



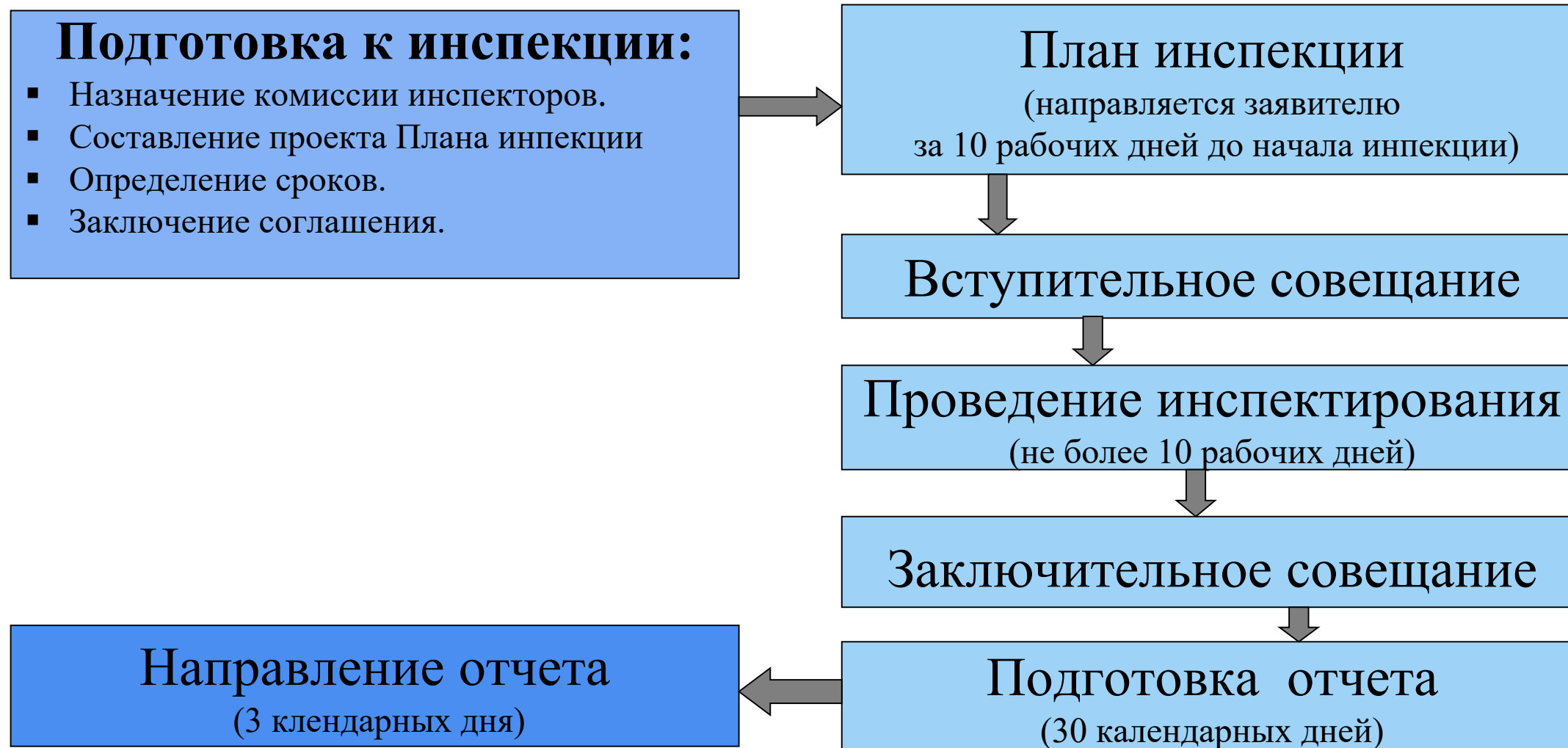
Министерство промышленности и торговли Российской Федерации
Федеральное бюджетное учреждение
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК»
(ФБУ «ГИЛС и НП»)

**«Подходы к инспектированию –
порядок прохождения инспекции.
Классификация отклонений и их определения.
Типичные замечания».**

**заместитель начальника отдела инспектирования
производства лекарственных средств
ФБУ «ГИЛС и НП» Соттаева М.М.**

**1 GMP КОНФЕРЕНЦИЯ
ЯРОСЛАВЛЬ 2016 ГОД**

Последовательность действий при проведении GMP-инспекции



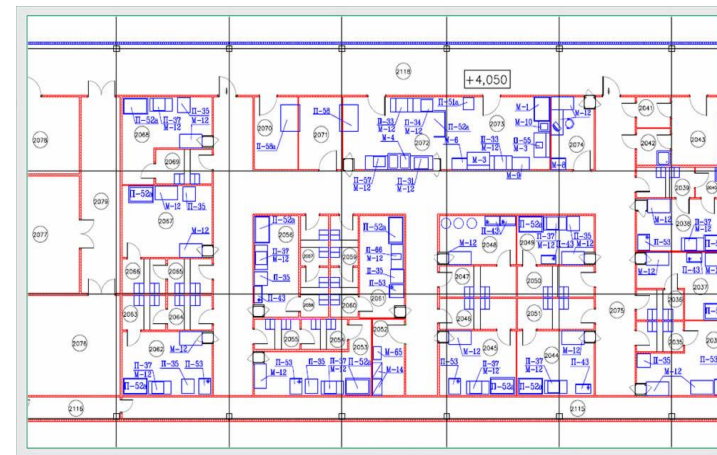
Подготовка Плана инспекции

Сложность производственной площадки ?

Для оценки сложности используется:

- основное Досье Производственной площадки предприятия:
- сведения поданные Заявителем в пакете документов на инспектирование,

Возможны 3 различных варианта оценки.



Подготовка Плана инспекции



Подготовка **Плана инспекции**

Индикаторами сложности площадки являются:

- **Размер предприятия:** - размеры предприятия
- **Разнообразие производственных процессов:** - количество процессов
- **Уровень обособленности инженерных систем:** - общие инженерные системы для различных типов производств
- **Количество персонала предприятия** — число сотрудников
- **Перечень производимой продукции для различных рынков** — диапазон дистрибуции продукции,
- **Если производственная площадка используется как контрактное производство или лаборатория,** сложность может быть повышена

Подготовка **Плана инспекции**

Индикаторами сложности процессов являются:

- **Стерильные и асептические процессы**
- **Наличие большого количества контрольных точек процесса**
- **Типы продукции:** производство высокоактивных и сильнодействующих средств, форм модифицированного высвобождения и др. присуща высокая сложность
- **Количество подпроцессов в нестерильном производстве** — чем их больше, тем сложность выше
- **Наличие процессов переупаковки**
- **Наличие процессов переработки/повторной обработки**
- **Использование контрактных производств/лабораторий в большом количестве**
- **Продукция биологического происхождения**

Подготовка **Плана инспекции**

Индикаторами сложности продукции являются:

- **Количество компонентов в одной упаковке препарата** – при большем числе компонентов сложность выше. Например, в упаковке инъекционного препарата может находиться 4 компонента – ампула с лиофилизатом, ампула с растворителем, инструкция и игла, в то время как в упаковке таблеток может находиться лишь блистер и инструкция.
- **Продукция, требующая особых условий хранения и дистрибуции:** например, для продукции, хранящейся в холодных условиях, или для радиофармацевтических препаратов сложность выше.

Назначение комиссии инспекторов

С учетом проведённой оценки всех индикаторов

- Назначается руководитель инспекционной комиссии
- Определяется количество инспекторов
- Рассчитывается количество дней инспекции
- Определяется объём инспекции



План проведения инспекции

- **Основание для проведения инспектирования:** Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации
- **Цель инспектирования:** оценка соответствия производства лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики
- **Область инспектирования:** деятельность по производству лекарственных средств на производственной площадке в целом
- **Дата и место проведения инспектирования:** по адресу места осуществления деятельности
- **Состав комиссии инспекторов:**
- **Нормативная база:**
Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 "Об утверждении правил надлежащей производственной практики". С изменениями, внесенными приказом Минпромторга России от 18.12.2015 г. № 4148

Проведение инспекции

- Вступительное совещание
- Представление сторон (образование, опыт работы)
- Обсуждение целей, задач инспекции, порядка ее проведения
- Презентация предприятия (по желанию)



Проведение инспекции

Осмотр складских зон

- Система приемки и хранения исходных материалов, печатных материалов, ГП:
- отбор проб;
- разрешение на использование в производстве;
- система приемки, хранения и отгрузки готовой продукции;
- обращение с забракованной, отозванной или возвращенной продукцией;



Проведение инспекции

Осмотр производственных зон

- Организация процесса, зонирование, классификация помещений, стадии, потоки;
- Мониторинг;
- Производственная документация и записи;
- Обращение несоответствующей продукцией.

Осмотр инженерных систем и вспомогательных зон

- Системы, оборудование, документация, фактические параметры работы системы;
- Результаты мониторинга;
- Квалификация систем;
- Валидация систем;
- с ➤ Спецификации.



Проведение инспекции

Осмотр зон контроля качества

- данные мониторинга контролируемых зон/помещений и архива образцов;
- квалификация основного контрольно-измерительного оборудования;
- спецификации и аналитические методики.
- контрольные и архивные образцы;
- программа текущего изучения стабильности;
- стандартные образцы;
- процедура OOS;
- приготовление и контроль питательных сред;
- данные мониторинга чистых зон/помещений



Проведение инспекции

Проверка документации фармацевтической системы качества

- Система документации; Руководство по качеству
- Уполномоченные лица;
- Система выпуска продукции в обращение;
- Обзоры качества продукции.
- Система управления поставщиками и подрядчиками. Рекламации;
- Система отзыва продукции;
- Система самоинспекции
- Система CAPA
- Система управления изменениями
- Система управления рисками для качества

Проведение инспекции

Проверка производственной документации

- Технологическая документация (производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке, инструкции по очистке);
- Досье серий готовой продукции (содержание, формирование, хранение).

Проверка валидационной документации

- Система валидации (Политика валидации, Валидационный мастер-план)
- Протоколы, отчёты по валидации, квалификации

Основные требования к производству

- Четко определенные процессы
- Валидированные процессы
- Соответствующие персонал, помещения, оборудование, исходное сырьё и материалы, утвержденные процедуры и инструкции, соответствующие условия хранения и транспортировки ЛС

Основные требования к производству

- Четкие инструкции/процедуры
- Обученный персонал (операторы)
- Полный и точный учет
- Отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления CAPA

Основные требования к производству

- **Прослеживаемость серии ЛС, включая ее реализацию (досье на серию)**
- **Работа с дистрибуторами - поддержка качества в ходе оптовой реализации,**
- **Процедура отзыва**
- **Система работы с претензиями**

Основные требования к контролю качества

- Наличие необходимых ресурсов (помещений, оборудования, обученного персонала, утвержденных методик)
- Отбор проб, проведение испытаний
- Валидированные методики испытаний
- Соответствующее документирование, расследование отклонений
- Надлежащие активные фармацевтические субстанции, соответствующее качество ГЛП

Основные требования к контролю качества

- Оценка результатов (сопоставление с требованиями спецификаций)
- Введение в обращение (разрешение на реализацию со стороны Уполномоченного лица)
- Контрольные образцы

Основные требования

Производство и выпуск лекарственных средств должен осуществляться по четко установленным процедурам, отвечать принципам GMP с целью производства продукции

- безопасной и эффективной, установленного качества
- отвечающей требованиям регистрационного досье



Заключительное совещание

- Существующая практика инспектирования- все выявленные в ходе инспекции несоответствия озвучиваются руководителем инспекционной комиссии на заключительном совещании.
- Итоговая категоризация всех несоответствий в рамках заключительного совещания не производится
- Порядок формирования, согласования и проверки исполнения Плана корректирующих и предупреждающих действий (САРА).



Министерство промышленности и торговли Российской Федерации
(Минпромторг России)

Федеральное бюджетное учреждение
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК»
(ФБУ «ГИЛС и НП»)

ИНСПЕКЦИОННЫЙ ОТЧЕТ № 60/16024/19-16
по результатам инспектирования производителя
(иностранного производителя) лекарственных средств
для медицинского применения на соответствие требованиям
правил надлежащей производственной практики

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Производитель (иностранный производитель):

Общество с ограниченной ответственностью

наименование, адрес места нахождения производителя (иностранного производителя);

адрес производственной площадки

Виды деятельности:

Производство фармацевтических субстанций	-
Производство лекарственных препаратов (лекарственных форм): паста для приготовления суспензии для приема внутрь	X
Производство промежуточных продуктов	X
Производство нерасфасованных лекарственных препаратов	-
Упаковка (первичная/вторичная)	X
Выпускающий контроль качества	X
Прочее	-

Дата(ы) проведения инспектирования:

11.05.2016 - 13.05.2016 г.

Инспекторы:

Иванова Ирина Ивановна
Смирнова Мария Викторовна
(полностью фамилия имя отчество)

Руководитель комиссии
Инспектор

Нормативная база:

ФБУ «ГИЛС и НП»
Лавров пер., д. 6, Москва, 109044

Тел. (495) 676-43-60; E-mail: info@gilsp.ru; <http://www.gosgmp.ru>

Инспекционный отчет

Согласно постановлению Правительства России от 03.12.2015 № 1314 инспекторами в срок, не превышающий 30 календарных дней со дня окончания инспектирования, составляется инспекционный отчет, выявленные несоответствия (нарушения) требований Правил надлежащей производственной практики, классифицируются инспекционной комиссией в соответствии с приказом Минпромторга России от 04.02.2016 № 261.



Инспекционный отчет

➤ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

➤ Виды деятельности

➤ Дата(ы) проведения инспектирования

➤ Инспекторы

➤ Нормативная база

➤ Введение

➤ Сведения о лицензируемых видах деятельности, сертификаты, выданные уполномоченными органами других государств, о соответствии производителя (производственного участка) требованиям правил надлежащей производственной практики (при наличии)

Этап
производственного процесса

Краткая характеристика
компании

Инспекционный отчет

- Изменения, произошедшие на производстве с момента предыдущего инспектирования
- Информация о ходе инспектирования
- Цель инспектирования
- Масштаб и объекты
- Инспекция проведена в отношении
- Работники производителя (иностранного производителя), принимавшие участие при проведении инспектирования:

№ Приказа Министерства
промышленности и торговли
Российской Федерации о проведении
инспектирования

Оценка соответствия производственной
площадки требованиям Правил
надлежащей производственной
практики,

Прописаны в Плане проведения
инспектирования

Производства в соответствии с
заявленным перечнем лекарственных
форм

Инспекционный отчет

- II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСПЕКЦИИ
- Фармацевтическая система качества
- Персонал
- Помещения и оборудование
- Документация
- Производство
- Контроль качества
- Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (Аутсорсинг)
- Претензии и отзыв продукции
- Самоинспекция
- Основное досье производственной площадки (ОДПП)
- Результаты выполнения мероприятий по устранению несоответствий, выявленных во время предыдущей инспекции несоответствий

Инспекционный отчет
Перечень выявленных несоответствий
требованиям Правил надлежащей
производственной практики

№ п/п	Пункт Правил надлежащей производственной практики	Подробное описание выявленного несоответствия	Классификация несоответствий
1	2	3	4
Фармацевтическая система качества. Глава 1.			
1	Часть 1, п.17 (1.10), п.18		
2	Часть 1, п.9 (1.4) е (iv) Приложение № 7 п.10 (7)		
3			
Персонал. Глава 2.			
4			
5			
Помещения и оборудование. Глава 3.			
6			
7			
Документация. Глава 4.			
8			
Производство. Глава 5.			
9			
Контроль качества. Глава 6.			
10			
11			
12			
Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг). Глава 7			
Претензии и отзыв продукции. Глава 8			
Самонинспекции. Глава 9			

Пункт правил GMP

Подробное описание выявленного несоответствия

Классификация несоответствий

➤ Выводы



Категории несоответствий (приказ Минпромторга РФ от 04.02.2016 №261)

Критические несоответствия - нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики или требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения, которые **привели или могут привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека.**



Категории несоответствий (приказ Минпромторга РФ от 04.02.2016 №261)

Существенные несоответствия -

нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики, которое **привело или может привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое не может причинить вреда здоровью или жизни человека**, или нарушение (несоответствие) **требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения,**

или **совокупность нескольких несущественных нарушений** (несоответствий), ни одно из которых не может быть классифицировано как существенное, но которые в совокупности являются существенным нарушением (несоответствием) и должны толковаться как существенное нарушение (несоответствие).

Категории несоответствий (приказ Минпромторга РФ от 04.02.2016 №261)

- Несущественные несоответствия – **нарушения (несоответствия) требований Правил надлежащей производственной практики**, которые не отнесены ни к критическим, ни к существенным нарушениям.

Действия иностранного производителя, предпринимаемые по результатам инспекции производственной площадки

По информации о всех выявленных нарушениях и классификации критических несоответствий , полученной производителем в ходе заключительного совещания, проводимого комиссией инспекторов **по итогам проверки**

- **в течение 21 календарного дня** со дня окончания инспектирования (в период формирования инспекционного отчета инспекторами) производитель в праве предоставить **в уполномоченное учреждение ФБУ «ГИЛС и НП»** всю необходимую документацию, с целью пояснения, обоснования своей позиции по выявленным нарушениям
- Кроме того, производителем предоставляются документы и материалы, подтверждающие принятие мер и устранение выявленных нарушений.

Действия иностранного производителя, предпринимаемые по результатам инспекции производственной площадки

- Указанные материалы рассматриваются инспекторами в рамках подготовки инспекционного отчета.
- По результатам рассмотрения инспекторами может быть принято решение об изменении категории нарушения или о его снятии.
- Представляемые документы должны быть заверены в установленном порядке (либо нотариально, либо печатью компании и подписью руководителя (на каждом листе или на последнем листе прошитых документов с оборота), в случае, если документы подписывает уполномоченный сотрудник, необходимо предоставить на него доверенность).



Заключение

О соответствии производителя
(иностранного производителя)
лекарственных средств для
медицинского применения
правилам надлежащей
производственной практики


**МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
о соответствии производителя (иностранного производителя)
лекарственных средств для медицинского применения требованиям
Правил надлежащей производственной практики

№ GMP-00001/16/SI

Часть 1

Министерство промышленности и торговли Российской Федерации подтверждает, что **Акционерное общество «КРКА, фармацевтический завод, д.д. Ново Место» (АО «КРКА, д.д. Ново место»)**,
(полное и сокращенное наименование (при наличии) производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения)
находящегося по адресу 8501, Республика Словения, г. Ново Место, Шмарьешка цеста, 6,
осуществляющего производство лекарственных средств для медицинского применения по адресу 9240, Республика Словения, г. Лютомер, ул. Рада Пушеньяка, 10

прошел инспектирование в рамках лицензионного контроля на соблюдение лицензионных требований при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств в соответствии с лицензией от _____ г. № _____ в соответствии с законодательством Российской Федерации или прошел инспектирование в части регистрационного(-ых) удостоверения(-ий), указывающего(-их) производителей, расположенных за пределами Российской Федерации,

в соответствии с требованиями **Правил надлежащей производственной практики**, утвержденных приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916.

0000007

Страница 1 из 8

АО «Синтез», Москва, 2016 г. «Б» Дубликат № 05-05-03003 ОПС РБ Т3 № 342. Тел: (495) 726-47-42, www.gias.ru

Спасибо за внимание !