|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

**Контрольные и архивные образцы**

**I. Область применения (1)**

1. (1.1) Настоящее Приложение устанавливает требования к отбору и хранению контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции и архивных образцов готовой продукции.

2. (1.2) Специальные требования в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, установлены Приложением 13 к настоящим Правилам.

3. (1.3) Настоящее Приложение также распространяется на работу с архивными образцами лекарственных средств, реализуемых (импортируемых) несколькими организациями оптовой торговли лекарственными средствами.

**II. Принцип (2)**

4. (2.1) Образцы хранят для достижения двух целей: во-первых, чтобы обеспечить наличие образца для аналитических исследований, во-вторых, чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции. С учетом данных целей образцы могут быть поделены на две категории:

*контрольный образец* - образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости. Необходимо сохранять образцы, отобранные на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматриваются проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск), и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает;

*архивный образец* - образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции, который хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии могут потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности. В исключительных случаях указанное требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, в частности, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных препаратов.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

5. Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

6. (2.2) У производителя, импортера или на предприятии, где выдается разрешение на выпуск серии (как указано в пунктах 20-25 настоящего Приложения), должны храниться контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя - контрольные образцы каждой серии исходного сырья (исключения указаны в пункте 10 настоящего Приложения) и (или) промежуточной продукции. На каждой производственной площадке, осуществляющей упаковку, должны храниться контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.

7. (2.3) Контрольные и (или) архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных сырья и материалов, являются приложением к досье на серию и могут быть оценены, в частности, в случае предъявления претензий к качеству лекарственного препарата, проверки соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверки маркировки и упаковки или при проверке уполномоченным органом исполнительной власти (инспекцией).

8. (2.4) Необходимо вести записи для обеспечения прослеживаемости образцов. Записи должны быть доступны уполномоченным органам исполнительной власти.

**III. Длительность хранения (3)**

9. (3.1) Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции необходимо хранить, по крайней мере, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку. В случае если первичная упаковка является очень большой, контрольный образец может быть упакован в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой выпускается лекарственный препарат. Соответствующие указания в отношении импортируемых лекарственных препаратов для ветеринарного применения кроме иммунобиологических лекарственных препаратов приводятся в пунктах 5-6 Приложения 4 к настоящим Правилам.

10. (3.2) Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) должны храниться в

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

течение не менее двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики. Указанный период может быть сокращен, если в спецификации указан более короткий период стабильности сырья. Упаковочные материалы должны храниться в течение срока годности соответствующего готового продукта.

**IV. Количество контрольных и архивных образцов (4)**

11. (4.1) Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации. При необходимости для каждого вида аналитического контроля должны использоваться невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с уполномоченным органом исполнительной власти.

12. (4.2) Если нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики установлены требования в отношении количества контрольных образцов и архивных образцов, такие требования должны соблюдаться.

13. (4.3) Контрольные образцы должны быть представительными для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (в частности, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций необходимо отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с соответствующим уполномоченным органом исполнительной власти.

14. (4.4) Необходимо обеспечить, чтобы в течение одного года после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии или были легко доступны все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний.

**V. Условия хранения (5)**

15. (5.1) Хранение контрольных образцов готовой продукции и фармацевтических субстанций должно осуществляться в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

16. (5.2) Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).

**VI. Соглашения (6)**

17. (6.1) Если лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Донецкой Народной Республике, обязанность по отбору и хранению контрольных и архивных образцов должна быть определена в соглашении между сторонами в соответствии с пунктами 231-249 настоящих Правил. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится на той производственной площадке, которая не принадлежит производителю, отвечающему за серию продукции, обращающуюся в Донецкой Народной Республике. Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждой производственной площадки, вовлеченной в производство, должен быть определен в соглашении между производителями, которым эти производственные площадки принадлежат.

18. (6.2) Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, должно обеспечить доступность всех соответствующих контрольных и архивных образцов в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в соглашении.

19. (6.3) В случае если в производстве готовой продукции задействованы несколько производственных площадок, принадлежащих разным производителям, наличие соглашений между указанными производителями является ключевым условием соблюдения требований по отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

**VII. Контрольные образцы. Общие положения (7)**

20. (7.1) Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики проведения такого анализа. Образцы исходного сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов в Донецкой Народной Республике, и образцы готовой продукции должны храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство готовых лекарственных препаратов.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

21. (7.2) Порядок обращения с контрольными образцами готовых лекарственных средств, производимых в других странах:

а) (7.2.1) в случае если между Донецкой Народной Республикой и соответствующим государством заключено соглашение о взаимном признании, контрольные образцы могут отбираться и храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство. Это должно быть оформлено соглашением (в соответствии с пунктами 17-19 настоящего Приложения) между импортером в Донецкой Народной Республике и производителем, находящимся за ее пределами;

б) (7.2.2) в случае если Донецкая Народная Республика не имеет с соответствующим государством соглашения о взаимном признании, контрольные образцы готовой продукции должны отбираться и храниться на производственной площадке, расположенной в Донецкой Народной Республике. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Образцы рекомендуется хранить там, где проводился контроль продукции при ее ввозе;

в) (7.2.3) контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов должны храниться там, где они использовались для производства готовых лекарственных препаратов.

**VIII. Архивные образцы. Общие положения (8)**

22. (8.1) Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются в Донецкой Народной Республики и могут использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, и иным требованиям, установленным нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики. Архивные образцы рекомендуется хранить на площадке, на которой находится уполномоченное лицо, выдавшее разрешение на выпуск продукции.

23. (8.2) В соответствии с пунктом 22 настоящего Приложения в случае если имеется действующее соглашение о взаимном признании и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося за пределами Донецкой Народной Республики (подпункт "а" пункта 21 настоящего Приложения), отдельные архивные образцы должны храниться в Донецкой Народной Республике.

24. (8.3) Архивные образцы должны находиться на производственной площадке, принадлежащей производителю, имеющему лицензию на

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

производство лекарственных средств, и быть доступными для уполномоченного органа исполнительной власти.

25. (8.4) Если в последовательности "ввоз - процесс упаковки - контроль - выпуск серии" участвует более одного производителя в пределах Донецкой Народной Республики, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена соглашением (соглашениями) между всеми участвующими сторонами.

**IX. Контрольные и архивные образцы продукции, импортируемой (реализуемой) несколькими организациями оптовой торговли лекарственными средствами (9)**

26. (9.1) Если вторичную упаковку лекарственного препарата не вскрывают, то необходимо хранить только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции незначителен или отсутствует.

27. (9.2) Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной пачки или инструкции по применению, то необходимо отбирать один архивный образец для каждой операции процесса упаковки, так как существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Должен быть предусмотрен порядок, позволяющий быстро определить виновного в перепутывании (производитель или организация оптовой торговли лекарственными средствами), так как от этого зависит объем отзываемой продукции.

**X. Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации производителя (10)**

28. (10.1) После ликвидации производителя и прекращения (в результате аннулирования или истечения срока действия) лицензии на производство лекарственных средств в продаже может остаться большое количество серий произведенных этим производителем лекарственных препаратов с не истекшим сроком годности. Для остающихся на рынке серий производитель должен заключить договоры по передаче контрольных и архивных образцов (а также соответствующей документации, касающейся настоящих Правил) на хранение в предназначенное для этого место. Производитель должен представить в уполномоченный орган исполнительной власти доказательство того, что приняты достаточные меры по хранению, а образцы, если необходимо, могут быть легкодоступны для проведения оценки и анализа.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 18 (19)**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 12 глава 1 раздела III;  пункт 214 глава 6 раздела III) |

29. (10.2) Если производитель не может предпринять указанные меры, то выполнение необходимых действий может быть передано другому производителю. Лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, несет ответственность за такую передачу функций и за представление всей необходимой информации уполномоченному органу исполнительной власти. Лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, должно согласовать с уполномоченным органом исполнительной власти достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

30. (10.3) Эти требования распространяются также на случай ликвидации производства, находящегося за пределами Донецкой Народной Республики. В этом случае импортер несет ответственность за обеспечение того, что указанные договоры хранения заключены, и согласование с уполномоченным органом исполнительной власти проведено.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой