|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

**Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы**

**I. Термины и определения**

1. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

*компонент крови* - терапевтическая составляющая крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазма), которая может быть подготовлена различными методами;

*кровь* - цельная кровь, которая взята у донора и обработана для трансфузии или для дальнейшего производства;

*лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы* - лекарственные препараты на основе компонентов крови, произведенные промышленным способом;

*обработка* - любой из этапов получения компонентов крови, который осуществляется после взятия крови перед получением компонента крови, например, сепарация и заморозка компонентов крови. В настоящем Приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в организациях по взятию крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования;

*основное досье плазмы* - отдельный документ, который не входит в регистрационное досье на лекарственный препарат. Указанный документ содержит всю необходимую подробную информацию в отношении характеристик цельной донорской плазмы, используемой как исходное сырье для производства промежуточных фракций и (или) субфракций, вспомогательных веществ и фармацевтических субстанций, которые являются частью плазмы, лекарственных препаратов или изделий медицинского назначения;

*ответственное лицо* - специально назначенное лицо в организации по взятию и проверке крови, которое несет ответственность за:

обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с законодательством Донецкой Народной Республики;

предоставление уполномоченным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

выполнение в организации по взятию и проверке крови всех требований законодательства Донецкой Народной Республики.

Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях по взятию и проверке крови, осуществляющих забор и (или) испытания крови человека, ее компонентов, или их получение, хранение и распределение.

Указанные выше обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по взятию и проверке крови должны сообщать в уполномоченный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по взятию и проверке крови должна сразу уведомить уполномоченный орган исполнительной власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

*плазма для фракционирования* - жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, либо которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процедуры афереза. Плазма для фракционирования предназначена для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы, которые описываются в действующей фармакопее, в частности, альбумина, факторов свертывания крови и иммуноглобулина человека;

*препараты крови* - лекарственные препараты, полученные из донорской крови или плазмы;

*программа фракционирования по договору для третьих стран* - фракционирование по договору на предприятии по фракционированию или производству лекарственных препаратов из донорской плазмы, которое находится в Донецкой Народной Республике, с использованием исходного сырья из других стран, при этом произведенная продукция не предназначена для применения в Донецкой Народной Республике;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

*организация по взятию и проверке крови* - юридическое лицо, которое несет ответственность за любой аспект взятия и проверки донорской крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин не распространяется на банки крови в больницах, но распространяется на организации, в которых проводят плазмаферез;

*фракционирование, предприятие по фракционированию* – технологический процесс на предприятии (предприятии по фракционированию), во время которого выделяют компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, таких как осаждение, хроматография.

**II. Область применения (1)**

2. (1.1) Положения настоящего Приложения распространяются на лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы, фракционированной в Донецкой Народной Республике или импортированной в Донецкую Народную Республику. Настоящее Приложение распространяется также на исходное сырье для таких лекарственных препаратов (например, донорскую плазму). Установленные настоящим Приложением требования применимы также к стабильным фракциям донорской крови или плазмы (например, альбумина), которые включают в изделия медицинского назначения.

3. (1.2) Настоящее Приложение устанавливает специальные требования в отношении производства, хранения и транспортировки донорской плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.

4. (1.3) В настоящем Приложении установлены специальные положения в случаях, когда исходное сырье импортируется из третьих стран, а также в случаях программ фракционирования по договору для третьих стран.

5. (1.4) Настоящее Приложение не применяется в отношении компонентов крови, предназначенных для трансфузии.

**III. Принципы (2)**

6. (2.1) Лекарственные препараты, получаемые из донорской крови или плазмы (а также их фармацевтические субстанции, используемые как исходное сырье), должны соответствовать требованиям настоящих Правил, а также регистрационному досье на лекарственный препарат. Они

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

рассматриваются как биологические лекарственные препараты и исходное сырье, в которых содержатся биологические субстанции, такие как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Вследствие биологической природы источников сырья последние имеют определенные характерные особенности. Например, исходное сырье может быть контаминировано инфицирующими агентами, в особенности вирусами. Поэтому качество и безопасность таких лекарственных препаратов зависят от контроля исходного сырья и источника его происхождения, а также от дальнейших технологических процедур, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

7. (2.2) Все фармацевтические субстанции, используемые как исходное сырье для лекарственных препаратов, должны отвечать требованиям настоящих Правил (пункт 6 настоящего Приложения). В отношении взятия и проверки исходного сырья, получаемого из донорской крови или плазмы, необходимо придерживаться нижеследующих требований. Взятие и проверка должны проводиться в соответствии с надлежащей системой качества, требованиями соответствующих нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики и спецификациями. Должны выполняться установленные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требования в отношении прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях. При этом необходимо руководствоваться действующей фармакопеей.

8. (2.3) Импортированное из третьих стран исходное сырье для производства лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы, если эти лекарственные препараты предназначены для применения или реализации в Донецкой Народной Республике, должно отвечать нормам не ниже, чем действующие в Донецкой Народной Республике нормы в отношении систем качества организаций по взятию и проверке крови. Также должны соблюдаться установленные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие установленным нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требованиям к крови и ее компонентам.

9. (2.4) При выполнении программ фракционирования по договору с третьими странами исходное сырье, импортированное из других стран, должно соответствовать установленным нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требованиям. Работы, проводимые в Донецкой Народной Республике, должны в полной мере соответствовать

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

настоящим Правилам. Необходимо выполнять действующие в Донецкой Народной Республике требования в отношении систем качества организаций по взятию и проверке крови. Также должны соблюдаться установленные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

10. (2.5) Настоящие Правила распространяются на все стадии после взятия и проверки крови (например, обработка, включая разделение, заморозка, хранение и транспортировка к производителю). Как правило, указанная деятельность должна находиться в сфере ответственности уполномоченного лица производителя. Если специфические этапы обработки предназначенной для фракционирования плазмы проводятся в организации по взятию и проверке крови, в такой организации может быть специально назначено уполномоченное лицо, однако его присутствие и ответственность могут не совпадать с присутствием и ответственностью ответственного лица. Для разрешения такой ситуации и для обеспечения того, что обязанности уполномоченного лица, предусмотренные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики, выполняются надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных препаратов) в соответствии с пунктами 234-252 настоящих Правил должно заключить договор с организацией по взятию и проверке крови. В указанный договор рекомендуется включать соответствующие обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное лицо организации по взятию и проверке крови и уполномоченное лицо предприятия по фракционированию (производителя лекарственных препаратов) должны принимать участие в составлении такого договора. Для подтверждения того, что организация по взятию и проверке крови исполняет условия такого договора, уполномоченное лицо должно обеспечить проведение соответствующих аудитов.

11. (2.6) Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходного сырья для получаемых из плазмы лекарственных препаратов указывают в основном досье плазмы.

**IV. Управление качеством (3)**

12. (3.1) Управление качеством должно охватывать все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Необходимо соблюдать установленные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требования в отношении прослеживаемости как на этапе,

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

предваряющем поставку плазмы на предприятие по фракционированию, так и на этапе поставки, а также на всех стадиях, связанных со взятием и проверкой донорской крови или плазмы, предназначенных для производства лекарственных препаратов.

13. (3.2) Сбор крови или плазмы, которые используются как исходное сырье для производства лекарственных препаратов, необходимо проводить в организациях по взятию и проверке крови, а проверку проводить в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие установленным нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики требованиям, имеют соответствующее разрешение, выданное уполномоченным органом исполнительной власти, и подлежат регулярному инспектированию в соответствии с законодательством Донецкой Народной Республики.

При наличии у производителя программ фракционирования по договорам для третьих стран он обязан уведомить об этом уполномоченный орган исполнительной власти.

