



ԵՎՐՈՊԱԿԱՆ ՀԱՆՁՆԱԺՈՂՈՎ
ՁԵՌՆԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՐԴՅՈՒՆԱԲԵՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԵՐՈՎ
ԳԼԽԱՎՈՐ ՏՆՕՐԻՆՈՒԹՅՈՒՆ

Սպառողական ապրանքներ
Դեղագործական արտադրանք

Բրյուսել, 2005 թվականի հոկտեմբերի 25

EudraLex (ԵՄ օրենսդրություն)

Եվրոպական միությունում դեղերի արտադրությունը կարգավորող կանոններ

Հատոր 4

Պատշաճ արտադրական գործունեության ԵՄ ուղեցույց
Բժշկության եւ անասնաբուժության մեջ օգտագործվող դեղեր

Մաս I

Գլուխ 6. Որակի հսկում

Փաստաթղթի պատմությունը	
Փաստաթղթի լրամշակում՝ «Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագրի մասին» նոր գլուխ ներառելու եւ էտալոնային նմուշների վերաբերյալ 6.14 մասը ճշտելու նպատակով	2005 թվականի հոկտեմբեր
Լրամշակված տարբերակը գործողության մեջ մտնելու ամսաթիվը	2006 թվականի հունիսի 1

Commission Européenne, B-1049 Bruxelles / Europese Commissie, B-1049 Brussel – Belgium:

Հեռախոսահամարը՝ (32-2) 299 11 11

Բովանդակություն

Սկզբունքը

Ընդհանուր դրույթները

Որակի լաբորատոր հսկման պատշաճ գործունեությունը

Փաստաթղթավորումը

Նմուշառումը

Թեստավորումը

Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագիրը

Սկզբունքը

Որակի հսկման ստորաբաժանումները զբաղվում են նմուշառմամբ, սպեցիֆիկացիաներով եւ թեստավորմամբ, ինչպես նաեւ կազմակերպման, փաստաթղթավորման եւ թողարկման այն աշխատանքներով, որոնք երաշխավորում են, որ անհրաժեշտ եւ համապատասխան թեստերը կատարվել են, ինչպես նաեւ ապահովում են, որ նյութերը կամ արտադրանքը չթողարկվեն օգտագործման կամ իրացման համար, քանի դեռ դրանց որակը որպես բավարար չի գնահատվել:

Որակի հսկումը չի սահմանափակվում լաբորատոր փորձերով, այլ պետք է ներգրավված լինի բոլոր այն որոշումների կայացման գործընթացում, որոնք կապ ունեն արտադրանքի որակի հետ: Որակի հսկման անկախությունն արտադրությունից կարեւորագույն պայման է՝ որակի հսկման բաժնի բավարար աշխատանքի համար: (Տե՛ս նաեւ Գլուխ 1-ը):

Ընդհանուր դրույթները

- 6.1 Արտադրության լիցենզիա ունեցող ցանկացած կազմակերպություն պետք է ունենա որակի հսկման բաժին: Այդ բաժինը պետք է անկախ լինի այլ բաժիններից եւ ղեկավարվի համապատասխան որակավորում ու փորձ ունեցող անձի կողմից, որն իր տրամադրության տակ ունի որակի հսկման մեկ կամ մի քանի լաբորատորիաներ: Որակի հսկման բոլոր միջոցառումների արդյունավետ եւ հուսալի իրականացումն ապահովելու համար պետք է ունենալ համապատասխան ռեսուրսներ:
- 6.2 Որակի հսկման բաժնի պետի հիմնական պարտականությունները ներկայացված են 2-րդ գլխում: Որակի հսկման բաժինն, ընդհանուր առմամբ, ունի նաեւ այլ պարտականություններ՝ սահմանել, վալիդացնել եւ կիրառել որակի հսկման բոլոր ընթացակարգերը, պահել նյութերի եւ արտադրանքի էտալոնային նմուշները, ապահովել նյութերի եւ արտադրանքի տարաների ճիշտ պիտակավորումը, ապահովել արտադրանքի կայունության մոնիթորինգը, մասնակցել արտադրանքի որակի վերաբերյալ բողոքների ուսումնասիրությանը եւ այլն: Այս բոլոր գործողությունները պետք է իրականացվեն նախապես հաստատված գրավոր կարգերի համաձայն եւ, հարկ եղած դեպքում, արձանագրվեն:
- 6.3 Պատրաստի արտադրանքի գնահատման համար պետք է հաշվի առնվեն բոլոր համապատասխան գործոնները, այդ թվում նաեւ՝ արտադրական պայմանները, ներարտադրական թեստավորման արդյունքները, արտադրության (ներառյալ փաթեթավորման) վերաբերյալ փաստաթղթերի վերանայումը, արտադրանքի համապատասխանությունը պատրաստի արտադրանքի սպեցիֆիկացիաներին եւ վերջնական փաթեթի զննումը:
- 6.4 Որակի հսկման բաժնի անձնակազմը կարող է մուտք գործել արտադրամասեր՝ հարկ եղած դեպքում նմուշառում եւ ուսումնասիրություն կատարելու նպատակով:

Որակի լաբորատոր հսկման պատշաճ գործունեությունը

- 6.5 Որակի հսկման լաբորատորիայի տարածքը եւ սարքավորումները պետք է բավարարեն 3-րդ գլխում ներկայացված՝ որակի հսկման տարածքներին ներկայացվող ընդհանուր ու հատուկ պահանջները:
- 6.6 Լաբորատորիաների անձնակազմը, տարածքները եւ սարքավորումները պետք է բավարար լինեն՝ արտադրական գործընթացների բնույթով եւ ծավալով պայմանավորված աշխատանքներն իրականացնելու համար: Արտաքին լաբորատորիաների օգտագործումը, 7-րդ գլխում (Պայմանագրի վերլուծություն) մանրամասնորեն ներկայացված սկզբունքների համաձայն, կարող է թույլատրվել որոշակի հիմնավորումներով, սակայն այդ մասին որակի հսկման արձանագրությունների մեջ պետք է նշվի:

Փաստաթղթավորումը

- 6.7 Լաբորատոր փաստաթղթերը կազմելիս պետք է հետեւել 4-րդ գլխում ներկայացված սկզբունքներին: Այդ փաստաթղթերը հիմնականում վերաբերում են որակի հսկմանը, եւ հետեւյալ տվյալները պետք է ցանկացած պահի մատչելի լինեն որակի հսկման բաժնի համար՝
- սպեցիֆիկացիաները,
 - նմուշառման ընթացակարգերը,
 - թեստավորման ընթացակարգերը եւ արձանագրությունները (այդ թվում՝ անալիզի տեղեկանքները եւ (կամ) լաբորատոր մատյանները),
 - թեստավորման արդյունքների մասին հաշվետվությունները եւ (կամ) հավաստագրերը,
 - միջավայրի մոնիթորինգից ստացված տվյալները, եթե կա նման պահանջ,
 - անհրաժեշտության դեպքում, թեստավորման մեթոդների վալիդացման արձանագրությունները,
 - սարքերի չափաբերման եւ սարքավորումների շահագործման մեթոդներն ու

արձանագրությունները:

- 6.8 Որակի հսկման հետ առնչվող ցանկացած փաստաթուղթ, որը վերաբերում է սերիայի մասին արձանագրությանը, պետք է պահվի մեկ տարի՝ սերիայի պիտանիության ժամկետի ավարտից հետո եւ առնվազն հինգ տարի՝ թիվ 2001/83/ԵՆ հրահանգի 51(3) հոդվածով սահմանված հավաստագրումից հետո:
- 6.9 Որոշ տեսակի տվյալների պարագայում (օրինակ՝ թեստավորման արդյունքների, արտադրողականության, միջավայրի հսկողության) առաջարկվում է արձանագրություններն այնպես կազմել, որ հնարավոր լինի գնահատել զարգացման միտումները:
- 6.10 Ի հավելումն սերիայի մասին արձանագրության մաս կազմող տեղեկատվության, այլ սկզբնական տվյալներ՝ ինչպիսիք են լաբորատոր մատյանները եւ (կամ) արձանագրությունները, պետք է պահպանվեն ու ցանկացած պահի մատչելի լինեն:

Նմուշառումը

- 6.11 Նմուշառումը պետք է կատարվի հաստատված գրավոր ընթացակարգի համաձայն, որում պետք է նշվի՝
- նմուշառման մեթոդը,
 - օգտագործվող սարքավորումները,
 - վերցվելիք նմուշի չափը,
 - գործող պահանջների համաձայն՝ նմուշը բաժանելու վերաբերյալ հրահանգները,
 - նմուշառման համար օգտագործվող տարայի տեսակը եւ վիճակը,
 - տարբերիչ նշանների տեղադրում այն կոնտեյներների վրա, որոնցից արդեն նմուշներ են վերցվել,
 - հատուկ նախազգուշական միջոցները, որոնց պետք է հետեւել հատկապես ստերիլ կամ առողջության համար վնասակար նյութերի նմուշառում կատարելիս,

- պահպանման պայմանները,
- նմուշառման սարքավորումների մաքրման եւ պահպանման հրահանգները:

6.12 Էտալոնային նմուշներն այն նյութի կամ արտադրանքի սերիայի տիպային օրինակներն են, որից դրանք վերցված են: Գործընթացի ամենակարեւոր փուլի (օրինակ՝ գործընթացի սկզբի կամ ավարտի) մոնիթորինգի նպատակով կարելի է վերցնել նաեւ այլ նմուշներ:

6.13 Վերցված նմուշների տարաների վրա պետք է պիտակ փակցնել՝ նշելով նյութի բաղադրությունը, սերիայի համարը, նմուշառման ամսաթիվը եւ այն տարաները, որոնցից վերցվել են նմուշները:

6.14 Էտալոնային եւ արխիվային նմուշների վերաբերյալ հետագա ցուցումները ներկայացված են 19-րդ հավելվածում:

Թեստավորումը

6.15 Անալիտիկ մեթոդները պետք է վալիդացվեն: Գրանցման հավաստագրով նախատեսված բոլոր անալիզները պետք է իրականացվեն հաստատված մեթոդաբանությամբ:

6.16 Արդյունքները պետք է արձանագրվեն եւ ստուգվեն՝ ապահովելու համար միմյանց հետ համապատասխանությունը: Բոլոր հաշվարկները պետք է լրջորեն ուսումնասիրվեն:

6.17 Կատարված թեստերը պետք է արձանագրվեն, եւ այդ արձանագրությունները պետք է ներառեն առնվազն հետևյալ տվյալները՝

ա) նյութի կամ արտադրանքի անվանումը եւ, հարկ եղած դեպքում, դեղաձևը,

բ) սերիայի համարը եւ, հարկ եղած դեպքում, արտադրողի եւ (կամ) մատակարարի անունը,

գ) հղումներ համապատասխան սպեցիֆիկացիաներին եւ թեստավորման ընթացակարգերին,

դ) անալիզների արդյունքները, այդ թվում՝ դիտարկումները եւ հաշվարկները, ինչպես նաեւ հղում՝ վերլուծության մասին հավաստագրերին,

ե) թեստավորման ամսաթիվը,

զ) թեստավորումն իրականացրած անձանց անուններն ու ազգանունները,

է) անհրաժեշտության դեպքում, թեստավորման արդյունքները եւ հաշվարկներն ստուգող անձանց անուններն ու ազգանունները,

ը) թողարկման կամ խոտանման վերաբերյալ հստակ ձեւակերպում (կամ կարգավիճակին վերաբերող այլ որոշում) եւ նշանակված պատասխանատու անձի ստորագրությունն ու ամսաթիվը:

6.18 Ներարտադրական բոլոր ստուգումները, այդ թվում՝ նաեւ արտադրատարածքում արտադրական անձնակազմի կողմից կատարվող ստուգումները, պետք է կատարվեն որակի հսկման գործընթացով հաստատված ընթացակարգերի համաձայն, իսկ արդյունքները պետք է արձանագրվեն:

6.19 Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձվի լաբորատոր ռեագենտների որակին, մենզուրներին, ստանդարտ լուծույթներին, էտալոնային նմուշներին եւ սննդային միջավայրերին: Դրանք պետք է պատրաստվեն նախապես հաստատված գրավոր ընթացակարգերի համաձայն:

6.20 Երկարաժամկետ օգտագործման համար նախատեսված լաբորատոր ռեագենտների սրվակների վրա պետք է լինեն դրանց պատրաստման ամսաթիվը եւ դրանք պատրաստող անձի ստորագրությունը: Անկայուն ռեագենտների եւ սննդային միջավայրերի պիտանելիության ժամկետները, ինչպես նաեւ պահպանման հատուկ պայմանները պետք է նշվեն պիտակի վրա: Ավելին, ստանդարտ լուծույթների սրվակների վրա պետք է նշված լինեն ստանդարտացման գործակիցները եւ ամսաթվերը:

6.21 Հարկ եղած դեպքում, փորձում օգտագործվող նյութի (օրինակ՝ ռեագենտի կամ էտալոնային նմուշի) ստացման ամսաթիվը պետք է նշվի տարայի վրա: Անհրաժեշտ է հետեւել օգտագործման եւ պահպանման հրահանգներին: Առանձին դեպքերում կարող է անհրաժեշտ լինի փորձեր կատարել՝ ռեագենտների ինքնությունը՝ դրանց

ստացման պահին կամ նախքան դրանց օգտագործումը պարզելու համար:

6.22 Բաղադրամասերը, նյութերը կամ արտադրանքը փորձարկելու համար օգտագործվող կենդանիները, հարկ եղած դեպքում, պետք է նախքան օգտագործումը ենթարկվեն կարանտինի: Դրանք պետք է պահվեն եւ հսկվեն այնպես, որպեսզի երաշխավորվի դրանց օգտագործելիությունը՝ նախատեսված նպատակների համար: Դրանք պետք է նույնականացվեն, իսկ համապատասխան արձանագրությունները պետք է պահվեն՝ ցույց տալու համար դրանց օգտագործման պատմությունը:

Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագիրը

6.23 Շուկայահանումից հետո դեղերի կայունությունը պետք է շարունակաբար ուսումնասիրվի համապատասխան ծրագրի շրջանակներում, որը թույլ կտա բացահայտել կայունությանը վերաբերող ցանկացած խնդիր (օրինակ՝ խառնուրդների պրոֆիլի կամ լուծելիության պրոֆիլի փոփոխությունները), որը կապված է շուկայահանված փաթեթում գետեղված նկարագրության հետ:

6.24 Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագրի նպատակը արտադրանքի որակին՝ դրա պահպանման տեւողության ամբողջ ընթացքում, հետեւելն է, պարզելու համար, թե որքանով է արտադրանքը համապատասխանում եւ որքանով այն կարող է համապատասխանել սահմանված սպեցիֆիկացիաներին՝ պիտակի վրա նշված պայմաններում պահվելու դեպքում:

6.25 Ծրագիրը հիմնականում տարածվում է սպառողական փաթեթով վաճառվող դեղերի վրա, սակայն պետք է հաշվի առնել նաեւ ծրագրում բալք արտադրանքի ընդգրկման հնարավորությունը: Օրինակ՝ եթե բալք արտադրանքը երկար ժամանակով պահեստավորվում է՝ նախքան փաթեթավորվելը եւ (կամ) արտադրատարածքից փաթեթավորման տարածք տեղափոխվելը, պետք է գնահատել եւ ուսումնասիրել արտաքին պայմանների ազդեցությունը փաթեթավորված արտադրանքի կայունության վրա: Ավելին, պետք է դիտարկել այն միջանկյալ արտադրանքը, որը պահվում է օգտագործվում է երկար ժամանակ: Վերականգնված արտադրանքի կայունությունն ստուգվում է արտադրանքի մշակման ընթացքում եւ կարող է հետագայում կանոնավոր հիմունքներով չուսումնասիրվել: Այնուամենայնիվ, հարկ եղած դեպքում, կարող է

ուսումնասիրվել նաև վերականգնված արտադրանքի կայունությունը:

6.26 Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագիրը պետք է նկարագրվի գրավոր արձանագրության մեջ՝ հետեւելով 4-րդ գլխում նշված ընդհանուր կանոններին, իսկ արդյունքները պետք է ներկայացվեն զեկույցի տեսքով: Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագրի համար օգտագործվող սարքավորումները (կայունության գնահատման խցեր եւ այլն) պետք է բավարարեն սահմանված չափանիշները եւ շահագործվեն 3-րդ գլխում ու 5-րդ հավելվածում նշված ընդհանուր կանոնների համաձայն:

6.27 Կայունության ուսումնասիրության շարունակական ծրագրի արձանագրությունը պետք է պահվի մինչեւ պահպանման տևողության ավարտը եւ պետք է ներառի առնվազն հետեւյալ պարամետրերը՝

- սերիայի (սերիաների) համարը՝ ըստ դեղաչափի եւ սերիայի չափի (եթե դրա անհրաժեշտությունը կա)
- ֆիզիկական, քիմիական, մանրէաբանական եւ կենսաբանական հետազոտության համապատասխան մեթոդները,
- ընդունման չափանիշները,
- հղում անալիզի մեթոդներին,
- տարայի փակման համակարգի (համակարգերի) նկարագիրը,
- փորձերի անցկացման պարբերականությունը (ժամկետները),
- պահպանման պայմանների նկարագրությունը (պետք է կիրառվեն երկարաժամկետ հետազոտության համար նախատեսված ICH (ներդաշնակեցման միջազգային համաժողով) ստանդարտացված պայմանները՝ արտադրանքի պիտակավորմանը համապատասխան),
- դեղին բնորոշ այլ կիրառելի պարամետրեր:

6.28 Կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագրի արձանագրությունը կարող է տարբերվել գրանցման վկայագրի դոսյեում ներկայացված՝ կայունության սկզբնական երկարաժամկետ ուսումնասիրության արձանագրությունից, եթե այն հիմնավորված

և ամրագրված է արձանագրության մեջ (օրինակ՝ հետազոտությունների հաճախականությունը կամ ICH շրջանակներում կատարված առաջարկությունները լրամշակելիս):

6.29 Սերիաների թիվը և թեստավորման հաճախականությունը պետք է բավարար չափով տվյալներ ապահովեն՝ միտումները վերլուծելու համար: Եթե այլ բան հաստատված չէ, բոլոր դեղաչափերով և բոլոր տեսակի առաջնային փաթեթավորմամբ արտադրված դեղերի տարեկան առնվազն մեկ սերիա, հարկ եղած դեպքում, պետք է ընդգրկվի կայունության ծրագրում (քանի դեռ ոչ մի սերիա չի արտադրվել այդ տարվա ընթացքում): Այն դեպքերում, երբ տվյալ արտադրանքի կայունության ընթացիկ հսկման համար պահանջվում է փորձեր անցկացնել կենդանիների վրա, և դրան որեւէ այլընտրանք չկա, կամ վալիդացված մեթոդներ չկան, հաճախակի կատարվող հետազոտությունների մեջ կարող է հաշվի առնվել ռիսկ-օգուտ մոտեցումը: Կայունության ստուգման համար կարող է կիրառվել եզրային արժեքների ստուգման (bracketing) և ստուգումների ֆիքսված գրաֆիկի (matrixing) սկզբունքը, եթե դա գիտականորեն հիմնավորված լինի արձանագրության մեջ:

6.30 Որոշ իրավիճակներում, պետք է լրացուցիչ սերիաներ ներառել կայունության ուսումնասիրության ընթացիկ ծրագրում: Օրինակ, կայունության ընթացիկ ուսումնասիրություն պետք է կատարվի տեխնոլոգիական կամ փաթեթավորման գործընթացի հետ կապված որեւէ էական փոփոխության կամ շեղման դեպքում: Պետք է դիտարկել նաև կրկնակի մշակման, վերամշակման կամ վերականգնման գործընթացի ներառումը:

- 6.31 Կայունության ընթացիկ ուսումնասիրությունների արդյունքները պետք է մատչելի լինեն հիմնական անձնակազմի եւ, մասնավորապէս, որակավորված անձի (անձանց) համար: Եթէ կայունության ընթացիկ ուսումնասիրությունները կատարվում են բալք կամ պատրաստի արտադրանքի արտադրման տարածքից դուրս այլ տարածքում, շահագրգիռ կողմերի միջեւ պետք է գրավոր համաձայնություն առկա լինի: Կայունության ընթացիկ ուսումնասիրությունների արդյունքները պետք է առկա լինեն արտադրատարածքում՝ իրավասու մարմնի կողմից վերանայման համար:
- 6.32 Սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող կամ էապէս ատիպիկ միտումները պետք է ուսումնասիրվեն: Սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող ցանկացած արդյունքի կամ էապէս բացասական միտման մասին պետք է զեկուցվի համապատասխան իրավասու մարմիններին: Շուկա հանված սերիաների վրա հնարավոր ազդեցությունը պետք է դիտարկվի ՊԱԳ ուղեցույցի 8-րդ գլխի համաձայն՝ խորհրդակցելով համապատասխան իրավասու մարմինների հետ:
- 6.33. Ստացված բոլոր տվյալների ամփոփումը՝ այդ թվում ծրագրի վերաբերյալ որեւէ միջանկյալ եզրակացություն, պետք է լինի գրավոր եւ պետք է պահպանվի: Այդ ամփոփագիրը ենթակա է պարբերական վերանայման: