регуляторної оцінки впливу таких пропонованих змін, а також забезпечити подачу до компетентних уповноважених органів будь-яких необхідних повідомлень або заявок на внесення змін.
- Виробничі дільниці належним чином поінформовані з боку *власників реєстрації* про будь-які зміни в *реєстраційному досьє*, що можуть мати вплив на діяльність цих дільниць, наприклад, зміни в листку-вкладці, зміни в специфікаціях тощо.

Цілість даних. Це ще одна значуща для *власників реєстрації* сфера; відсутність надійної системи контролю для забезпечення цілості даних, що мають відношення до *державної реєстрації / реєстраційного досьє* та можуть бути використані або витребувані виробниками, може призвести до невідповідності вимогам GMP. Таким чином, прийнято вважати, що *власники реєстрації* повинні мати системи, що забезпечують цілість і надійність да-

них, використовуваних ними для виконання своїх обов'язків. Має бути гарантія того, що дані щодо життєвого циклу продукції, які стосуються діяльності з GMP, включаючи відповідні зміни в *реєстраційному досьє*, є надійними, повними і точними. *Власник реєстрації* повинен також забезпечити тривале безпечне зберігання та архівування даних, які стосуються *державної реєстрації / реєстраційного досьє*.

Процес управління відповідністю. *Власники реєстрації* мають бути обізнані щодо процесу «управління відповідністю» («Compliance Management»), запровадженого в ЕЕА; він запроваджується в ситуаціях, коли виробнича дільниця знаходиться на межі між мінімальним рівнем відповідності GMP та суттєвою невідповідністю вимогам GMP. *Власники реєстрації* мають усвідомлювати свою здатність сприяти дотриманню вимог GMP, і може виявитись, що у разі продукції, за яку відповідає *власник реєстрації*, його участь у вирішенні таких питань є необхідною.

Невиконання обов'язків власником реєстрації. *Обов'язки власника реєстрації* викладено в статті 33 Закону України «Про лікарські засоби». Згідно зі статтею 36 цього закону *власник реєстрації* несе відповідальність за якість, безпеку та ефективність лікарського засобу протягом строку дії *державної реєстрації* та його перебування в обігу на ринку України. Згідно зі статтею 39 орган державного контролю може призупинити, скасувати та припинити дію *державної реєстрації* лікарського засобу. Рішення про скасування дії *державної реєстрації* лікарського засобу приймається за наявності в тому числі щонайменше однієї з таких підстав:

- виявлення факту подання *власником реєстрації* завідомо недостовірної інформації в заяві про реєстрацію (перереєстрацію) чи матеріалах *реєстраційного досьє*;
- внесення *власником реєстрації* змін до матеріалів *реєстраційного досьє* без проведення їх експертизи, якщо обов'язковість такої експертизи передбачена законодавством;
- невиконання *власником реєстрації* зобов'язань, визначених в Законі України «Про лікарські засоби».

Примітка. Відповідно до статті 116 Директиви 2001/83/ЕС торгову ліцензію, щодо якої *власник* торгової ліцензії не виконує своїх зобов'язань, може бути призупинено, анульовано або змінено компетентним уповноваженим органом. У статті 116 Директиви 2001/83/ЕС зазначено, що ліцензію «призупиняють, анулюють, відкликають або змінюють, якщо відомості, що супроводжують заяву, як передбачено у статті 8 або статтях 10, 10а, 10b, 10с і 11, є недостовірними або не були змінені/доповнені відповідно до статті 23, або якщо не були здійснені заходи контролю, зазначені в статті 112».

5. Розділи *Настанови з GMP*, що стосуються *власників реєстрації*

Як зазначено у розділі «Вступ та призначення» цієї *настанови*, *Настанова з GMP* містить різні положення стосовно обов'язків *власника реєстрації*, які

викладені у різних розділах і додатках. В *цій настанові* обов'язки *власників реєстрації* згруповані за різними темами і наведені нижче. Незважаючи на певне дублювання обов'язків та діяльності за різними темами, їх доцільно розглядати саме таким чином.

Також по різних темах (де це доречно) включено ряд положень *законодавства України та як тверджень* положень законодавства ЄС про лікарські засоби, які стосуються обов'язків *власників реєстрації* щодо GMP. Це такі теми:

- Аутсорсингова діяльність та технічні угоди.
- Аудити та діяльність з кваліфікації.
- Комунікація з виробничими дільницями (наприклад, інформація, що міститься в *реєстраційному досьє*, зміни, регуляторні зобов'язання тощо).
- Огляди якості продукції.
- Дефекти якості, рекламації та відкликання продукції.
- Забезпечення постачання лікарських засобів.
- Діяльність з постійного поліпшення.

(Слід звернути увагу, що обов'язки стосовно фальсифікованих лікарських засобів обговорюються в розділі 6 *цієї настанови*).

5.1. Аутсорсингова діяльність та технічні угоди

У цьому підрозділі розглянуто різні обов'язки *власника реєстрації* стосовно аутсорсингової діяльності та технічних угод. (Слід звернути увагу, що термін «технічна угода» означає документ, в якому викладено відповідальність, а також завдання/обов'язки різних сторін, які узгоджені цими сторонами). Викладений нижче підрозділ 5.2 щодо аудиту та діяльності з кваліфікації також має відношення до цього питання, і його зміст слід взяти до уваги.

Див. також нижче підрозділ 5.3 щодо важливості наявності технічної угоди між *власником реєстрації* та виробником, якщо вони є різними юридичними особами. У цьому підрозділі також розглядаються питання комунікації в ситуаціях, коли для цілей *державної реєстрації* зареєстровано майстер-файл діючої речовини (ASMF) або сертифікат відповідності Європейської Фармакопеї (CEP).

Делегування повноважень

Як зазначено вище у *цій настанові*, ні в *Наставі з GMP*, ні в законодавстві немає положень щодо делегування відповідальності власника реєстрації іншим сторонам. Однак, можливе делегування завдань і видів діяльності, які пов'язані з обов'язками *власника реєстрації*, і це є предметом теми щодо аутсорсингової діяльності. Прийнято вважати, що будь-яке таке делегування слід описати в письмовій формі та погодити між задіяними до справи сторонами.

У загальних рисах, обов'язком *власника реєстрації* є забезпечення того, щоб фізична або юридична особа, якій делеговано будь-яке завдання або вид діяльності, мала належну компетенцію, володіла необхідною інформаці-

єю та знаннями для успішного виконання переданої на аутсорсинг діяльності (див. *Настанову з GMP*, розділ 7, пп. 7.5 і 7.6). Особливу увагу слід приділяти ситуаціям, коли завдання делегують у розрізнений спосіб – більш ніж одній стороні, оскільки здійснення нагляду за декількома сторонами може бути складним завданням щодо управління життєвим циклом лікарського засобу.

Документування аутсорсингової діяльності

Існує обов'язок щодо забезпечення письмового опису аутсорсингової діяльності. У розділі 7 міститься вимога, що «будь-яку діяльність, на яку поширюється *Настанова з GMP* і яка є аутсорсинговою, необхідно відповідним чином описувати, погоджувати і контролювати, щоб уникнути непорозумінь, які можуть стати причиною незадовільної якості продукції або діяльності» (див. *Настанову з GMP*, розділ 7, «Принцип»).

У розділі 7 *Настанови з GMP* також зазначено: «якщо власник реєстрації і виробник не є однією особою, між ними має бути укладений відповідний контракт, у якому враховані принципи, описані в цьому розділі» (див. розділ 7, п. 7.3). На практиці можуть існувати різні ситуації. Наприклад, дві сторони можуть бути різними юридичними особами в межах однієї групи компаній, або вони можуть бути непов'язаними компаніями. Незалежно від таких ситуацій, домовленості між сторонами мають бути задокументовані в технічних угодах.

Якщо власник реєстрації має справу з аутсорсинговою діяльністю, це означає, що власник реєстрації повинен погодити у письмовій формі, якою саме має бути ця діяльність, і як він буде її контролювати.

Відповідність державній реєстрації

Якщо аутсорсингова діяльність може вплинути на дотримання умов державної реєстрації, необхідно запровадити заходи контролю, які б забезпечували відповідність вимогам державної реєстрації. Це також стосується діяльності щодо внесення пост-реєстраційних змін та їх впровадження.

У *Настанові з GMP* зазначено, що «усі заходи щодо аутсорсингової діяльності, включаючи будь-які запропоновані зміни технічних або інших умов, слід здійснювати відповідно до регуляторних вимог та *матеріалів реєстраційного досьє* на відповідну продукцію, якщо необхідно» (див. розділ 7, п. 7.2).

У розділі 1 *Настанови з GMP* зазначено: «Якщо власник реєстрації не є виробником, має бути технічна угода між сторонами, у якій встановлено їх відповідні обов'язки щодо здійснення огляду якості продукції та його оцінювання» (див. розділ 1, п. 1.11). ***Це означає, що виробник може нести відповідальність за складання та оцінювання певних елементів огляду якості продукції (PQR), тоді як власник реєстрації може нести відповідальність за складання та оцінювання інших частин PQR. (Див. положення нижче, а також п. 5.4 для отримання додаткової інформації щодо PQRs.) Слід зазначити, що PQRs містять інформацію, яка стосується реєстраційного досьє, а саме, в частині змін, пост-реєстраційних зобов'язань тощо.***

Зберігання документації

У *Настанові з GMP* викладено певні вимоги щодо зберігання документації, які є важливими з точки зору *власника реєстрації*, оскільки вона супроводжує *державну реєстрацію*; зберігання документації також може бути предметом аутсорсингової діяльності.

Що стосується лікарських засобів, то прийнято вважати, що, хоча зберігання пов'язаної з GMP документації є відповідальністю виробника, *власник реєстрації* має свій інтерес у цій області, оскільки певна документація підтверджує інформацію, зазначену в *реєстраційному досьє*. У розділі 4 *Настанови з GMP* викладені корисні положення стосовно вимог до зберігання та утримання документації. В ньому зазначено, що «...період зберігання буде залежати від ділової активності, яку ця документація супроводжує. Критичну документацію, включаючи первинні дані (наприклад, щодо валідації або стабільності), які підтверджують інформацію у *реєстраційному досьє*, слід зберігати протягом терміну дії *державної реєстрації*». (Див. Розділ 4, п. 4.12).

Хоча наведене вище положення розділу 4 *Настанови з GMP* адресоване виробникові і не покладає пряму відповідальність на *власника реєстрації*, прийнято вважати, що *власник реєстрації* має бути задоволений політикою і практикою зберігання документації, запровадженими виробником, з огляду на роль певної документації для супроводу управління якістю. Прийнято вважати, що домовленості в цій сфері мають бути визначені в технічній угоді або контракті між сторонами, залежно від того, що застосовують.

У наведеному вище пункті розділу 4 *Настанови з GMP* далі зазначено: «Може бути прийнятним видаляти певну документацію (наприклад, первинні дані, що супроводжують звіти з валідації або звіти щодо стабільності), якщо дані було замінено повним комплектом нових даних. Має бути задокументовано обґрунтування таких дій. При цьому слід брати до уваги вимоги до зберігання документації серії, наприклад, у випадку даних з валідації процесу супровідні первинні дані слід зберігати щонайменше такий самий період, що й протоколи всіх серій, для яких дозвіл на реалізацію було підтверджено даними тих валідаційних досліджень».

Знову ж таки, наведений вище текст стосується і *власника реєстрації*, оскільки дані та звіти з валідації, а також звіти зі стабільності є ключовими елементами документації, необхідної для супроводження *державної реєстрації*.

Що стосується досліджуваних лікарських засобів для людини, то згідно з законодавством України відповідальність щодо документації несе заявник/спонсор. Документацію слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, при проведенні якого використовували цю серію.

Примітка. Що стосується досліджуваних лікарських засобів для людини в ЄС, то згідно з Директивою з GMP 2003/94/ЕС пряму відповідальність щодо зберігання документації покладено на власника торгової ліцензії. У зв'язку з цим в ній міститься вимога, щоб документацію на серію «... зберігали протягом щонайменше п'яти років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, в якому використовували серію. Спонсор або власник торгової ліцензії, якщо вони є різними особами, несуть

відповідальність за забезпечення зберігання документації відповідно до додатку I до Директиви 2001/83/ЕС, якщо це необхідно для подальшого отримання торгової ліцензії» (див. Директиву 2003/94/ЕС, стаття 9).

Слід звернути увагу, що ця вимога відсутня в Директиві 2017/1572, яка замінила Директиву 2003/94/ЕС у 2019 році.

Прийнято вважати, що обов'язки та заходи щодо зберігання протоколів мають бути узгоджені між виробником, заявником/власником реєстрації або спонсором. В настанові ЕМА ЕМА/202679/2018 «Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice» («Настанова щодо обов'язків спонсора стосовно поводження з досліджуваними лікарськими засобами для людини та їх транспортування відповідно до належної клінічної практики та належної виробничої практик») також міститься корисна інформація з цього приводу.

Технічні угоди стосовно оглядів якості продукції (PQRs)

У розділі 1 *Настанови з GMP* зазначено: «Якщо власник реєстрації не є виробником, має бути технічна угода між сторонами, у якій встановлено їх відповідні обов'язки щодо здійснення огляду якості продукції та його оцінювання.» (Див. розділ 1, п. 1.11). *Це означає, що виробник може нести відповідальність за складання та оцінку певних елементів PQR, тоді як власник реєстрації може нести відповідальність за складання та оцінку інших частин PQR.* (Див. розділ 5.4 нижче для отримання додаткової інформації щодо PQRs).

Технічні угоди стосовно виробництва біологічних діючих речовин та лікарських засобів для людини

Що стосується виробництва біологічних діючих речовин та лікарських засобів для людини, то на власника реєстрації покладається відповідальність за наявність технічної угоди з іншими сторонами, де описано його обов'язки щодо постачання отримуваних від людини вихідних матеріалів для виробництва біологічних лікарських засобів. У *Настанові з GMP* зазначено, що стосовно тканин і клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали для біологічних лікарських засобів, «має бути технічна угода між відповідальними сторонами (наприклад, виробниками, установою з обробки тканин, спонсорами, власником реєстрації), у якій визначено задачі кожної із сторін, у тому числі відповідальної особи та Уповноваженої особи» (див. додаток 2, п. 3б(g)).

Технічні угоди стосовно використання іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів

Стосовно використання іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів існують певні обов'язки власника реєстрації, викладені в додатку 12 до *Настанови з GMP*.

Одним з таких обов'язків є узгодження дизайну циклів опромінення з виробником, а іншим обов'язком – узгодження того, як і де зберігаються протоколи циклів опромінення. У *Настанові з GMP* зазначено: «Якщо необ-

хідна доза випромінювання отримується більш ніж за одну експозицію або один прохід через радіаційну камеру, це має бути погоджено з *власником реєстрації*; крім того, ця доза має бути отримана протягом заздалегідь визначеного відрізка часу. Необхідно повідомляти *власника реєстрації* про незаплановані перерви під час опромінення, якщо вони подовжують процес опромінення понад заздалегідь погоджений час.» (Див. додаток 12, п. 33).

У додатку 12 також зазначено: «Протоколи ведення процесу та контролю для кожної опроміненої серії мають перевірятися, підписуватися призначеною відповідальною особою та зберігатися. Метод і місце зберігання мають бути погоджені між оператором радіаційної установки та *власником реєстрації*.» (Див. додаток 12, п. 44).

У додатку 12 також міститься вимога, щоб *власник реєстрації* на лікарський засіб, при виробництві якого використовують іонізуюче випромінювання, враховував положення нормативного документа 3AQ4a «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products» («Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів») (див. додаток 12, примітка).

Деякі з вищезазначених обов'язків, що викладено у додатку 12, мають досить технічний характер, тому власник реєстрації має бути в змозі осмислити та здійснити технічну оцінку дизайну циклів опромінення.

Прямий обов'язок власника реєстрації співпрацювати з виробником стосовно дизайну циклів опромінення не може бути делегований власником реєстрації виробникові лікарського засобу. Однак, задачі стосовно зберігання документації можуть бути делеговані виробнику і, таким чином, можуть бути предметом угод щодо аутсорсингової діяльності.

Заходи стосовно контрольних і архівних зразків

У *Настанові з GMP* є додаток 19, що містить положення щодо контрольних та архівних зразків. У додатку 19 викладено певні обов'язки *власника реєстрації* у цій області, головним чином, стосовно узгодження з відповідними виробниками заходів з відбору та зберігання контрольних зразків і архівних зразків. (Слід звернути увагу, що в додатку 6 до *Настанови з GMP* передбачено виняток для виробників медичних газів щодо необхідності відбору та зберігання контрольних та архівних зразків такої продукції, якщо тільки такі зразки не є потрібними з інших причин).

У розділі 6 «Письмові угоди» додатка 19 зазначено: «Якщо *власник реєстрації* не є одночасно юридичною особою, що представляє дільницю (дільниці), відповідальну(і) за випуск серії в *Україні*, обов'язок з відбору та зберігання контрольних/архівних зразків має бути визначений у письмовій угоді між двома сторонами відповідно до розділу 7 частини 1 цієї настанови з належної виробничої практики. Це також стосується випадків, коли будь-яка діяльність з виробництва або випуску серії проводиться не на тій дільниці, що несе загальну відповідальність за серію на ринку *України*; у письмовій угоді мають бути визначені домовленості між кожною з дільниць щодо відбору та зберігання контрольних і архівних зразків.» (Див. додаток 19, п. 6.1).

У додатку 19 також розглянуто ситуації, пов'язані із припиненням діяльності виробника, і як слід поводитися з контрольними та архівними зразками. У ньому зазначено:

«Якщо виробник не має можливості виконувати необхідні угоди, це може бути делеговано іншому виробнику. *Власник реєстрації* несе відповідальність за таке делегування та за надання всієї необхідної інформації до компетентного уповноваженого органу. Крім того, *власник реєстрації* повинен консультиватися з компетентним уповноваженим органом *України*, на ринку якої знаходиться серія з терміном придатності, який не минув, щодо придатності пропонуванних заходів відносно зберігання контрольних та архівних зразків.» (Див. додаток 19, п. 10.2)

Хоча відбір і зберігання контрольних та архівних зразків часто розглядають як суто виробничу діяльність, з наведеного вище зрозуміло, що *власник реєстрації* також має обов'язки в цій області.

5.2. Аудити та діяльність з кваліфікації

У законодавстві *України* щодо лікарських засобів є положення про GMP-аудити, що має наслідки як для заявників, які подали заяви про державну реєстрацію, так і для відповідних *власників реєстрації*. Також необхідно, щоб виробники готової продукції мали відповідну кваліфікацію, щоб мати можливість підтвердити для заявника та *власника реєстрації* статус відповідності вимогам GMP виробника(ів) діючих речовин, як того вимагає законодавство.

Декларації Уповноваженої особи щодо статусу відповідності виробника діючої речовини вимогам GMP

Заява про державну реєстрацію має супроводжуватися інформацією про стан відповідності виробника діючої речовини вимогам GMP, і в цьому зв'язку має бути зроблено посилання на аудит цього виробника. Заявник повинен надати письмове підтвердження у формі декларації Уповноваженої особи, що виробник лікарського засобу перевіряв виробника діючої речовини на відповідність принципам та правилам належної виробничої практики шляхом проведення аудитів відповідно до пункту (7) статті 44 Закону України «Про лікарські засоби». Стаття 44 стосується обов'язків, які покладаються на власника ліцензії на виробництво, а пункт (7) містить вимогу для власника ліцензії на виробництво лікарського засобу «використовувати лише діючі речовини, виготовлені відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) для діючих речовин, дистрибуція яких здійснена відповідно до вимог належної практики дистрибуції (GDP) для діючих речовин». Письмове підтвердження, що надає заявник, має містити посилання на дату проведення аудиту та акт про те, що результати аудиту підтверджують відповідність виробництва принципам і правилам належної виробничої практики.

Примітка. В ЄС вимогу, що заява на отримання торгової ліцензії супроводжується зазначеним письмовим підтвердженням про аудит виробника діючої речовини стосовно вимог GMP, викладено у статті 8(3)(ha) Директиви 2001/83/ЄС. Згідно зі статтею 8(3)(ha) це письмове підтвердження «має містити посилання на дату проведення аудиту та акт про

те, що результати аудиту підтверджують відповідність виробництва принципам та правилам належної виробничої практики». Положення про те, що власник ліцензії на виробництво повинен перевіряти виробника та дистриб'юторів діючих речовин на відповідність принципам та правилам GMP і GDP шляхом проведення аудитів, викладено у пункті (f) статті 46 Директиви 2001/83/ЕС.

Зазначене вище означає, що заявник, який подає заяву про державну реєстрацію лікарського засобу, зобов'язаний підтвердити, що такий аудит був проведений до подання цієї заяви, і що він задоволений статусом відповідності виробництва діючої речовини вимогам GMP, як це визначено власником ліцензії на виробництво лікарських засобів. Вищезазначене підтвердження має бути у формі декларації *Уповноваженої особи*.

Примітка. Термін «written confirmation» («письмове підтвердження»), використовуваний у статті 8(3)(ha) Директиви 2001/83/ЕС, по суті є посиланням на «декларацію Уповноваженої особи»; це термін, що використовується у настанові Європейської Комісії 2013/С 223/01 щодо детальної інформації стосовно різних категорій змін.

Зазначені вище обов'язки щодо підтвердження компетентному органу статусу відповідності GMP виробника діючої речовини мають тривати і на пост-реєстраційному етапі життєвого циклу лікарського засобу, і відповідальність за це несе саме *власник реєстрації*. У зв'язку з цим:

- Слід проводити повторні GMP-аудити виробника діючої речовини.

Примітка. Положення про такі аудити містяться в настанові Європейської Комісії 2013/С 223/01 щодо детальної інформації стосовно різних категорій змін.

- *Власник реєстрації* повинен подавати повідомлення про внесення змін типу 1А у зв'язку зі зміною дати проведення аудиту на відповідність вимогам GMP виробника діючої речовини. Це стосується повідомлення до компетентного уповноваженого органу про нові аудити таких ділень.
- *Власник реєстрації* повинен надати письмове підтвердження від виробника готового лікарського засобу щодо перевірки відповідності виробника діючої речовини принципам та правилам належної виробничої практики (див. адміністративну зміну А.8 – *Зміна дати аудиту для підтвердження відповідності вимогам GMP виробника діючої речовини*). Слід звернути увагу, що немає необхідності подавати заяву на внесення змін, якщо інформація була передана до компетентних уповноважених органів в інший спосіб (наприклад, через декларацію *Уповноваженої особи*).

У документі щодо шаблону декларації *Уповноваженої особи* про відповідність виробництва діючих речовин вимогам GMP (EMA/196292/2014 «Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture «The QP declaration template»») також наголошується на відповідальності власника торгової ліцензії за подання до компетентного уповноваженого органу письмового підтвердження щодо відповідності виробника діючих речовин вимогам GMP. У цьому документі також зазначено, що такі підтвердження відповідності мають ґрунтуватися на результатах аудитів; у ньому зазначено, що «Аудити кожної виробничої ді-

льниці на відповідність вимогам GMP слід проводити регулярно, як правило, кожні три роки. Якщо з дати останнього аудиту минув більший час, необхідно надати обґрунтування».

- **Використання шаблону декларації Уповноваженої особи сприяє наданню власниками реєстрації необхідної інформації стосовно аудитів.**
- **Звіти про аудити мають бути легкодоступними; їх слід надавати до компетентних уповноважених органів на їх запити.**
- **Вищезазначена вимога щодо змін (або декларації Уповноваженої особи) пов'язана з тим, що статус відповідності вимогам GMP виробника діючої речовини має бути підтверджений виробником готового лікарського засобу та переданий власнику реєстрації, а також з тим, що такі підтвердження (декларації) ґрунтуються на результатах аудитів, проведених виробником готового лікарського засобу або за його дорученням,**

Примітка. Аудити проводять відповідно до вимог статті 44(7) Закону України «Про лікарські засоби», а в ЄС відповідно до статті 46(f) Директиви 2001/83/ЄС.

Вищезазначені обов'язки поширюються на заявника, який подає заяву на державну реєстрацію лікарського засобу, а згодом на власника реєстрації після завершення державної реєстрації.

5.3. Комунікація з виробничими дільницями та компетентними регуляторними органами (наприклад, стосовно інформації, що міститься в реєстраційному досьє, змін, регуляторних зобов'язань тощо)

Необхідність систем двосторонньої комунікації

Як зазначено вище в цій настанові, у передмові до Настанови з GMP ЄС йдеться про необхідність того, щоб «вимоги торгової ліцензії, що стосуються безпеки, якості та ефективності лікарських засобів» були систематично включені у всі заходи власника ліцензії на виробництво щодо виробництва, контролю і видачі дозволів на випуск». **Це означає необхідність співпраці між власником реєстрації та виробником, а також необхідність систем двосторонньої комунікації між ними, особливо щодо інформації, включеної до реєстраційного досьє.**

Згідно зі статтею 42(б) Закону України «Про лікарські засоби» виробництво лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог, що містяться в матеріалах реєстраційного досьє.

Примітка. Аналогічно, стаття 5 Директиви 2003/94/ЄС містить вимогу, що виробник має гарантувати, що «всі операції з виробництва лікарських засобів, які є предметом торгової ліцензії, здійснюються відповідно до інформації, наданої в заяві на отримання торгової ліцензії, що була прийнята компетентними уповноваженими органами».

Логічно вважати, що виробники не можуть дотримуватись вимог GMP щодо відповідності серій лікарських засобів положенням реєстраційного досьє, якщо власник реєстрації не надасть їм інформацію про те, що внесено в матеріали реєстраційного досьє.

Примітка. Аналогічний аргумент міститься в преамбулі (п. 4) Директиви

2017/1572 щодо принципів і правил належної виробничої практики лікарських засобів для застосування людиною, де зазначено: «Усі лікарські засоби для людини, що виробляють або імпортують до Союзу, включаючи лікарські засоби, призначені для експорту, слід виробляти відповідно до принципів та правил належної виробничої практики. Однак для того, щоб виробник міг дотримуватися цих принципів і правил, необхідна співпраця між виробником і власником торгової ліцензії, якщо вони є різними юридичними особами. Зобов'язання виробника та власника торгової ліцензії по відношенню один до одного мають бути визначені в технічній угоді між ними.»

Таким чином, важливо, щоб існувала співпраця та комунікація між власником реєстрації та виробником, якщо вони є різними юридичними особами, і щоб такі домовленості були описані в технічній угоді між сторонами.

Конкретні приклади необхідних повідомлень

Приклад 1 – Використання іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів

Приклад, що ілюструє необхідність такого повідомлення, можна знайти в додатку 12 до *Настанови з GMP*. Цей додаток стосується **використання іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів**.

- У ньому зазначено, що «необхідна доза, включаючи гранично допустиму, має бути зазначена в *реєстраційному досьє* на лікарський засіб» (див. п. 3 додатка 12 до *Настанови з GMP*).
- Це означає необхідність комунікації між *власником реєстрації* та виробником щодо потужності та меж дози випромінювання.
- *Власник реєстрації* несе відповідальність за те, щоб така інформація була включена до *реєстраційного досьє*, і він повинен повідомити виробника стосовно цієї інформації, щоб виробник міг забезпечити відповідність вимогам *реєстраційного досьє*.

Приклад 2 – ASMFs та CEPs

Ще однією важливою сферою, пов'язаною з комунікаційними процесами та обов'язками, є ситуації, коли для *державної реєстрації лікарського засобу* зареєстровано мастер-файл на діючу речовину (**Active Substance Master File – ASMF**), який має як закриту, так і відкриту частини, або коли зареєстровано (або подано заяву на реєстрацію) сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї (**Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia – CEP**).

Примітка. Інформація, що міститься у CEP, замінює ті розділи реєстраційного досьє, де зазвичай описують виробництво та контроль у ході виробництва діючої речовини (а також дані щодо стабільності, якщо CEP містить дату повторного випробування). Європейський директорат з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines – EDQM) має провести оцінювання інформації, що міститься у CEP.

Стосовно лікарських засобів для людини ці підходи викладені в Директиві 2001/83/ЕС наступним чином:

- «Для добре визначеної діючої речовини виробник діючої речовини або заявник може домовитися про те, щоб (і) детальний опис виробничого

процесу, (ii) контроль якості під час виробництва та (iii) дані з валідації процесу були надані в окремому документі виробником діючої речовини безпосередньо до компетентних уповноважених органів у вигляді мастер-файлу на діючу речовину. У такому випадку виробник повинен, однак, надати заявнику всі дані, що можуть бути необхідними для того, щоб останній взяв на себе відповідальність за лікарський засіб. Виробник має письмово підтвердити заявнику, що він забезпечить постійність якості від серії до серії і не змінюватиме виробничий процес або специфікації без інформування заявника. Документи та детальна інформація, що супроводжують заяву про внесення такої зміни, мають бути надані компетентним уповноваженим органам; ці документи та детальна інформація також будуть надані заявнику, якщо вони стосуватимуться відкритої частини мастер-файлу на діючу речовину» (див. Директиву 2001/83/ЕС, додаток 1).

- «Якщо діюча речовина та/або сировина, вихідний матеріал або допоміжна(і) речовина(и) є предметом монографії Європейської Фармакопеї, заявник може подати заяву на отримання сертифіката відповідності, який, у разі його видачі Європейським директором з якості лікарських засобів, має бути представлений у відповідному розділі модуля 3. Вважається, що ці сертифікати відповідності монографії Європейської фармакопеї замінюють необхідні дані у відповідних розділах модуля 3. Виробник має надати заявнику письмову гарантію, що виробничий процес не був змінений з моменту видачі сертифіката відповідності Європейським директором з якості лікарських засобів» (див. Директиву 2001/83/ЕС, Додаток I).

Важливо зазначити, що, незалежно від того, задіяли ASMF або CEP, власник реєстрації зберігає свою відповідальність за забезпечення якості діючої речовини. У зв'язку з цим слід звернути увагу на такі питання:

- *Власник реєстрації несе відповідальність за забезпечення того, щоб він разом з виробником готового лікарського засобу мав доступ до всієї необхідної інформації, що стосується поточного виробництва діючої речовини. Це обумовлює необхідність ефективних процесів комунікації між задіяними сторонами стосовно виробництва діючої речовини. Заявник/власник реєстрації повинен мати доступ до відкритої частини ASMF (або еквівалентної документації), у тому числі у разі застосування CEP. У разі виробництва діючої речовини в асептичних умовах повна інформація про стадію стерилізації має бути доступною для виробника готового лікарського засобу і має бути включена до модуля 3. Заявник/власник реєстрації має забезпечити доступ до всієї необхідної інформації.*
- *Такі комунікаційні процеси мають також стосуватися пропонуванних змін у виробничому процесі або специфікаціях, щоб надати можливість власнику реєстрації оцінити наслідки пропонуванних змін для готового лікарського засобу та подати заявку на внесення будь-*

яких необхідних змін до реєстраційного досьє відповідно до законодавства щодо класифікації змін.

- *Крім того, якщо в реєстраційне досьє включено СЕР на діючу речовину, це не звільняє власника реєстрації від обов'язку мати в наявності декларацію про GMP (підписану Уповноваженою особою), що підтверджує статус відповідності виробника діючої речовини вимогам GMP. Інформацію про декларації Уповноваженої особи у тексті цієї настанови викладено вище.*

- *Власник реєстрації повинен мати такий рівень знань щодо виробництва та контролю діючої речовини, що дозволить йому взяти на себе відповідальність за якість лікарського засобу. Він має бути не меншим, ніж у випадку, коли в реєстраційне досьє включено ASMF.*

Для того, щоб власник реєстрації (або заявник) міг виконувати викладені вище обов'язки, він має забезпечити чітке дотримання зазначених вимог, а також, за необхідності, укласти технічну угоду між власником реєстрації та виробником діючої речовини.

Приклад 3 – Документація, що відображає зміст реєстраційного досьє

Третій приклад можна знайти в розділі 4 *Настанови з GMP*, що стосується документації. У ньому зазначено, що «документи мають бути ретельно розроблені, підготовлені, переглянуті та розповсюджені. Залежно від виду вони мають відповідати певним частинам досьє специфікацій на лікарські засоби та реєстраційних досьє, а також документам для отримання ліцензії на виробництво. Відтворення робочих документів з первинних документів не має дозволяти внесення будь-яких помилок через процес копіювання» (див. *Настанову з GMP*, розділ 4, п. 4.2).

Це означає, що власник реєстрації несе відповідальність за те, що будь-які документи, що він передає на виробничі дільниці стосовно внесеної до реєстраційного досьє інформації, точно відображають відповідні частини реєстраційного досьє.

- Прикладами таких документів можуть бути специфікації при випуску та специфікації протягом терміну придатності лікарського засобу, інформація щодо зареєстрованого виробничого процесу, копії зареєстрованого макету оформлення упаковки лікарського засобу тощо.
- Особливо важливо, щоб документи, що стосуються призначеної для пацієнта або користувача зареєстрованої інформації про лікарський засіб (наприклад, етикетка та листок-вкладка), відповідали реєстраційній документації, а відомості про зміни до цих документів були своєчасно надані до виробничої дільниці.

Ефективність та частота комунікацій

Прийнято вважати, що між власником реєстрації та відповідними виробничими дільницями має бути ефективний і частий обмін інформацією. *Це стосується не тільки інформації, що включено до реєстраційного досьє, але також може стосуватися результатів щодо оглядів якості продукції*

(PQRs), інформації про регуляторні зобов'язання, пропоновані зміни, які можуть вплинути на зміст модулів 1, 2 і 3, тощо.

Документування процесів комунікації – складність та правові механізми

Те, яким чином можна задокументувати такі комунікаційні процеси та обов'язки, залежить від відносин між різними суб'єктами, а також від складності наявних угод. При визначенні того, які комунікаційні процеси необхідно запровадити, особливо важливо враховувати складність ланцюга постачання, що може бути пов'язано з кількістю та типом різних виробників у ланцюгу постачання, масштабом запровадженної аутсорсингової діяльності, географічним розташуванням різних суб'єктів ланцюга постачання тощо.

Якщо власник реєстрації та виробник є частинами однієї загальної групи компаній, може бути достатнім задокументувати у вигляді стандартних робочих методик (SOPs), яким чином мають відбуватися фактичні процеси комунікації. Це можливо за умови, що ці SOPs затверджені обома сторонами, і що на них є посилання в технічній угоді між сторонами. В інших ситуаціях, коли власник реєстрації та виробник не належать до однієї загальної групи компаній, комунікаційні процеси та обов'язки слід задокументувати в технічних угодах або контрактах, оскільки вони можуть бути складнішими і нести більший ризик невдач.

Важливим є взаємний обмін інформацією між сторонами, особливо в контексті пропонованих змін, які можуть обумовлювати необхідність подачі заяв на внесення змін або регуляторних повідомлень до компетентного уповноваженого органу з боку власника реєстрації. Це також стосується випадків щодо підозрюваних дефектів якості та потенційних проблем з відкликанням, про які може бути повідомлено одній або іншій стороні, але не обом, і про які може знадобитися повідомити компетентний уповноважений орган. Див. також п. 5.5.4 цієї настанови щодо дефектів якості досліджуваних лікарських засобів.

Питання стосовно життєвого циклу продукції:

Комунікаційні процеси та системи слід підтримувати в належному стані протягом усього життєвого циклу продукції (тобто, під час процедури ліцензування, серійного виробництва, виконання регуляторних зобов'язань, подання та впровадження пост-реєстраційних змін тощо) або, принаймні, до припинення відносин між зацікавленими сторонами. Власник реєстрації повинен забезпечити наявність систем комунікації, які дозволять йому бути вчасно поінформованим щодо всіх подій, змін і зобов'язань стосовно конкретного лікарського засобу, що має відношення до справи.

Комунікація з компетентними уповноваженими органами – зміни до реєстраційного досьє

Згідно зі статтею 33(1) Закону України «Про лікарські засоби» власник реєстрації зобов'язаний повідомляти орган державного контролю про зміни у процесі виробництва зареєстрованого лікарського засобу. Згідно зі статтею 33(2) власник реєстрації зобов'язаний подавати до органу державного контролю будь-яку нову інформацію, що приводить до зміни матеріалів реєстраційного досьє або документів, поданих для державної реєстрації лікарського засобу.

Примітка. Що стосується змін до торгової ліцензії, пов'язаних з виробництвом, то відповідно до Директиви 2001/83/ЕС, власник торгової ліцензії зобов'язаний надавати компетентному уповноваженому органу інформацію про зміни, що стосуються інформації, представленої в досьє. У Директиві 2001/83/ЕС зазначено, що «власник торгової ліцензії має негайно надавати національному компетентному уповноваженому органу будь-яку нову інформацію, що може обумовити необхідність внесення змін до даних або документів, зазначених у статті 8(3), статтях 10, 10а, 10b і 11, або статті 32(5), або додатку І» (див. Директиву 2001/83/ЕС, стаття 23(2)).

Деякі з цих статей безпосередньо стосуються інформації, пов'язаної з GMP, наприклад, стаття 8(3) Директиви 2001/83/ЕС, яка стосується, серед іншого, опису способу виробництва та методів контролю, застосовуваних виробником.

Комунікації, пов'язані з постачанням продукції

Надійні та своєчасні комунікації важливі і в інших сферах, а не лише в забезпеченні відповідності розміщеного на ринку лікарського засобу регуляторним вимогам. Наприклад, для забезпечення безперервного постачання лікарських засобів пацієнтам процеси комунікації між власниками реєстрації, виробниками та національними компетентними уповноваженими органами можуть відігравати ключову роль. Більш детальну інформацію з цього питання див. у підрозділі 5.6 цієї настанови.

Комунікації, пов'язані з науковими досягненнями

Ще однією сферою, де ефективні комунікаційні процеси можуть мати важливе значення, є підтримання реєстраційних досьє у відповідності з науковим прогресом. Згідно зі статтею 33(1) Закону України «Про лікарські засоби» власник реєстрації зобов'язаний підвищувати науково-технічний рівень виробництва, забезпечувати якість зареєстрованого лікарського засобу та вносити всі необхідні зміни до документації щодо виробництва і контролю якості лікарського засобу відповідно до загальноприйнятих наукових методів.

Примітка. У статті 23 Директиви 2001/83/ЕС зазначено, що «після видачі ліцензії її власник має враховувати науково-технічні досягнення стосовно методів виробництва і контролю, передбачених у досьє, і вносити будь-які зміни, що можуть знадобитися для того, щоб лікарський засіб виробляли і контролювали із використанням загальноприйнятих наукових методів».

Положення законодавства покладають на власника реєстрації відповідальність за наявність систем комунікації з виробничими дільницями та іншими сторонами, які дозволять йому бути обізнаним щодо питань науково-

технічного прогресу та досягнень, а також обговорювати ініціативи в цій сфері. Це забезпечить можливість внесення будь-яких необхідних змін до *реєстраційного досьє*. Це питання більш детально розглянуто у підрозділі 5.7 цієї настанови.

Інформування виробничих дільниць про зміни до модулів 1, 2 і 3 реєстраційного досьє у форматі STD

Оскільки модулі 1, 2 і 3 *реєстраційного досьє* у форматі STD з часом змінюються через затвердження змін та впровадження постійних поліпшень тощо, може бути складним питанням зберігання інформації як у *власника реєстрації*, так і у виробника про те, що саме зареєстровано в кожний конкретний момент часу.

- У зв'язку з цим копії цих модулів *реєстраційного досьє* у форматі STD, що зберігаються у *власника реєстрації* (і у виробника, якщо необхідно), слід постійно оновлювати (шляхом заміни окремих документів або розділів у модулі новими версіями) у міру внесення змін до цих документів або розділів у модулі.
- Це дозволить завжди мати актуалізовані копії модулів *реєстраційного досьє* у форматі STD як остаточну версію того, що зареєстровано.
- Це допоможе уникнути необхідності ведення численних різних документів і створення декількох архівів документів, щоб фіксувати те, що зареєстровано в кожний конкретний момент часу.
- Наявність таких актуальних версій модулів 1, 2 і 3 *реєстраційного досьє* у форматі STD може також полегшити комунікації між *власником реєстрації* та виробником стосовно того, що зареєстровано в кожний конкретний момент часу.

5.4. Огляди якості продукції (PQRs)

Огляди якості продукції – це сфера діяльності, що безпосередньо стосується *власника реєстрації*. Положення *Настанови з GMP* щодо обов'язків *власника реєстрації* в цій області носять характер вимог. Цьому присвячений розділ 1 *Настанови з GMP*, де зазначено:

«Виробник і *власник реєстрації* (якщо це не одна особа) мають оцінювати результати такого огляду та робити висновок щодо необхідності коригувальних та запобіжних дій або проведення ревалідації в рамках фармацевтичної системи якості. Мають бути наявні керівні методики щодо управління та огляду таких дій; ефективність цих методик має бути підтверджена під час самоінспекції. При науковому обґрунтуванні огляди якості можна групувати за видом продукції, наприклад, тверді лікарські форми, рідкі лікарські форми, стерильні лікарські засоби тощо.» (Див. розділ 1, п. 1.11).

Далі в *Настанові з GMP* зазначено: «Якщо *власник реєстрації* не є виробником, має бути технічна угода між сторонами, у якій встановлено їх відповідні обов'язки щодо здійснення огляду якості.» (Див. розділ 1, п. 1.11).

У наведеному вище тексті є кілька важливих моментів, на які слід звернути увагу.

- **По-перше, це чітко визначений обов'язок власника реєстрації, якщо він не є виробником лікарського засобу, оцінювати результати огляду якості продукції (PQR) та аналізувати необхідність коригувальних та запобіжних дій (CAPAs), а також заходів з ревалідації. Текст містить вимогу, щоб обидві сторони несли відповідальність за діяльність з оцінювання та аналізу.**
- **По-друге, відповідно до Настанови з GMP важливою є вимога, щоб у роботі з оцінювання PQR та прийняття рішень були задіяні обидві сторони. Це витікає з вимоги розділу 1 щодо здійснення нагляду за цією діяльністю, причому двома різними способами – через поточний аналіз з боку керівництва та шляхом проведення самоінспекцій.**
- **Нарешті, з наведеного вище посилання на технічну угоду очевидно, що кожна сторона має обов'язки щодо діяльності з PQR. У разі власника реєстрації, основним обов'язком є здійснення оцінювання та аналізу PQR, про які йшлося вище.**

З огляду на важливість, яку *Настанова з GMP* надає залученню обох сторін до такої діяльності, не є доцільним делегування власником реєстрації своїх обов'язків з оцінювання та аналізу виробникові. Це обумовлено низкою вагомих причин, заснованих на оцінці ризиків.

- По-перше, інформація, що підлягає розгляду та оцінюванню у процесі огляду якості продукції (PQR), може бути розподілена між обома сторонами – власником реєстрації та виробником, або перебувати, більшою мірою, лише в однієї сторони. Це стосується інформації про рекламації (та їх розслідування), а також повернення, пов'язані з якістю, відкликання, внесення змін до реєстраційного досьє (з урахуванням їх статусу – подані, затверджені або відхилені), а також пост-маркетингові зобов'язання.
- По-друге, обидві сторони можуть відігравати різну роль стосовно деяких питань, що підлягають аналізу в рамках PQR. Прикладом є дані щодо стабільності лікарського засобу. *Власник реєстрації* може передати діяльність зі зберігання зразків та/або випробування стабільності третій стороні, наприклад, контрактній лабораторії, що не пов'язана з виробником лікарського засобу, а результати випробування з лабораторії можуть надсилатися власнику реєстрації, а не безпосередньо виробнику. У такій ситуації *власник реєстрації* має відігравати важливу роль у забезпеченні того, щоб відповідні дані зі стабільності були включені до огляду якості продукції (PQR) і щоб ці дані були належним чином розглянуті.

Аналіз та оцінювання такої інформації у процесі PQR обома сторонами (*власником реєстрації* та виробником) важлива ще й з іншої причини – це може допомогти зменшити два ключові ризики:

а) ризик проведення неповних оглядів якості продукції (PQRs), коли пропущено важливі свідчення, тенденції та бракує висновків, а також

б) ризик розміщення на ринку серій лікарського засобу, що не відповідають вимогам *реєстраційного досьє*.

Наприклад, *власник реєстрації* може мати інформацію про необхідну дату впровадження змін до *реєстраційного досьє* стосовно листка-вкладки, поданих з метою його актуалізації з урахуванням певної нової інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка не обов'язково вже наявна у виробника.

Діяльність *власника реєстрації* з оцінювання та аналізу оглядів якості продукції (PQRs) є корисною, оскільки вона надає можливість для перевірки дотримання вимог щодо впровадження змін не тільки шляхом аналізу PQR у частині змін, але також через розгляд діяльності контролю змін. Огляд з боку виробника також надає можливість перевірити статус затверджених змін щодо графічного оформлення пакування лікарського засобу, що були зазначені *власником реєстрації* у процесі PQR.

Прийнято вважати, що для того, щоб підвищити значущість *власника реєстрації* у діяльності щодо PQRs, його роль у здійсненні PQR має відрізнятися від ролі виробника. Визнано, що PQRs – це документи, що створені, в першу чергу, виробником продукції, а не *власником реєстрації*. Більшість інформації та даних, які необхідно включати в документи для PQR та перевіряти, чітко належать до сфери GMP і, як правило, знаходяться на виробничих дільницях, а не у *власників реєстрації*. (Це стосується інформації щодо контролю змін, відхилень у процесі, забракованих серій, критичного контролю у процесі виробництва тощо).

Власники реєстрації можуть підвищити свою значущість щодо оглядів якості продукції (PQRs) таким чином:

- *Власник реєстрації може забезпечити, щоб інформація, яка є в його розпорядженні і має відношення до PQR, була дійсно включена до PQR. Це стосується, наприклад, інформації щодо реклаमाцій на продукцію, яку власник реєстрації міг отримати безпосередньо з ринку і яка, можливо, не була відразу переслана виробнику, а також інформації про відкликання продукції, зміни до реєстраційного досьє та інші зміни, а також пост-маркетингові зобов'язання. Виробник може бути частково обізнаний щодо цих питань, але не володіти повною інформацією, а власник реєстрації може забезпечити повноту даних у звіті щодо огляду якості продукції (PQR) у цій сфері.*
- *Власник реєстрації може провести перехресну перевірку інформації, включеної до огляду якості продукції (PQR) виробником, і інформації у своїх власних протоколах, щоб перевірити, чи є нестача у наявних у виробника даних, яку необхідно усунути.*
- *Власник реєстрації може переглянути розділ PQR, присвячений контролю змін, щоб переконатися у належному впровадженні змін, що можуть потенційно вплинути на відповідність регуляторним вимогам.*
- *Власник реєстрації може забезпечити, щоб протягом здійснення огляду оцінювання результатів PQR з його боку було спрямоване на*

оцінку статусу відповідності лікарського засобу реєстраційному досьє, замість того, щоб зосереджуватися на питаннях, щодо яких власник реєстрації може не мати високого рівня компетентності або досвіду, наприклад, щодо змін у аналітичних методиках, адекватності коригувальних дій стосовно обладнання, а також статусу кваліфікації відповідного обладнання та технічних засобів, наприклад, системи HVAC (нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря), систем водопостачання, постачання стиснених газів тощо.

У цілому, участь власників реєстрації у діяльності з огляду якості продукції (PQR) забезпечує значні переваги, а подальша інформація з цього приводу представлена далі в підрозділі 5.7 цієї настанови щодо діяльності з постійного поліпшення.

Досвід свідчить, якщо власники реєстрації не беруть участі в оцінюванні та аналізі даних і звітів з оглядів якості продукції (PQRs), такі PQRs несуть більший ризик невідповідності вимогам, викладеним у розділі 1 *Наставови з GMP*, і, що більш важливо, серії на ринку можуть нести більший ризик пов'язаних з ними невідповідностей реєстраційному досьє.

5.5. Дефекти якості, рекламації та відкликання продукції

Зазначеним темам присвячений розділ 8 *Наставови з GMP*. У багатьох компаніях управління рекламаціями, дефектами якості та відкликаннями здійснюють централізовано в межах організації, і розділ 8 містить положення з цього приводу. У ньому зазначено, що «слід задокументувати відповідні ролі та обов'язки залучених сторін» і що таке централізоване управління «не має призводити до затримок у розслідуванні та управлінні стосовно даної проблеми.» (Див. розділ 8, п. 8.4).

Контактна особа з боку власника реєстрації

Прийнято вважати, що власник реєстрації має задовольнятися наявними централізованими процедурами щодо дій у разі дефектів якості, здійснюваних, наприклад, у межах корпоративних груп з якості або на виробничій(их) дільниці(ях). Це включає угоди щодо контактних осіб, які можуть повідомляти про дефекти якості до компетентних уповноважених органів.

Примітка. В ЄС у разі лікарських засобів, ліцензованих за централізованою процедурою, контактні особи можуть направляти повідомлення про дефекти якості також до ЕМА.

Слід звернути увагу, що контактною особою власник реєстрації може призначити *Уповноважену особу*. **Важливо також зазначити, що заявник/власник реєстрації має призначити відповідальну особу для виконання функцій контактної особи у разі дефектів продукції та відкликань на пост-реєстраційному етапі. У зв'язку з цим заявник/власник реєстрації має надати інформацію про контактну особу у заяві про державну реєстрацію.**

Примітка. В ЄС форму заяви на отримання торгової ліцензії викладено в документах «*Notice to Applicants*» (том 2В), додатку I до Директиви 2001/83/ЄС).

Заходи щодо вирішення питань, пов'язаних з дефектами якості та відкликаннями

Відповідно до розділу 8 Настанови з GMP на власника реєстрації, виробника та інші сторони покладено зобов'язання щодо визначення та узгодження їхніх відповідних обов'язків та відповідальності стосовно лікарських засобів з дефектами якості. У контексті цієї настанови це стосується аутсорсингової діяльності з виробництва та інших видів діяльності, оскільки власник реєстрації часто безпосередньо задіяний в аутсорсинговій діяльності.

У розділі 8 Настанови з GMP також це визначено із зазначенням, що «у разі аутсорсингової діяльності в контракті має бути описано роль і відповідальність виробника, власника реєстрації та/або спонсора, а також будь-яких інших відповідних третіх сторін стосовно оцінювання, прийняття рішень, поширення інформації та здійснення заходів щодо зниження ризиків, пов'язаних з дефектною продукцією». Також наведено уточнення, що у таких контрактах «має бути також зазначено, як зв'язатися з відповідальними особами кожної сторони для управління дефектами якості та з питань відкликання.» (Див. розділ 8, «Принцип»).

Повідомлення до компетентних уповноважених органів про дефекти якості

У розділі 8 Настанови з GMP викладені зобов'язання щодо повідомлення до відповідного компетентного уповноваженого органу про дефекти якості, що пов'язано з вимогою повідомляти компетентні уповноважені органи про потенційні обмеження постачання та/або відкликання продукції внаслідок виявлення дефектів якості. Власник реєстрації часто безпосередньо зацікавлений у таких повідомленнях, і в розділі 8 Настанови з GMP він зазначений як сторона для таких повідомлень. У розділі 8 зазначено: «якщо дефект якості може призвести до відкликання продукції або незвичайного обмеження в постачаннях продукції виробник має своєчасно повідомити про дефекти якості власника реєстрації/спонсора та всі компетентні уповноважені органи, що мають відношення до справи.» (Див. розділ 8, п. 8.15).

Дефекти якості досліджуваних лікарських засобів

У розділі 8 Настанови з GMP також розглянуто ситуації у разі дефектів якості досліджуваних лікарських засобів, що також може стосуватися власників реєстрації. У тексті зазначено, що «у разі досліджуваного лікарського засобу, на який було видано реєстраційне посвідчення, виробник досліджуваного лікарського засобу разом із спонсором має інформувати власника реєстрації про будь-який дефект якості, що може бути пов'язаний із зареєстрованим лікарським засобом.» (Див. розділ 8, п. 8.24).

Примітка. Ця вимога відповідає положенню статті 13 Директиви 2003/94/ЕС щодо GMP лікарських засобів та досліджуваних лікарських засобів для застосування людиною, що містить майже ідентичне формулювання.

Потенційно фальсифіковані лікарські засоби та вимоги до звітності *Відповідно до статті 44(2) Закону України «Про лікарські засоби»*

власник ліцензії на виробництво лікарських засобів зобов'язаний невідкладно інформувати орган державного контролю і власника реєстрації у разі отримання інформації про те, що лікарські засоби, на які поширюється дія його ліцензії, фальсифіковані або про підозру щодо фальсифікації незалежно від того, реалізовувалися такі лікарські засоби через офіційних постачальників, у тому числі шляхом дистанційної торгівлі, або у незаконний спосіб.

Примітка. Відповідно до Директиви про фальсифіковані лікарські засоби 2011/62/EU (FMD), детально розглянутої в розділі 6 цієї настанови, на виробників лікарських засобів для застосування людиною покладено спеціальні зобов'язання щодо звітування про лікарські засоби, щодо яких є підозра на фальсифікацію. Це має відношення до дефектів якості, рекламацій та відкликань, оскільки фальсифіковані лікарські засоби вважають дефектними лікарськими засобами, що може обумовити необхідність дій з відкликання.

Із запровадженням зміни до Директиви 2001/83/ЕС шляхом додавання статті 46(g), Директива про фальсифіковані лікарські засоби (FMD) поклала на виробника обов'язок негайно інформувати компетентний уповноважений орган і власника торгової ліцензії про дані, які свідчать, що лікарський засіб, вироблений відповідно до ліцензії на виробництво, є фальсифікованим або є підозра щодо його фальсифікації. (Вимога діє незалежно від того, чи здійснювали дистрибуцію лікарського засобу у рамках законного ланцюга постачання, чи незаконним шляхом, включаючи незаконний продаж через інформаційні соціальні мережі).

Вищезазначені обов'язки передбачають, що власник реєстрації повинен мати систему для отримання від виробників повідомлень про дефекти якості та фальсифікацію продукції, а також мати можливість реагувати на них у належний спосіб. Це також пов'язано з вимогами законодавства України у сфері фармаконагляду, згідно з яким власник реєстрації зобов'язаний мати системи для роботи з повідомленнями про побічні реакції.

Управління відкликанням продукції

Управління відкликанням продукції є особливо важливою сферою стосовно якої власник реєстрації повинен мати надійні методики. Це обумовлено тим, що власник реєстрації, як правило, бере активну участь у прийнятті рішень про відкликання у співпраці з національними компетентними уповноваженими органами, а також у координації відкликань, коли вони необхідні. У розділі 8 *Настанови з GMP* зазначено, що «слід періодично оцінювати ефективність заходів щодо відкликань, щоб підтвердити їх надійність та придатність». Розділ 8 містить вимогу, що такі оцінки мають «охоплювати як ситуації в межах робочого часу, так і ситуації поза робочим часом»; при проведенні такого оцінювання слід розглянути необхідність «виконання імітаційних дій з відкликання». Також є вимога, що «таке оцінювання необхідно задокументувати та обґрунтувати.» (Див. розділ 8, п. 8.30).

Кожна з цих вимог застосовна до власника реєстрації, враховуючи роль власників реєстрації у прийнятті рішень щодо відкликання, координації та управління; важливо, щоб власник реєстрації мав системи для здійснення цієї діяльності.

Інші обов'язки щодо повідомлень

Власник реєстрації зобов'язаний негайно повідомляти *орган державного контролю* про будь-які запроваджені їм заходи щодо призупинення розміщення на ринку лікарського засобу, вилучення лікарського засобу з ринку, подання запити на скасування *державної реєстрації* або відмови від заяви на *перереєстрацію* із зазначенням причин для таких дій. *Власник реєстрації* має декларувати, якщо такі дії обумовлені тим, що лікарський засіб є небезпечним, або з недостатньою терапевтичною ефективністю, або що співвідношення між ризиком і користю не є сприятливим, або що його якісний і кількісний склад не відповідає заявленому. Це також стосується ситуацій, коли контроль лікарського засобу та/або його інгредієнтів, а також контроль на проміжній стадії виробничого процесу не здійснювався, або якщо не були дотримані інші вимоги чи зобов'язання, пов'язані з наданням ліцензії на виробництво.

Примітка. Стосовно положень у цій сфері в ЄС див. статтю 123 Директиви 2001/83/ЄС, а також статті 116 та 117(1) цієї директиви.

5.6. Забезпечення постачання лікарських засобів

Зобов'язання власників реєстрації щодо забезпечення безперервного постачання

Законодавство *України* про лікарські засоби, а також *Настанова з GMP* покладають на *власника реєстрації* зобов'язання, що стосуються постачання зареєстрованих лікарських засобів та забезпечення такого постачання (див. статтю 72(5) *Закону України «Про лікарські засоби»*). *Власник реєстрації* на лікарський засіб та дистриб'ютори цього лікарського засобу, фактично розміщеного на ринку в *Україні*, повинні, в межах своїх обов'язків, забезпечити належне та безперервне постачання цього лікарського засобу до аптек та осіб, уповноважених постачати лікарські засоби, таким чином, щоб задовольнити потреби пацієнтів в *Україні*. Це безпосередньо стосується уникнення дефіциту лікарських засобів для пацієнтів.

Примітка. Див. статтю 81 Директиви 2001/83/ЄС.

Власники реєстрації мають також відповідати будь-яким національним вимогам, які існують в *Україні* щодо забезпечення постачання продукції.

Повідомлення про обмеження та проблеми з постачанням

Крім того, відповідно до розділу 5 *Настанови з GMP*, *власник реєстрації* зобов'язаний сповіщати відповідні компетентні уповноважені органи про обмеження в постачанні. У цьому питанні *власник реєстрації* може покладатися на виробника, щоб той повідомляв йому про потенційні проблеми з постачанням. У розділі 5 *Настанови з GMP* зазначено, що «виробник має сповістити *власника реєстрації* про будь-яке скорочення виробничої діяльності, що може призвести до незвичного обмеження в постачанні. Це має бути зроблено своєчасно, щоб сприяти повідомленню про обмеження в постачанні компетентних уповноважених органів з боку *власника реєстрації* відповідно до його правових обов'язків згідно з законодавством *України*.» (Див. розділ 5, п. 5.71).

Корисно розглянути заходи, що може вжити власник реєстрації для мінімізації впливу на пацієнтів внаслідок потенційних проблем з постачанням потрібних їм лікарських засобів.

- **Прийнято вважати, що на початковому етапі власник реєстрації має забезпечити, щоб механізми комунікації між ним та виробником з питань потенційних поставок були узгоджені та чітко задокументовані в технічній угоді між сторонами.**
- **Якщо обидві компанії є частиною однієї загальної організації, конкретні деталі того, як комунікаційні процеси мають відбуватися на практиці, можуть бути задокументовані в стандартних робочих методиках (SOPs), за умови, що ці SOPs затверджені обома сторонами і на них є посилання в технічній угоді між сторонами.**

Окрім інформації, отримуваної з внутрішнього ланцюга постачання, власник реєстрації також має враховувати попередження про проблеми з постачанням, що надходять від оптових постачальників, аптек та лікарень.

- **Це може допомогти власнику реєстрації виконувати свої зобов'язання щодо інформування відповідних компетентних уповноважених органів.**

Примітка. Власник реєстрації може делегувати задачі, обумовлені зобов'язанням щодо повідомлення про проблеми з постачанням, представнику в Україні.

Законодавство регулює питання щодо повідомлення компетентних уповноважених органів про постачання. Відповідно до статті 33(4) Закону України «Про лікарські засоби» у разі тимчасового або повного припинення розміщення лікарського засобу на ринку України власник реєстрації зобов'язаний не пізніше ніж за два місяці до такого припинення повідомити про це орган державного контролю із зазначенням причин таких дій.

Примітка. Аналогічні положення щодо повідомлення компетентних уповноважених органів про постачання містяться в статті 23а і статті 123(2) Директиви 2001/83/ЕС.

Можливі причини перебоїв у постачанні – складність, аутсорсингова діяльність та інші фактори

Існує цілий ряд факторів, що можуть призвести до перебоїв у ланцюгах постачання та дефіциту лікарських засобів для пацієнтів. Одним з таких факторів є глобалізація виробництва та дистрибуції; вона сприяла виникненню нинішньої ситуації, коли багато лікарських засобів постачають із залученням складних ланцюгів постачання, і рівень цієї складності призводить до збільшення ризиків виникнення проблем у таких ланцюгах постачання. Ці проблеми може бути важко вирішити вчасно, оскільки до цього додається додаткова складність, привнесена масштабним аутсорсингом виробничих операцій. У сукупності це може призвести до тривалих термінів виконання замовлень на виробництві, коли виникають кризові ситуації з постачанням лікарських засобів.

Існує багато факторів, що можуть призвести до проблем з поста-

чанням лікарських засобів, і вони можуть бути досить різноманітними, починаючи від, наприклад, недостатньої надійності ланцюга постачання діючої речовини до поганого управління передачею інформації щодо реєстраційного досвіду між компаніями, що призводить до того, що після такої передачі не може бути наданий вчасно правильний дизайн графічного оформлення для лікарського засобу. Переміщення виробничих процесів між двома дільницями також може бути фактором, якщо його не планують і ним не управляють належним чином, особливо там, де існує жорстка логістика, пов'язана з виробничою діяльністю і функціонуванням ланцюга постачання.

Запобігання дефіциту лікарських засобів

Таким чином, власникам реєстрації важливо мати проактивний підхід до управління ланцюгами постачання, щоб спробувати запобігти дефіциту лікарських засобів та виконати зобов'язання стосовно постачання лікарських засобів (див. статтю 81 Директиви 2001/83/ЕС). У зв'язку з цим рекомендується, щоб власники реєстрації здійснювали відповідно до принципів управління ризиками для якості проактивне та детальне оцінювання ризиків своїх виробничих, регуляторних процесів та функціонування ланцюга постачання, а також працювали над усуненням будь-яких виявлених недоліків у цих сферах. Опубліковано низку корисних галузевих настанов щодо запобігання дефіциту лікарських засобів (та реагування на нього) (наприклад, документи ISPE та PDA); ці документи містять корисні рекомендації для власників реєстрації у цій сфері. Слід звернути увагу, що окрім проактивного запобігання дефіциту власникам реєстрації рекомендується також мати протокол управління ризиками на випадок перебоїв у постачанні, щоб пом'якшити їх наслідки.

Слід зазначити, що Настанова ІСН з управління ризиками для якості (ІСН Q9) та гармонізована з нею Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» стосується ризиків, пов'язаних з доступністю продукції, і в цьому контексті пов'язує такі ризики з потенційним заподіянням шкоди пацієнтам. Це важливий момент, який слід враховувати, працюючи над запобіганням та зменшенням ризиків нестачі лікарських засобів.

5.7. Діяльність з постійного поліпшення

Вимоги щодо необхідності постійного поліпшення діяльності були введені в Настанову з GMP при актуалізації розділу 1 з метою приведення його у відповідність до концепцій і термінології, прийнятих у тристоронній Настанові ІСН Q10 щодо фармацевтичної системи якості та Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10)».

У розділі 1 зазначено, що фармацевтична система якості, призначена для виробництва лікарських засобів, має гарантувати, що «здійснюється сприяння постійному поліпшенню за допомогою впровадження удосконалення якості,

що відповідають поточному рівню знань про процес і продукцію» (див. розділ 1, п. 1.4(xii)). Це стосується власника реєстрації у кількох аспектах, включаючи діяльність з огляду якості продукції (PQR), коли участь власників реєстрації у оглядах якості продукції (PQRs) забезпечує значні переваги.

Наприклад, відповідальність, яку несе власник реєстрації за оцінювання результатів PQRs, надає йому можливість отримати знання про процеси та продукцію, яких він, можливо, не мав до цього. Це може допомогти власнику реєстрації разом з партнерами на виробничих дільницях визначити потребу в конкретних заходах з постійного поліпшення, які необхідно ініціювати.

Дані огляду якості продукції (PQR) також можуть допомогти власнику реєстрації визначити потребу в удосконаленні власних регуляторних процесів, які здійснюють спільно з виробничими дільницями. Прикладами можуть бути, зокрема, управління змінами до реєстраційних досьє на лікарські засоби (що стосуються модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD), допомога з боку власника реєстрації виробничим дільницям щодо діяльності з контролю змін на дільниці (шляхом надання регуляторних оцінок впливу конкретних пропозицій щодо контролю змін) тощо.

Наукові досягнення

Концепція постійного поліпшення виробництва лікарських засобів пов'язана з науковим прогресом. Відповідно до статті 33(1) Закону України «Про лікарські засоби» власник реєстрації зобов'язаний підвищувати науково-технічний рівень виробництва, забезпечувати якість зареєстрованого лікарського засобу та вносити всі необхідні зміни до документації щодо виробництва і контролю якості лікарського засобу відповідно до загальноприйнятих наукових методів.

Примітка. Вимогу до власників торгових ліцензій підтримувати торгові ліцензії у відповідності з рівнем наукового прогресу містить стаття 23 Директиви 2001/83/ЕС. У статті 23 зазначено, що після видачі торгової ліцензії «власник ліцензії зобов'язаний стосовно методів виробництва і контролю», передбачених у заяві на отримання торгової ліцензії, враховувати «досягнення науково-технічного прогресу і вносити будь-які зміни, які можуть знадобитися для того, щоб лікарський засіб виробляли і перевіряли за допомогою загальноприйнятих наукових методів».

- *Вищезазначені вимоги покладають на власника реєстрації відповідальність за роботу з виробничими дільницями з метою включення загальноприйнятих наукових методів до зареєстрованих методів виробництва та зареєстрованих методів контролю.*
- *Власник реєстрації також несе відповідальність за подання будь-яких заяв на внесення змін, що можуть знадобитися у зв'язку з вищезазначеними вимогами, для підтримування реєстраційного досьє на сучасному рівні.*
- *Це означає, що стосовно виробничого процесу має бути актуалізований опис процесу, включений до модуля 3 в форматі CTD, якщо необхідно, щоб надати достатню кількість інформації відповідно*

до чинних нормативних документів/настанов. У деяких випадках слід також розглянути можливість актуалізації самого виробничого процесу.

Прийнято також вважати, що внутрішні виробничі документи компанії, де описано виробничий процес, слід постійно актуалізувати з урахуванням досягнень науково-технічного прогресу; ці документи мають містити достатньо детальну інформацію, щоб гарантувати, що при перенесенні до виробничої дільниці не будуть втрачені ключові виробничі параметри (див. статтю 23 Директиви 2001/83/ЕС).

Що стосується актуалізації методів контролю, то власник реєстрації має гарантувати, що специфікації для матеріалів та продукції, включені до реєстраційного досьє, містять випробування відповідно до чинного видання фармакопеї та настанов з якості, а аналітичні методики мають бути придатні для виявлення/кількісного визначення відповідних домішок на рівні порогових значень, встановлених ІСН і Державною Фармакопеєю України (ДФУ).

Якщо монографію Європейської Фармакопеї або ДФУ для контролю діючої речовини переглядають відповідно до наукових досягнень, може бути корисним, щоб власник реєстрації співпрацював з виробничими дільницями і розглянув потребу у завчасному випробуванні відповідної речовини згідно з проектом нової версії монографії, а також, у разі необхідності, надав коментарі щодо проекту монографії до EDQM або Українського наукового фармакопейного центру якості лікарських засобів. Така діяльність за спільною участю власника реєстрації та виробника може бути описана в технічній угоді.

Інші посилання на постійне поліпшення

У *Настанові з GMP* є й інші положення щодо постійного поліпшення, які стосуються власника реєстрації. Наприклад, у розділі 7, присвяченому аутсорсинговій діяльності, зазначено, що «замовник повинен контролювати та перевіряти дії виконавця, а також впровадження ним будь-якого необхідного поліпшення» (див. розділ 7, п. 7.7). *Це покладає на власника реєстрації відповідальність за здійснення такої перевірки та моніторингу у випадках, коли він є замовником аутсорсингової операції, пов'язаної з виробництвом лікарських засобів. Прийнято вважати, що частково цей обов'язок може бути виконаний за допомогою оцінювання та аналізу результатів оглядів якості продукції (PQRs) з боку власників реєстрації, оскільки дані PQR можуть свідчити про ефективність роботи виробника стосовно виробництва лікарського засобу.*

Актуалізація виробничих процесів відповідно до змін у *Настанові з GMP*

Нарешті, важливо зазначити, що власник реєстрації несе певну відповідальність за забезпечення того, щоб на рівні виробничих дільниць були впроваджені актуалізовані версії *Настанови з GMP*. Це обумовлено статтею 42(б) Закону України «Про лікарські засоби», що містить таку вимогу:

«Виробництво лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог ліцензійних умов провадження відповідного виду господарської діяльності, належної виробничої практики, матеріалів реєстраційного досьє ...».

Примітка. В ЄС це обумовлено зазначеною в додатку I до Директиви 2001/83/ЄС вимогою, що «виробничий процес має відповідати вимогам Директиви 91/356/ЄЕС [заміненій в 2003 році Директивою 2003/94/ЄС], що встановлює принципи та правила GMP для лікарських засобів для людини, а також принципам та правилам GMP, опублікованим Комісією в томі 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union».

Зазначене вище стосується виробничого процесу, як він описаний у реєстраційному досьє, і оскільки саме власник реєстрації є особою, що прагне зареєструвати виробничий процес у реєстраційному досьє, вищезазначена вимога статті 42(б) Закону України «Про лікарські засоби» покладає на власника реєстрації обов'язок забезпечити відповідність зареєстрованого виробничого процесу чинній Настанові з GMP. Це важливо в контексті постійного поліпшення, оскільки саму Настанову з GMP періодично вдосконалюють.

6. Обов'язки щодо фальсифікованих лікарських засобів

У разі лікарських засобів для людини, якщо стосується справи, власник реєстрації має низку обов'язків, обумовлених законодавством України.

Примітка. В ЄС обов'язки власника торгової ліцензії визначено Директивою про фальсифіковані лікарські засоби 2011/62/EU (FMD) та пов'язаними з нею делегованими регламентами (включаючи Регламент щодо особливостей безпеки 2016/161).

Одним з таких обов'язків, як зазначено в підрозділі 5.2 «Аудити та діяльність з кваліфікації» цієї настанови, є необхідність підтвердження статусу відповідності GMP виробника діючої речовини шляхом проведення GMP-аудитів. Цей обов'язок, зазначений в статті 44(1) Закону України «Про лікарські засоби» і в статті 8(ha) Директиви 2001/83/ЄС, підставою для якої є Директива 2011/62/EU (FMD).

Заходи безпеки

Інші обов'язки, пов'язані з фальсифікованими лікарськими засобами, стосуються елементів безпеки на пакуванні лікарського засобу:

- Відповідно до статті 57 Закону України «Про лікарські засоби» з метою запобігання та протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів на упаковку лікарського засобу наносять такі засоби безпеки: 1) унікальний ідентифікатор або еквівалентний унікальний ідентифікатор, що дає змогу перевірити автентичність та ідентифікувати упаковку лікарського засобу, 2) індикатор несанкціонованого розкриття, що дає змогу переконатися, що упаковка не відкривалася. Визначена законодавством інформація про унікальні ідентифікатори, у тому числі еквівалентні, зберігається в централізованому сховищі даних, що створюється та обслуговується однією або декількома неприбутковими організаціями, заснованими виробниками та/або власниками реєстрації (представниками в Україні).

Примітка. У Делегованому Регламенті Комісії (EU) 2016/161 визначено, обов'язки власника торгової ліцензії щодо надання до системи баз даних (репозиторіїв) інформації про серіалізацію упаковки, а також обов'язки щодо виведення з експлуатації серійних кодів упаковки.

- *Відповідно до статті 31(1) Закону України «Про лікарські засоби» інформацію про унікальний ідентифікатор вносять до Державного реєстру лікарських засобів.*

Примітка. Стаття 33 Делегованого Регламенту Комісії (EU) 2016/161 містить вимогу до власника торгової ліцензії забезпечити, щоб інформація про унікальний ідентифікатор та різні додаткові певні дані про лікарський засіб та його дистрибуцію були «надані до системи баз даних (репозиторіїв) до того, як виробником буде надано дозвіл на реалізацію або дистрибуцію лікарського засобу, і щоб в подальшому їх підтримували в актуальному стані». (Слід звернути увагу, що додаткові рекомендації у цій сфері містить документ щодо питань та відповідей на веб-сайті Європейської Комісії – див. документ «Safety Features for medicinal products for human use. Questions and answers»).

Прийнято вважати, що *Уповноважена особа*, яка здійснює сертифікацію серії перед їх випуском на ринок, має бути задоволена заходами, запровадженими власником реєстрації щодо надання даних про елементи забезпечення безпеки до *централізованого сховища даних* (в ЄС репозиторіїв). (Стосовно обов'язків *Уповноваженої особи* у цій загальній сфері, доцільно зазначити, що відповідно до додатку 16 до *Настанови з GMP на Уповноважену особу* покладено відповідальність за забезпечення виконання такої вимоги:

«У разі лікарських засобів для людини, призначених для розміщення на ринку України, за необхідності, слід вживати заходи безпеки стосовно упаковки». (Див. додаток 16, п. 1.7.21 *Настанови з GMP*).

Примітка. Заходи безпеки стосовно упаковки зазначені в статті 54(о) Директиви 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями.» (Див. додаток 16, п. 1.7.21 *Настанови з GMP ЄС*).

У додатку 16 до *Настанови з GMP* зазначено, що ці обов'язки можуть бути делеговані «відповідним чином навченим співробітникам або третім особам», і у зв'язку з цим у додатку 16 визнано, що *Уповноважена особа* має «покладатися на фармацевтичну систему якості, й *Уповноваженій особі* необхідно мати постійну впевненість у тому, що така довіра цілком обґрунтована.» (Див. додаток 16, п. 1.7).

Прийнято вважати, що передача даних щодо унікальних ідентифікаторів (UI) від місця їх створення до їх завантаження до *централізованого сховища даних* (в ЄС до системи European Hub) має здійснюватися безпечним способом і таким чином, щоб не порушувалась цілість даних.

Централізоване сховище даних (система репозиторіїв) та обов'язки власників реєстрації (власників торгових ліцензій)

Очікується, що централізоване сховище даних створюється та обслуговується однією або декількома неприбутковими організаціями, заснованими виробниками та/або власниками реєстрації (представниками в Україні) (див. статтю 57(1) Закону України про лікарські засоби)». Централізоване сховище даних є складовою національної системи верифікації лікарських засобів.

Примітка. В ЄС очікується, що власники торгових ліцензій створять систему баз даних (репозиторіїв) і будуть нею управляти (див. п. 28 у преамбулі Делегованого Регламенту Комісії (EU) 2016/161). У статті 32 цього регламенту встановлено необхідну структуру системи репозиторіїв – має бути центральний маршрутизатор інформації та даних (відомий як European Hub – EU-Hub) і репозиторії для обслуговування території однієї або декількох держав ЄС. Ці репозиторії мають бути підключені до EU-Hub. Європейська організація з верифікації лікарських засобів (EMVO) – це організація, що представляє зацікавлені сторони, які взяли на себе відповідальність за формування Європейської системи з верифікації лікарських засобів (EMVS/EU-Hub).

Очікується, що кожна держава ЄС запровадить національну систему верифікації лікарських засобів (NMVS), яка буде створена національною організацією з верифікації лікарських засобів (NMVO) та управлятися нею. Очікується, що власники торгових ліцензій підтримуватимуть зв'язок як з EMVO, так і з відповідними NMVOs щодо конкретних лікарських засобів.

До *централізованого сховища даних* (системи репозиторіїв) необхідно надавати різноманітну інформацію, зокрема:

- елементи даних щодо унікального ідентифікатора;
- схему кодування лікарського засобу;
- назву та загальноприйнятту назву лікарського засобу, лікарську форму, силу дії, тип та розмір упаковки;
- державу(держави), на ринку якої(их) планується розмістити лікарський засіб;
- назву та адресу виробника, який забезпечує елементи захисту;
- перелік дистриб'юторів, які згідно з письмовою угодою призначені *власником реєстрації* (власником торгової ліцензії) від його імені зберігати та здійснювати дистрибуцію лікарського засобу, на який поширюється дія *державної реєстрації* (торгової ліцензії).

Цю та іншу інформацію слід зберігати в *централізованому сховищі даних, що обслуговує територію України*, а також в усіх національних або наднаціональних базах даних (репозиторіях), що обслуговують територію держави або держав ЄС, на ринку якої(их) планується розмістити лікарський засіб з нанесеним унікальним ідентифікатором (UI), протягом щонайменше одного року після закінчення терміну придатності лікарського засобу або п'яти років після того, як лікарський засіб було дозволено до випуску або дистрибуції, залежно від того, який з цих термінів є довшим. Такий самий обов'язок поширюється на осіб, відповідальних за розміщення на ринку лікарських засобів, що є предметом паралельного імпорту або паралельної дистрибуції.

Дані щодо серіалізації – обов'язки щодо їх надання (завантаження)

Власник реєстрації (власник торгової ліцензії) може делегувати обов'язки щодо завантаження зазначеної інформації третій стороні (див. статтю 33(2) Делегованого Регламенту Комісії (EU) 2016/161); очікується, що таке делегування буде задокументоване у письмовій угоді між обома сторонами. Важливо зазначити, що *власник реєстрації* (власник торгової ліцензії) може передавати на субпідряд або делегувати обов'язки щодо завантаження даних лише сторонам, які здійснюють завантаження даних за допомогою ін-

фраструктури, апаратного та програмного забезпечення, що фізично розташоване в межах України (ЕЕА). Важливо, що за власником реєстрації (власником торгової ліцензії) залишається юридична відповідальність за такі завдання, які зазначено в документі «Safety Features for Medicinal Products for Human Use. Questions and Answers», доступному на веб-сайті Європейської Комісії.

Відповідальність за виведення з експлуатації унікальних ідентифікаторів

Що стосується виведення з експлуатації, що є терміном стосовно різних статусів пакування у репозиторіях, включаючи статус пакування «поставлено», то власник реєстрації (власник торгової ліцензії) зобов'язаний забезпечити виведення з експлуатації кодів пакування в разі відкриття або вилучення лікарського засобу з обігу (див. статтю 40 Делегованого Регламенту Комісії (EU) 2016/161). Згідно зі статтею 40 власник торгової ліцензії (*і відповідно власник реєстрації*) має негайно вжити всіх наведених нижче заходів:

а) забезпечити виведення з експлуатації унікального ідентифікатора лікарського засобу, що підлягає відкриттю або вилученню з обігу, в кожному національному або наднаціональному репозиторії (*централізованому сховищі даних*), що обслуговує територію держави або держав ЄС (України), в яких має відбутися відкриття або вилучення з обігу;

б) забезпечити виведення з експлуатації унікального ідентифікатора, якщо він відомий, викраденого лікарського засобу в кожному національному або наднаціональному репозиторії, де зберігається інформація про цей лікарський засіб;

с) вказати в репозиторіях (*централізованому сховищі даних*), зазначених у пунктах (а) і (б), що цей лікарський засіб був відкритий, вилучений з обігу або викрадений, залежно від обставин.

Така сама відповідальність поширюється на осіб, відповідальних за розміщення на ринку лікарських засобів, що є предметом паралельного імпорту або паралельної дистрибуції.

Слід зазначити, що термін «виведений з експлуатації» як такий не є терміном для позначення статусу в системі; у EMVS та EMVO розроблено декілька термінів для позначення статусів, які відрізняються від терміну «активний» (чинний, в дії), наприклад, «ВІДКЛИКАНИЙ», «ЗНИЩЕНИЙ» або «ВИКРАДЕНИЙ». Всі ці терміни означають «виведений з експлуатації».

Для виконання вищезазначених обов'язків з боку власника реєстрації (власника торгової ліцензії), між власником реєстрації (власником торгової ліцензії) та виробником (або іншою третьою стороною), якому делеговані такі завдання, мають існувати надійні системи комунікації. Це пов'язано з тим, що різні елементи даних, які необхідно завантажувати до централізованого сховища даних (системи репозиторіїв), можуть зберігатися у різних суб'єктів – виробник, ймовірно, зберігатиме фактичні ко-

ди серіалізації упаковок для кожної серії, тоді як власник реєстрації (власник торгової ліцензії) може володіти інформацією про оптових постачальників, призначених ним для зберігання та здійснення дистрибуції лікарського засобу, а також інформацією про дистрибуцію безкоштовних медичних зразків та про дії з відкликання лікарського засобу.

7. Висновок

*Настанова з GMP містить декілька положень щодо компаній-власників реєстрації та їхніх обов'язків стосовно GMP. Такі обов'язки є досить численними і викладені в різних розділах *Настанови з GMP* і додатках до неї. Також обов'язки стосовно GMP покладаються на власників реєстрації відповідно до законодавства щодо лікарських засобів. Однак, як видається, бракує чіткості та розуміння того, що ці обов'язки насправді являють собою у своїй сукупності, і що вони означають для власників реєстрації, особливо на практиці. Внаслідок цього було вирішено, що було б корисно для власників реєстрації (а також для виробників, інспекторів з GMP та інших зацікавлених сторін), якби ці обов'язки були викладені в одному документі і належним чином роз'яснені. Ця настанова призначена вирішити зазначену проблему.*

*Хоча визнано, що багато компаній-власників реєстрації безпосередньо не задіяні у виробництві лікарських засобів, GMP є сферою, яка безпосередньо їх стосується. Важливо, що в *Настанові з GMP* зазначено: «... остаточну відповідальність за характеристики лікарського засобу протягом його життєвого циклу, його безпеку, якість та ефективність несе власник реєстрації». Значна частина характеристик лікарського засобу пов'язана з дотриманням вимог GMP під час його виробництва.*

У цій настанові викладено різні обов'язки, покладені на власників реєстрації, і зроблено спробу пояснити їх практичне значення. По суті, він призначений представити більш повну картину регуляторних вимог стосовно GMP, згідно з якими має працювати власник реєстрації. Обов'язки згруповано за різними темами; це зроблено для того, щоб проілюструвати загальні сфери обов'язків і надати цілісне уявлення про них. Очікується, що ця настанова забезпечить більшу ясність для власників реєстрації у цій області, а також послужить для них корисним ресурсом при розробці (або перегляді) їх внутрішніх систем, а також при їх взаємодії з виробничими дільницями.

В цілому, ця настанова призначена допомогти власникам реєстрації у роботі з виробниками лікарських засобів та іншими зацікавленими сторонами, щоб забезпечити відповідність розміщуваних на ринку лікарських засобів з огляду на вимоги GMP та реєстраційного досьє. Це, в кінцевому підсумку, слугує інтересам пацієнтів, оскільки сприяє забезпеченню доступності високоякісних, безпечних та ефективних лікарських засобів.

ДОДАТОК 1Н
(довідковий)
БІБЛІОГРАФІЯ

1. ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders», Version 2, 10 January 2022
2. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів
3. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів
4. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення

ДОДАТОК 2Н
(довідковий)

ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ
РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рисою на березі сторінки, а у разі зміни чи доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

Редакційні зміни та доповнення. Титульний аркуш цієї настанови МОЗ України відрізняється від титульного аркуша документа ЕМА.

Порівняно з документом ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» введено інше позначення розробленої настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023, а цю настанову названо «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики». В назві додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова. У назві цієї настанови слова «... Marketing Authorisation Holders ...» («власники торгової ліцензії») замінено на слова «*власники реєстрації*», а термін «Reflection paper» замінено на термін «Настанова».

Пояснення. Титульний аркуш цієї настанови оформлено за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [2].

Позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-4.10:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [4]. Груповий складник «Лікарські засоби» додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [3]. Слова «... Marketing Authorisation Holders ...» («власники торгової ліцензії») замінено на слова «власники реєстрації» згідно з законодавством України, а термін «Reflection paper» замінено на термін «настанова» за вимогами стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 [4].

Доповнення. До цієї настанови додатково введені такі структурні елементи: «Національний вступ», «Сфера застосування», «Терміни та визначення понять», а також довідкові національні додатки: додаток 1Н «Бібліографія» і додаток 2Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

Пояснення. Зазначені структурні елементи цієї настанови введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [3] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) «Національ-

на стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [2]. Структурні елементи «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [3]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів документа ЕМА/419571/2021 «Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders» [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів.

Доповнення. В розділі «Сфера застосування» наведено узагальнені дані про положення цієї настанови та суб'єктів господарювання, які мають її застосувати в певних видах своєї діяльності.

Пояснення. Розділ «Сфера застосування» введено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4]. Щоб уникнути плутанини, розділ 2, який в документі ЕМА називається «Score», в цій настанові названо «*Пояснення щодо сфери застосування*».

Редакційні зміни. У цій настанові введено розділ «Нормативні посилання» замість розділу 8 «References» документа ЕМА [1].

Пояснення. Зазначені редакційні зміни зроблено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» додатково наведено позначення та назви нормативних документів МОЗ України, що не входять до розділу «References» документа ЕМА [1].

Пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назви нормативних документів МОЗ України, гармонізованих із відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті документа ЕМА [1], з яким гармонізовано цю настанову.

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» додатково наведено позначення та назви таких документів: 3AQ4a «The use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products», «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products», ЕМА/202679/2018 «Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice», ЕМА/INS/GMP/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)», «Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)», «Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for me-

dicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01)», «Safety Features for medicinal products for human use. Questions and answers», European Pharmacopoeia.

Пояснення. У розділі «Нормативні посилання» додатково наведено позначення та назви документів, на які є посилання в документі ЕМА [1], але які не було включено до розділу «References» документа ЕМА [1].

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» цієї настанови після бібліографічного опису кожного міжнародного документа наведено національне пояснення, де викладено переклад назви цього документа українською мовою.

Пояснення. Національні пояснення зроблені за правилами національної стандартизації [2, 3].

Доповнення. Додатково наведено розділ «Терміни та визначення понять», в якому зазначено декілька термінів та їх визначення, що стосуються цієї настанови, а саме: «виробник лікарських засобів», «виробництво лікарських засобів», «заявник / власник реєстрації», «національна система верифікації лікарських засобів», «серіалізація», «унікальний ідентифікатор», «фальсифікований лікарський засіб».

Пояснення. В цьому розділі наведені терміни та визначення понять, що зазначені в Законі України «Про лікарські засоби», а також термін «серіалізація» («*serialization*»), що було застосовано в документі ЕМА [1]. Тому доцільно було зробити зазначені доповнення.

Редакційні зміни. У цій настанові введено розділ «Позначення та скорочення» замість розділу 9 «List of Abbreviations» документа ЕМА [1].

Пояснення. Зазначені редакційні зміни зроблено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Доповнення та редакційні зміни. З розділу «Позначення та скорочення» порівняно з розділом 9 «List of Abbreviations» документа ЕМА [1] вилучено такі акроніми: МА (Marketing Authorisation; торгова ліцензія), МАА (Marketing Authorisation Application; досьє торгової ліцензії), МАН (Marketing Authorisation Holder; власник торгової ліцензії).

Пояснення. Зазначені акроніми вилучено відповідно до законодавства України. Замість цих акронімів використано відповідно терміни: державна реєстрація або реєстраційне досьє (залежно від контексту), реєстраційне досьє, власник реєстрації.

Редакційні зміни. В тексті цієї настанови замість акроніму QP (Qualified Person; кваліфікована особа) використано термін Уповноважена особа.

Пояснення. Зазначену зміну зроблено відповідно до законодавства України. Обов'язки Уповноваженої особи та вимоги до неї в Україні еквівалентні таким щодо Qualified Person (QP) в ЄС.

Редакційні зміни. В розділі 1 «Вступ та призначення», що відповідає розділу «Introduction and Purpose» нормативного документа ЕМА/419571/2021 [1], замість посилання на Настанову з GMP ЄС наведено посилання на *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»*, що згадується далі за текстом як «*Настанова з GMP*», замість Настанови з GMP ЄС. Замість терміна «власник реєстраційного посвідчення», що було застосовано в *Настанові з GMP*, в цій настанові використано термін «власник реєстрації».

Пояснення. Редакційну зміну внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» гармонізовано з Настановою з GMP ЄС. Терміни «власник реєстраційного посвідчення» та «власник реєстрації» розповсюджуються на одне поняття; термін «власник реєстрації» в цій настанові застосовується згідно з Законом України «Про лікарські засоби».

Редакційні зміни. В розділі 1 «Вступ та призначення» замінено такі слова: замість «This Reflection Paper» («цей аналітичний документ») зазначено «ця настанова»; замість «Marketing Authorisation Holder – МАН» («власник торгової ліцензії – МАН») зазначено «власник реєстрації»; замість «the requirements of the marketing authorisation (MA)» («вимоги торгової ліцензії (МА)») зазначено «вимоги реєстраційного досьє»; замість «Qualified Person (QP)» зазначено «Уповноважена особа»; замість «marketing authorisation applicants» («заявники на отримання торгової ліцензії») зазначено «заявники на *державну реєстрацію*»; замість «Member State» («держава ЄС») зазначено «Україна»; замість «the EU medicines legislation» («законодавство Європейського Союзу стосовно лікарських засобів») зазначено «*законодавство України у сфері обігу лікарських засобів*»; замість «GMP Guide (as of April 2019)» («Настанова з GMP (станом на квітень 2019)») зазначено «*Настанова з GMP (станом на травень 2020 року)*».

Пояснення. Редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні. Аналогічні численні зміни внесено в усіх структурних елементах цієї настанови з тих самих причин. Тому в цьому додатку 2Н про них далі не йдеться, а їх внесення не обґрунтовується. Слід зазначити, що терміни, використані в документі ЕМА/419571/2021 [1], наприклад, «власник торгової ліцензії», не було замінено в положеннях, що є твердженнями і містять інформацію стосовно ЄС. Зазначено місяць (травень) і рік (2020) останнього перегляду *Настанови з GMP* в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. В розділі 1 «Вступ та призначення» додатково дані посилання на статті *Закону України «Про лікарські засоби»*. Твердження (положення, що наводить інформацію) стосовно статті 111 Директиви 2001/83/ЄС та статті 123(1с) Регламенту (EU) 2019/6, що дають в ЄС повноваження інспектувати приміщення підприємств, які є власниками торгових ліцензій, винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. Розділ 2 «Scope» («Сфера застосування») назвали: 2 «Пояснення щодо сфери застосування».

Пояснення. За вимогами ДСТУ 1.5-2015 [3] у цій настанові першим має бути розділ «Сфера застосування». Зазначену редакційну зміну внесли для уникнення плутанини та зберігання нумерації розділів цієї настанови відповідно до настанови ЕМА/419571/2021 [1].

Редакційні зміни. В розділі 2 «Пояснення щодо сфери застосування» стосовно певних положень законодавства, що стосуються GMP, зробили посилання на *Закон України «Про лікарські засоби»*. Інформацію про положення законодавства в ЄС, що стосуються GMP і викладені в Директиві 2003/94/ЄС, а також у відповідних статтях Директиви 2001/83/ЄС, винесено в примітку.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни зроблено тому, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У розділі 2 «Пояснення щодо сфери застосування» стосовно **фальсифікованих лікарських засобів** додатково наведено посилання на *Закон України «Про лікарські засоби»*.

Пояснення. Доповнення зроблено тому, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У розділі 2 стосовно лікарських засобів передової терапії (ATMPs) додатково зроблено уточнююче посилання на *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової технології»*.

Пояснення. Зроблено посилання не тільки взагалі на частину 4 *Настанови з GMP*, а на чинну в Україні *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020*, що конкретно стосується лікарських засобів передової технології і гармонізована з відповідною настановою ЄС.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі 2 замість посилання на *Настанову з GDP ЄС* зроблено посилання на *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»*.

Пояснення. Зроблено посилання на чинну в Україні *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014*, що гармонізована з Настановою з GDP ЄС.

Редакційні зміни. У розділі 3 у реченні «Якщо можливо, курсивом надано пояснення того, що ця вимога означає для МАН на практиці» зазначено «Якщо можливо, далі надано пояснення, виділене *напівжирним* курсивом, що ця вимога означає для *власника реєстрації* на практиці».

Пояснення. В цій настанові виділяти курсивом положення, що відповідають документу ЕМА/419571/2021 [1], не можливо, оскільки курсивом згідно з правилами стандартизації виділено зміни та доповнення відносно зазначеного документа ЕМА. Тому положення, що виділені курсивом в документі ЕМА/419571/2021 [1], в цій настанові виділено напівжирним курсивом за винятком редакційних змін і доповнень, які напівжирним шрифтом не виділяли.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі 4 стосовно **доказів відповідності вимогам GMP** поряд з ЕЕА додатково зазначена *Україна*. Додатково наведено текст, позначений курсивом: «Якщо виробники розташовані поза межами *України* або ЕЕА, необхідно мати дійсне підтвердження відповідного дозволу (еквівалент МІА), якщо є така вимога, а також дійсний *сертифікат GMP або висновок щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданий органом державного контролю України, стосовно категорії продукції / виробничої діяльності, що становить інтерес. У разі дільниць, розташованих в Україні, інформація про ліцензії на виробництво та ліцензії на імпорту, а також додатки до ліцензій вноситься до Ліцензійного реєстру із провадження господарської діяльності з виробництва та/або імпорту лікарських засобів, що розміщується на офіційному веб-сайті органу державного контролю. Сертифікати про відповідність вимогам GMP або висновок щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам GMP вносяться органом державного контролю до бази даних обігу лікарських засобів.*».

Пояснення. Ця настанова призначена для застосування в Україні. Доповнення відповідають Закону України «Про лікарські засоби».

Доповнення. У розділі 4 при посиланні на *Настанову з GMP ЄС* додатково зазначено, що з нею *гармонізовано Настанову СТ-Н МОЗУ 4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»*.

Пояснення. Це доповнення підкреслює однакові вимоги обох настанов до власників ліцензії на виробництво.

Редакційні зміни. У розділі 4 в абзаці, що стосується **процесу управління відповідністю**, вилучене останнє речення: «Більше інформації з цього приводу можна знайти за посиланням (*посилання буде додано за його наявності*)».

Пояснення. Речення вилучено, оскільки посилання було відсутнє.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі 4 додатково внесено текст стосовно наслідків невиконання обов'язків власника реєстрації в Україні. Інформацію щодо наслідків невиконання обов'язків власника реєстрації в ЄС винесено в примітку.

Пояснення. Ця настанова призначена для застосування в Україні. Доповнення відповідають Закону України «Про лікарські засоби». Інформацію щодо наслідків невиконання обов'язків власника реєстрації в ЄС винесено в примітку як твердження.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.1 додатково зазначено: *«Що стосується досліджуваних лікарських засобів для людини, то згідно з законодавством України відповідальність щодо документації несе заявник/спонсор. Документацію слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного випробування, при проведенні якого використовували цю серію.»* Твердження (положення, що наводить інформацію) стосовно вимог директив до документації в ЄС винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.2 додатково зазначено: *«Заява про державну реєстрацію має супроводжуватися інформацією про стан відповідності виробника діючої речовини вимогам GMP, і в цьому зв'язку має бути зроблено посилання на аудит цього виробника. Заявник повинен надати письмове підтвердження у формі декларації Уповноваженої особи, що виробник лікарського засобу перевіряв виробника діючої речовини на відповідність принципам та правилам належної виробничої практики шляхом проведення аудитів відповідно до пункту (7) статті 44 Закону України «Про лікарські засоби». Стаття 44 стосується обов'язків, які покладаються на власника ліцензії на виробництво, а пункт (7) містить вимогу для власника ліцензії на виробництво лікарського засобу «використовувати лише діючі речовини, виготовлені відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) для діючих речовин, дистрибуція яких здійснена відповідно до вимог належної практики дистрибуції (GDP) для діючих речовин». Письмове підтвердження, що надає заявник, має містити посилання на дату проведення аудиту та акт про те, що результати аудиту підтверджують відповідність виробництва принципам і правилам належної виробничої практики.»* Твердження стосовно вимог директив в ЄС стосовно зазначених положень винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.2 посилання на документи ЄС щодо термінів («письмове підтвердження» та «декларація Уповноваженої особи» винесено у примітку.

Пояснення. Посилання на документи ЄС винесено у примітку, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.2 посилання на документ ЄС щодо положень про повторні GMP-аудити виробника діючої речовини винесено у примітку.

Пояснення. Посилання на документи ЄС винесено у примітку, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У підрозділі 5.2 додатково зазначено, що означає Адміністративна зміна А.8 – *Зміна дати аудиту для підтвердження відповідності вимогам GMP виробника діючої речовини.*

Пояснення. Доповнення зроблено для інформації.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.3 додатково зазначено: *«Згідно зі статтею 42(б) Закону України «Про лікарські засоби» виробництво лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог, що містяться в матеріалах реєстраційного досьє».* Аналогічну вимогу з посиланням на статтю 5 Директиви 2003/94/ЕС винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.3 положення, що міститься в преамбулі (п. 4) Директиви 2017/1572 з посиланням на цю директиву винесено у примітку.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни зроблено, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 призначена для застосування в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.3 додатково зазначено: *«Згідно зі статтею 33(1) Закону України «Про лікарські засоби» власник реєстрації зобов'язаний повідомляти орган державного контролю про зміни у процесі виробництва зареєстрованого лікарського засобу. Згідно зі статтею 33(2) власник реєстрації зобов'язаний подавати до органу державного контролю будь-яку нову інформацію, що приводить до зміни матеріалів реєстра-*

ційного досьє або документів, поданих для державної реєстрації лікарського засобу.». Відповідні положення Директиви 2001/83/ЕС винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.5 винесено в примітку інформацію про те, що в ЄС у разі лікарських засобів, ліцензованих за централізованою процедурою, контактні особи можуть направляти повідомлення про дефекти якості також до ЕМА.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни внесено, оскільки інформація стосується лише відповідної діяльності в ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.5 при обговорюванні **дефектів якості досліджуваних лікарських засобів** в примітку винесено інформацію щодо положення статті 13 Директиви 2003/94/ЕС.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни внесено, оскільки інформація стосується ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.3 додатково зазначено: *«Відповідно до статті 44(2) Закону України «Про лікарські засоби» власник ліцензії на виробництво лікарських засобів зобов'язаний невідкладно інформувати орган державного контролю і власника реєстрації у разі отримання інформації про те, що лікарські засоби, на які поширюється дія його ліцензії, фальсифіковані або про підозру щодо фальсифікації незалежно від того, реалізовувалися такі лікарські засоби через офіційних постачальників, у тому числі шляхом дистанційної торгівлі, або у незаконний спосіб.»*. Інформацію про відповідні положення Директиви про фальсифіковані лікарські засоби 2011/62/EU (FMD) та Директиви 2001/83/ЕС винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У підрозділі 5.5 при обговорюванні **інших обов'язків власників реєстрації щодо повідомлень** в примітку винесено посилання на статті Директиви 2001/83/ЕС.

Пояснення. Зазначені редакційні зміни внесено, оскільки Директива 2001/83/ЕС стосується ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські

засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У підрозділі 5.6 стосовно зобов'язань власника реєстрації щодо постачання лікарських засобів додатково наведено посилання на статтю 72(5) Закону України про лікарські засоби.

Пояснення. Зазначене доповнення внесено відповідно до законодавства України, оскільки стаття 72(5) містить таку вимогу щодо постачання лікарських засобів: «Власник реєстрації та суб'єкти господарювання, які провадять господарську діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами, повинні забезпечувати в межах своїх обов'язків відповідні та постійні поставки такого лікарського засобу на території України для задоволення потреб пацієнтів».

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.6 додатково зазначено: *«Законодавство регулює питання щодо повідомлення компетентних уповноважених органів про постачання. Відповідно до статті 33(4) Закону України «Про лікарські засоби» у разі тимчасового або повного припинення розміщення лікарського засобу на ринку України власник реєстрації зобов'язаний не пізніше ніж за два місяці до такого припинення повідомити про це орган державного контролю із зазначенням причин таких дій.»*. Посилання на статті Директиви 2001/83/ЕС, що містять аналогічні положення, винесено у примітку.

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни внесено, оскільки Директива 2001/83/ЕС застосовується в ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У підрозділі 5.6 поряд з посиланням на настанову ІСН з управління ризиками для якості (ІСН Q9) наведено посилання на *настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)»*.

Пояснення. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 гармонізовано з настановою ІСН Q9.

У підрозділі 5.7 стосовно **наукових досягнень** додатково зазначено: *«Відповідно до статті 33(1) Закону України «Про лікарські засоби» власник реєстрації зобов'язаний підвищувати науково-технічний рівень виробництва, забезпечувати якість зареєстрованого лікарського засобу та вносити всі необхідні зміни до документації щодо виробництва і контролю якості лікарського засобу відповідно до загальноприйнятих наукових методів»*. Інформацію про вимоги стосовно **наукових досягнень**, викладені в статті 23 Директиви 2001/83/ЕС, винесено в примітку.

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни внесено, оскільки Директива 2001/83/ЕС застосовується в ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ

42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У підрозділі 5.7 поряд з посиланням на Європейську Фармакопею наведено посилання на *Державну Фармакопею України (ДФУ)*, а поряд з EDQM зазначено *Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів*.

Пояснення. *Державна Фармакопея України* гармонізована з Європейською Фармакопеєю. ДФУ розробляється і видається Українським науковим фармакопейним центром якості лікарських засобів.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 5.6 додатково зазначено: «*Це обумовлено статтею 42(б) Закону України «Про лікарські засоби», що містить таку вимогу: «Виробництво лікарських засобів здійснюється відповідно до вимог ліцензійних умов провадження відповідного виду господарської діяльності, належної виробничої практики, матеріалів реєстраційного досьє ...»*». Посилання на директиви ЄС та том 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» винесено в примітку. В тексті замість посилання на додаток I до Директиви 2001/83/ЄС наведено посилання на статтю 42(б) Закону України «Про лікарські засоби».

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни внесено, оскільки директиви ЄС та том 4 «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» застосовуються в ЄС, а Настанова СТ-Н МОЗУ 42-10:2023 «Лікарські засоби. Обов'язки власників реєстрації стосовно належної виробничої практики» призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. Розділ 6 «Обов'язки, обумовлені Директивою про фальсифіковані лікарські засоби (FMD)» названо «Обов'язки щодо фальсифікованих лікарських засобів».

Пояснення. FMD застосовується в ЄС. Ця настанова призначена для застосування в Україні, тому обов'язки власників реєстрації щодо фальсифікованих лікарських засобів визначаються законодавством України.

Редакційні зміни. В розділі 6 посилання на Директиву про фальсифіковані лікарські засоби 2011/62/EU (FMD) та пов'язані з нею делеговані регламенти винесено в примітку.

Пояснення. FMD та зазначені регламенти застосовуються в ЄС. Ця настанова призначена для застосування в Україні, тому обов'язки власників реєстрації щодо фальсифікованих лікарських засобів визначаються законодавством України.

Доповнення. У розділі 6 поряд з посиланням на статтю 8(ha) Директиви 2001/83/ЄС наведено посилання на *статтю 44(1) Закону України «Про лікарські засоби»*.

Пояснення. Доповнення зроблено, оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні, і в обох статтях йдеться про аудити виробників діючих речовин.

Редакційні зміни. У розділі 6 замість посилання на документ Q&A 4.5 наведено посилання на документ «Safety Features for medicinal products for human use. Questions and answers».

Пояснення. Замість скороченої назви документа наведено його повну назву без зазначення номера застарілої версії.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі 6 додатково наведено інформацію щодо засобів безпеки лікарських засобів на їх пакуванні, визначених в Законі України «Про лікарські засоби». Інформацію стосовно засобів безпеки, визначену законодавством ЄС винесено в примітки.

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України.

Редакційні зміни. У розділі 6 замість слів «система баз даних (репозиторіїв)» зазначено «*централізоване сховище даних (в ЄС репозиторіїв)*».

Пояснення. Зазначені редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі 6 додатково зазначено: «*Очікується, що централізоване сховище даних створюється та обслуговується однією або декількома неприбутковими організаціями, заснованими виробниками та/або власниками реєстрації (представниками в Україні) (див. статтю 57(1) Закону України про лікарські засоби)*». *Централізоване сховище даних є складовою національної системи верифікації лікарських засобів.*» В примітку винесено інформацію про систему баз даних (репозиторіїв) в ЄС та про запровадження національних систем верифікації лікарських засобів (NMVS).

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України.

Доповнення. В кінці настанови додатково наведені ключові слова.

Пояснення. Ключові слова наведено в кінці настанови за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Ключові слова: виробник, заявник / власник реєстрації, комунікація, лікарський засіб, належна виробнича практика, реєстраційне досьє