14. (3.3) В случае импорта плазмы из третьих стран она должна поставляться только утвержденными поставщиками (например, организациями по взятию и проверке крови, включая внешние склады). Такие поставщики должны быть указаны в спецификациях на исходное сырье, установленных предприятием по фракционированию или производителем, и утверждены уполномоченным органом исполнительной власти в случаях и в порядке, предусмотренных нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики, а также уполномоченным лицом предприятия по фракционированию, расположенного в Донецкой Народной Республике. Оценка и выдача разрешения на использование плазмы (плазмы для фракционирования) как исходного сырья осуществляется в соответствии с пунктом 39 настоящего Приложения.

15. (3.4) Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных препаратов должны проводить квалификацию поставщиков, включая оценку поставщиков в соответствии с утвержденными процедурами. Необходимо проводить регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

16. (3.5) Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных препаратов должны заключить договоры с организациями по взятию и проверке крови, которые являются поставщиками.

17. В такие договоры рекомендуется включать, в частности, следующие условия:

определение обязанностей и ответственности;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

требования к системе качества и документации;

критерии отбора доноров и проведение испытаний;

требования к сепарации крови на компоненты крови и плазму;

заморозка плазмы;

хранение и транспортировка плазмы;

прослеживаемость и информирование после сдачи и взятия крови (в том числе о побочных эффектах).

18. На предприятии по фракционированию или у производителя лекарственных препаратов должны быть в наличии результаты испытаний всех единиц исходного сырья, поставленных организацией по взятию и проверке крови. Если какая-либо из стадий осуществляется на основании договора субподряда, такой договор должен быть заключен в письменной форме.

19. (3.6) Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть установлена надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Должна быть определена необходимость дополнительных испытаний или проведения валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

20. (3.7) Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами и новыми инфицирующими агентами, должна быть внедрена надлежащая система мер в отношении безопасности. Такая система должна включать в себя оценку рисков для того, чтобы:

определить время удерживания производственного запаса (время внутреннего карантина) перед обработкой плазмы, чтобы изъять дозы, которые вызывают сомнения (дозы, взятые в течение периода определенного нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики, прежде чем будет установлено, что дозы, взятые от доноров с высоким риском, должны быть исключены из обработки, например, в связи с положительным результатом теста);

учитывать все аспекты, связанные со снижением количества вирусов и (или) испытаниями на инфицирующие агенты или их аналоги;

определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и другие существенные аспекты процесса производства.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

**V. Прослеживаемость и мероприятия, проводимые после взятия крови (4)**

21. (4.1) Должна быть организована система, позволяющая проследить каждую сданную дозу крови или плазмы от донора и процедуры ее взятия через организацию по взятию и проверке крови до серии лекарственного препарата, а также в обратном направлении.

22. (4.2) Должна быть определена ответственность за прослеживаемость продукции (отсутствие какого-либо этапа не допускается):

от донора и дозы, взятой в организации по взятию и проверке крови, до предприятия по фракционированию, что является обязанностью ответственного лица организации по взятию и проверке крови;

от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного препарата и любого субподрядчика, независимо от того, является ли он производителем лекарственного препарата или изделия медицинского назначения, что является обязанностью уполномоченного лица.

23. (4.3) Данные, необходимые для полной прослеживаемости, должны храниться не менее 30 лет, если иное не установлено законодательством Донецкой Народной Республики.

24. (4.4) Договоры, указанные в пункте 16 настоящего Приложения, между организациями по взятию и проверке крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию или производителем включают условия, определяющие, что прослеживаемость и мероприятия после взятия крови охватывают всю цепочку от взятия плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

25. (4.5) Организации по взятию и проверке крови должны уведомлять предприятие по фракционированию или производителя о каком-либо случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также сообщать другую важную информацию, полученную после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы, например, обратную информацию (информацию, полученную после взятия крови). Если предприятие по фракционированию или производитель находятся на территории другой страны, информацию необходимо сообщать производителю, находящемуся в Донецкой Народной Республике, ответственному за выдачу разрешения на выпуск лекарственных препаратов. В обоих случаях такая информация, если она имеет отношение к качеству и безопасности готовой продукции, должна быть доведена до сведения уполномоченного органа исполнительной власти,

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

в ведении которого находятся предприятие по фракционированию или производитель.

26. (4.6) В случае если результатом инспектирования уполномоченным органом исполнительной власти организации по взятию и проверке крови является аннулирование лицензии, необходимо также направить уведомление в соответствии с пунктом 25 настоящего Приложения.

27. (4.7) В стандартных операционных процедурах должно быть описано управление информацией, полученной после взятия крови, при этом должны быть учтены лицензионные требования и процедуры информирования уполномоченного органа исполнительной власти. Мероприятия, проводимые после взятия крови, должны осуществляться в соответствии с требованиями, установленными нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики.

**VI. Помещения и оборудование (5)**

28. (5.1) В целях сведения к минимуму возможности микробной контаминации или внесения постороннего материала в серию плазмы оттаивание и объединение единиц плазмы должны производиться в зонах, которые соответствуют установленным Приложением 1 к настоящим Правилам требованиям класса чистоты не ниже класса D. Необходимо использовать соответствующую одежду, включая маски на лице и перчатки. Все другие операции с открытой продукцией в ходе технологического процесса должны осуществляться в условиях, которые удовлетворяют соответствующим требованиям, установленным Приложением 1 к настоящим Правилам.

29. (5.2) В соответствии требованиями, установленными Приложением 1 к настоящим Правилам, должен осуществляться регулярный мониторинг производственной окружающей среды, особенно во время открывания контейнеров с плазмой, а также во время процессов оттаивания и объединения. Должны быть установлены критерии приемлемости.

30. (5.3) При производстве лекарственных препаратов, получаемых из донорской плазмы, должны использоваться соответствующие методы инактивации или удаления вирусов и приниматься меры по предотвращению контаминации обработанной продукции еще не обработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после вирусной инактивации, необходимо использовать специально предназначенные отдельные помещения и оборудование.

31. (5.4) Для того чтобы не создавать риски контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидация методов снижения количества вирусов не должна

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

проводиться с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае необходимо проводить в соответствии с требованиями, установленными соответствующими нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики.

**VII. Производство (6)**

**Исходное сырье**

32. (6.1) Исходное сырье должно отвечать требованиям действующей фармакопеи, а также удовлетворять условиям, которые содержатся в соответствующем регистрационном досье, в том числе в основном досье плазмы. Указанные условия включаются в договор (пункт 16 настоящего Приложения) между организацией по взятию и проверке крови и предприятием по фракционированию либо производителем. Соблюдение указанных требований необходимо контролировать с помощью системы качества.

33. (6.2) Исходное сырье для программ фракционирования по договору для третьих стран должно соответствовать требованиям, предусмотренным пунктом 9 настоящего Приложения.

34. (6.3) В зависимости от типа сбора (например, сбор цельной крови или автоматический аферез) могут потребоваться различные стадии обработки. Все стадии обработки (например, разделение, в том числе центрифугирование, отбор проб, маркировка, замораживание) должны быть определены в инструкциях.

35. (6.4) Необходимо избегать какого-либо перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также какой-либо контаминации, например, при отрезании сегментов трубок или укупоривании контейнеров.

36. (6.5) Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. По этой причине замораживание должно осуществляться с помощью валидированных методов как можно быстрее после взятия крови. При этом необходимо придерживаться требований действующий фармакопеи.

37. (6.6) Условия хранения и транспортировки крови или плазмы к предприятию по фракционированию должны быть определены и документально оформлены на всех этапах цепи поставки. Предприятие по фракционированию необходимо уведомлять о любых отклонениях от установленной температуры. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

**Оценка и выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье**

38. (6.7) Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (из карантина) может производиться только посредством систем и процедур, которые обеспечивают качество, необходимое для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию или производителю только после документального подтверждения ответственным лицом (или в случае взятия крови или плазмы в третьих странах - лицом с аналогичными обязанностями и квалификацией) того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих договорах, а также того, что все стадии были проведены в соответствии с настоящими Правилами.

39. (6.8) Использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при поступлении на предприятие по фракционированию должно быть разрешено уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что плазма соответствует всем требованиям фармакопейных статей действующей фармакопеи, а также удовлетворяет условиям соответствующего регистрационного досье, в том числе основного досье плазмы, или в случае использования плазмы для программ фракционирования по договору для третьих стран всем требованиям, предусмотренным пунктом 9 настоящего Приложения.

**Обработка плазмы для фракционирования**

40. (6.9) Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают различные операции фракционирования, а некоторые из них могут способствовать инактивации или удалению возможной контаминации.

41. (6.10) Должны быть установлены требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования и инактивации или удаления вирусов, которые необходимо соблюдать.

42. (6.11) Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, необходимо применять со строгим соблюдением валидированных процедур. Такие методы должны соответствовать методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Должно проводиться тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риски для

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

безопасности готовой продукции. Должны быть в наличии процедуры, которые учитывают указанные риски.

43. (6.12) Какую-либо повторную обработку или переработку можно производить только после проведения мероприятий по управлению рисками для качества и только на определенных стадиях технологического процесса, что указывается в соответствующем промышленном регламенте.

44. (6.13) Должна быть организована система для четкого разделения и (или) различения лекарственных препаратов или промежуточной продукции, которые прошли и которые не прошли процедуру снижения вирусной нагрузки.

45. (6.14) В зависимости от результата тщательно проведенного процесса управления рисками (с учетом возможных отличий в эпидемиологических данных) может быть разрешено производство по принципу производственных циклов в случае, если на одной производственной площадке обрабатывают плазму или промежуточную продукцию различного происхождения, включая необходимые процедуры четкого разделения и наличие установленных валилидированных процедур очистки. Требования для таких мероприятий должны основываться на соответствующих нормативных правовых актах Донецкой Народной Республики. С помощью процесса управления рисками должен быть решен вопрос о необходимости использования специального оборудования в случае реализации программ фракционирования по договору с третьими странами.

46. (6.15) Срок хранения для промежуточной продукции, предназначенной для хранения, необходимо устанавливать на основании данных о стабильности.

47. (6.16) Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортировке промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставок. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

**VIII. Контроль качества (7)**

48. (7.1) Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты должны устанавливаться с учетом новых знаний об инфицирующих агентах и наличия валидированных методов испытаний.

49. (7.2) Первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от плазмы) необходимо контролировать с использованием валидированных методов с надлежащей чувствительностью и специфичностью согласно соответствующим фармакопейным статьям действующей фармакопеи.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

**IX. Выдача разрешения на выпуск промежуточной и готовой продукции (8)**

50. (8.1) Должен быть разрешен выпуск только таких серий, которые произведены из пулов плазмы, признанных в результате контроля негативными в отношении маркеров вирусных инфекций, передаваемых через кровь, а также соответствующими требованиям фармакопейных статей действующей фармакопеи (включая какие-либо специальные пределы, ограничивающие содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (в частности, основному досье плазмы).

51. (8.2) Выдача разрешения на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри производственной площадки или поставки на другую производственную площадку, а также выдача разрешения на выпуск готовых лекарственных препаратов должны осуществляться уполномоченным лицом с соблюдением установленных требований.

52. (8.3) Уполномоченное лицо должно осуществлять выдачу разрешения на выпуск промежуточной или готовой продукции, используемой для программ фракционирования по договору для третьих стран, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями настоящих Правил. Если такие лекарственные препараты не предназначены для применения в Донецкой Народной Республике, к ним могут не применяться требования фармакопейных статей действующей фармакопеи.

**X. Хранение образцов пулов плазмы (9)**

53. (9.1) Один пул плазмы может быть использован для производства нескольких серий и (или) лекарственных препаратов. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующие записи должны храниться не менее одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного препарата с наибольшим сроком хранения из всех лекарственных препаратов, полученных из этого пула плазмы.

**XI. Удаление отходов (10)**

54. (10.1) Необходимо утвердить процедуры безопасного хранения и удаления отходов, одноразовых и забракованных материалов (например, контаминированных единиц, единиц от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной продукции или готовых лекарственных

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 14**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 2 раздела I приложения 2) |

препаратов с истекшим сроком годности), что должно оформляться документально.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой