

Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015)

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 №29938)

- *Примечание администрации сайта: полный текст Приказа мы размещать не стали, при желании его легко найти на сайте КонсультантПлюс. О препаратах для клинических исследований речь идет лишь в Приложении 13.*

**Приложение N 13
к Правилам надлежащей
производственной практики**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. ПРИНЦИП

1. Лекарственные препараты для клинических исследований должны быть произведены в соответствии с настоящими [Правилами](#) и с учетом положений соответствующих нормативных правовых актов Российской Федерации в зависимости от стадии разработки лекарственного препарата. Методы работы должны быть гибкими, чтобы обеспечивать возможность внесения изменений по мере расширения знаний о процессе, и должны отвечать стадии разработки лекарственного препарата.

2. При клинических исследованиях могут возникнуть дополнительные риски для участвующих в них пациентах по сравнению с рисками для тех пациентов, которые принимают зарегистрированные лекарственные препараты.

3. Применение настоящих [Правил](#) к производству исследуемых лекарственных препаратов направлено на исключение рисков для пациентов, а также на то, чтобы на результаты клинических исследований не повлияли недостаточная безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата, являющиеся следствием его ненадлежащего производства.

4. В равной мере эти требования предназначены для обеспечения постоянства от серии к серии одного и того же исследуемого лекарственного препарата, используемого в одном или в разных клинических исследованиях, а также для документального оформления и обоснования изменений в процессе разработки такого лекарственного препарата.

5. Производство исследуемых лекарственных препаратов связано с дополнительной сложностью по сравнению с производством зарегистрированных лекарственных препаратов из-за отсутствия установленных процедур, существующих различий в схемах клинических исследований и, как следствие, разных требований к упаковкам, необходимости рандомизации и кодирования (маскирования, использование "слепого" метода), а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания лекарственных препаратов. Кроме того, данные об эффективности и токсичности лекарственного препарата могут быть неполными, валидация процесса может быть неполной или могут использоваться зарегистрированные лекарственные препараты, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы. Персонал производителя должен пройти подготовку по применению настоящих [Правил](#) в отношении исследуемых лекарственных препаратов. Должно быть установлено взаимодействие со

спонсорами клинических исследований, которые являются ответственными за организацию клинических исследований, включая качество исследуемых лекарственных препаратов. Возросшая сложность технологических процессов требует применения высокоэффективной фармацевтической системы качества.

6. Настоящим Приложением также установлены требования к оформлению заказов, отгрузке, транспортировке и возврату лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

Лекарственные препараты, не являющиеся исследуемыми

7. Пациентам могут быть предоставлены лекарственные препараты, которые не являются исследуемыми препаратами, плацебо или препаратами сравнения. Такие лекарственные препараты могут применяться в качестве сопутствующей терапии или для оказания медицинской помощи с целью профилактики, диагностики или лечения, и (или) вследствие необходимости обеспечения пациентам медицинского ухода. Такие препараты также допускается применять в соответствии с протоколом клинического исследования с целью стимулирования физиологической реакции. Эти лекарственные препараты не являются исследуемыми лекарственными препаратами и могут быть предоставлены спонсором или исследователем. Спонсор должен гарантировать, что данные лекарственные препараты соответствуют заявлению о выдаче разрешения на проведение клинического исследования и имеют требуемое для цели исследования качество. При этом он должен принять во внимание источник лекарственных препаратов, являются ли такие лекарственные препараты зарегистрированными и были ли они переупакованы. Рекомендуется привлекать к этой работе уполномоченное лицо и учитывать его мнение.

Лицензирование производства и подготовка к применению

8. Как полное производство, так и отдельные стадии производства исследуемых лекарственных препаратов, а также различные процессы их разделения, упаковки или их передача подлежат лицензированию. Лицензия на производство лекарственных средств не требуется для подготовки к применению исследуемых лекарственных препаратов в медицинских организациях.

9. В рамках указанных положений под подготовкой к применению понимается простой процесс, такой как:

растворение или диспергирование исследуемого лекарственного препарата для его введения пациенту, или

разведение или смешивание исследуемых(ого) лекарственных(ого) препаратов(а) с другим веществом (веществами), используемого(ых) как носитель с целью введения лекарственного препарата.

10. Смешивание нескольких ингредиентов вместе, включая действующее вещество, с целью получения исследуемого лекарственного препарата не является подготовкой к применению.

11. Исследуемый лекарственный препарат должен быть в наличии до процесса подготовки к применению.

12. Процесс подготовки к применению рекомендуется осуществлять непосредственно перед введением.

13. Такой процесс должен быть изложен в заявлении о выдаче разрешения на проведение клинического исследования и (или) досье исследуемого лекарственного препарата и в протоколе клинического исследования либо в соответствующей инструкции, имеющейся в медицинской организации.

II. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

14. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

досье на лекарственный препарат - комплект документов, содержащих всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных инструкций по производству, упаковке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного препарата;

заказ - задание на производство, упаковку и (или) доставку определенного количества единиц исследуемых(ого) лекарственных(ого) препаратов(а);

импортер исследуемого лекарственного средства - лицо, имеющее право на импорт исследуемого лекарственного препарата, оформленное в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации;

исследователь - физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в медицинской организации. В случае проведения исследования в медицинской организации группой лиц исследователем (именуемым также главным исследователем) является руководитель группы;

исследуемый лекарственный препарат - лекарственный препарат или плацебо, исследуемые или используемые в качестве препарата сравнения при проведении клинического исследования. К исследуемым лекарственным препаратам относятся также уже зарегистрированные лекарственные препараты, если способ их применения или производства (лекарственная форма или упаковка) отличается от зарегистрированного, а также в случае их использования по еще не одобренным показаниям или для получения дополнительной информации об уже зарегистрированной лекарственной форме;

клиническое исследование - любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и (или) других фармакодинамических эффектов исследуемого(ых) лекарственного(ых) препарата(ов) и (или) для выявления нежелательных реакций на него (них), и (или) для изучения его (их) всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценки его (их) безопасности и (или) эффективности;

отгрузка - операции по упаковке для отгрузки и по транспортировке заказанных исследуемых лекарственных препаратов;

препарат сравнения - исследуемый лекарственный препарат или зарегистрированный лекарственный препарат (для активного контроля) либо плацебо, используемые для сравнения при проведении клинических исследований;

рандомизационный код - список, позволяющий установить, какую терапию с учетом рандомизации получает каждый пациент;

рандомизация - процесс распределения пациентов по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

"слепой" метод ("маскировка") - метод, при применении которого одна или более сторон, участвующих в исследовании, не информированы о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях). Простой "слепой" метод означает неосведомленность пациента(ов), а двойной "слепой" метод - неосведомленность о проводимом(ых) терапевтическом(их) назначении (назначениях) пациента(ов), исследователя(ей), наблюдателей и в некоторых случаях лиц, анализирующих полученные данные. В отношении исследуемого лекарственного препарата "слепой" метод означает преднамеренную маскировку идентичности этого лекарственного препарата в соответствии с инструкциями спонсора. Раскрытие кода (снятие маскировки) означает раскрытие информации, позволяющей идентифицировать ранее замаскированный лекарственный препарат;

спонсор - юридическое лицо, осуществляющее организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

III. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

15. (1) Фармацевтическая система качества, разработанная и проверенная производителем, должна соответствовать требованиям настоящих [Правил](#), относящимся к

исследуемым лекарственным препаратам, должна быть документально оформлена и доступна спонсору.

16. (2) Спецификации и технологические инструкции на исследуемые лекарственные препараты могут изменяться в процессе их разработки, но при этом необходимо обеспечить их полный контроль и прослеживаемость всех изменений.

IV. ПЕРСОНАЛ

17. (3) Весь персонал, деятельность которого связана с исследуемыми лекарственными препаратами, должен пройти соответствующее обучение, связанное со спецификой данного вида продукции.

18. Даже в случаях, когда штат работников немногочисленный, для производства каждой серии исследуемых лекарственных препаратов должен быть определен отдельный персонал, отвечающий за производство и контроль качества.

19. (4) Уполномоченное лицо должно обеспечить наличие соответствующих систем, отвечающих требованиям настоящего Приложения. Для этого уполномоченное лицо должно иметь надлежащую подготовку в области разработки лекарственных препаратов и проведения клинических исследований. Руководство для уполномоченного лица по оценке исследуемых лекарственных препаратов приведено в [пунктах 61 - 65](#) настоящего Приложения.

V. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

20. (5) При работе с исследуемыми лекарственными препаратами информация о токсичности, активности и сенсibiliзирующих свойствах может быть неполной, в связи с этим производитель должен уделять особое внимание сведению к минимуму рисков перекрестной контаминации. Конструкция оборудования и помещений, методы испытаний и контроля, а также пределы допустимых концентраций остатков после очистки должны учитывать характер указанных рисков. В соответствующих случаях производитель должен обращать внимание на организацию работы производственными циклами (кампаниями). При выборе моющего средства необходимо учитывать растворимость лекарственного препарата для клинических исследований.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Спецификации и инструкции

21. (6) Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованную и готовую продукцию), регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке должны быть настолько полными, насколько это позволяет существующий уровень знаний о продукте. По ходу разработки лекарственного препарата их необходимо периодически оценивать и обновлять (при необходимости). В каждой новой версии должны быть учтены самые последние данные, используемая в настоящее время технология, требования [Государственной фармакопеи Российской Федерации](#) и нормативных правовых актов Российской Федерации. Новая версия должна также содержать ссылку на предыдущую версию для обеспечения прослеживаемости изменений. Производитель должен утвердить процедуру для внесения любых изменений, которые могут повлиять на качество исследуемого лекарственного препарата, в частности, на его стабильность и биоэквивалентность.

22. (7) Обоснования для внесения изменений должны быть документально оформлены. Производитель должен проанализировать влияние внесенных изменений на качество исследуемого лекарственного препарата и на проводимые клинические исследования. Результаты такого анализа должны быть оформлены документально.

Заказ

23. (8) Заказ должен содержать требование на производство и (или) упаковку определенного числа единиц продукции и (или) ее отгрузку. Заказ производителю направляется спонсором или лицом, действующим по его поручению. Заказ должен быть оформлен на бумажном носителе и (или) в электронном виде и быть достаточно четким во избежание разночтений. Заказ должен быть утвержден лицом, имеющим соответствующие полномочия, и иметь ссылку на досье на лекарственный препарат и на протокол клинических исследований.

Досье на лекарственный препарат

24. (9) Досье на лекарственный препарат должно непрерывно обновляться по мере разработки лекарственного препарата. При этом производитель должен обеспечить прослеживаемость предыдущих версий досье на лекарственный препарат.

25. Досье на лекарственный препарат должно включать в себя, в частности, следующие документы (или содержать ссылки на них):

- спецификации и аналитические методики на исходное сырье и упаковочные материалы;

- спецификации и аналитические методики на промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

- технологические инструкции;

- методики контроля в процессе производства;

- утвержденную копию этикетки;

- протоколы клинических исследований и, в соответствующих случаях, рандомизационные коды;

- договоры с исполнителями, указанные в [пунктах 237 - 255](#) настоящих Правил (при необходимости);

- данные о стабильности;

- условия хранения и транспортировки.

26. Приведенный перечень документов может изменяться в зависимости от лекарственного препарата и стадии его разработки. Содержащаяся в досье информация должна служить основой при оценке готовности для приемки и выдачи разрешения на выпуск конкретной серии уполномоченным лицом, которое должно иметь доступ к такой информации. Если разные стадии процесса производства осуществляют на разных участках, где ответственность несут разные уполномоченные лица, допускается вести отдельные досье с ограниченной информацией, имеющей отношение к деятельности на соответствующих участках.

Регламент и технологические инструкции

27. (10) Каждая производственная операция или операция по отгрузке должна выполняться в соответствии с четкой и достаточно полной инструкцией и сопровождаться оформлением соответствующих записей. Если операция не является повторяемой, то не обязательно составлять регламент и технологические инструкции. Записи имеют особое значение для подготовки окончательных текстов документов, которые будут использоваться при серийном производстве после получения регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

28. (11) Информация, содержащаяся в досье на лекарственный препарат, должна использоваться при разработке подробных инструкций по производству, упаковке, испытаниям для контроля качества, условиям хранения и транспортировки.

Инструкции по упаковке

29. (12) Исследуемые лекарственные препараты, как правило, должны упаковываться индивидуально для каждого пациента. Количество единиц упаковываемой продукции должно быть определено до начала операций по упаковке с учетом количества единиц, необходимых для проведения контроля качества, и отбора архивных образцов для хранения. После окончания упаковки и маркировки необходимо составить материальный баланс, чтобы гарантировать правильный учет каждого вида продукции для каждой стадии производства.

Записи по производству, контролю и упаковке серии продукции

30. (13) Досье на серию должно содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Это досье должно содержать все существенные замечания, обосновывающие использованные процедуры или внесенные изменения, дающие новую информацию о лекарственном препарате и позволяющие усовершенствовать производственные операции.

31. (14) Записи по производству серии продукции должны храниться не менее пяти лет после завершения или прекращения последнего клинического исследования, в котором была использована эта серия.

VII. ПРОИЗВОДСТВО

Упаковочные материалы

32. (15) В спецификациях и методиках контроля качества должны быть предусмотрены специальные меры по предотвращению случайного раскодирования из-за различий внешнего вида разных серий упаковочных материалов.

Технологические операции

33. (16) На стадии разработки лекарственного препарата необходимо определить критические параметры и виды контроля в процессе производства. Временные параметры и виды контроля в процессе производства могут быть определены на основе приобретенного опыта, в том числе предыдущих исследований по разработке. Ответственный персонал должен уделять особое внимание разработке необходимых инструкций и постоянному их совершенствованию с учетом опыта, приобретаемого в процессе производства. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованы в соответствии с имеющейся в данное время информацией.

34. (17) Допускается не проводить валидацию технологических процессов производства исследуемых лекарственных препаратов в объеме, предусматриваемом для серийного производства. В любом случае помещения и оборудование должны быть квалифицированы. Для стерильных лекарственных препаратов валидация процессов стерилизации должна проводиться в том же объеме, что и для зарегистрированных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, для обеспечения безопасности биотехнологических лекарственных препаратов для клинических исследований производитель должен подтвердить эффективность инактивации и (или) удаления вирусов и (или) других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах.

35. (18) Валидация асептических процессов представляет особую трудность при малых размерах серий продукции. В этих случаях число единиц продукции, наполняемых средами, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. При наличии возможности (в том числе для имитации процесса) производитель должен наполнять средами наибольшее число единиц продукции для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с

этим необходимо уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

Требования к препарату сравнения

36. (19) Если препарат сравнения подвергается изменениям, производитель должен обеспечить доступность данных (например, по стабильности, сравнительному изучению растворимости, биодоступности), подтверждающих, что такие изменения не окажут существенного влияния на исходные параметры качества этого лекарственного препарата.

37. (20) Срок годности препарата сравнения, указанный на первоначальной упаковке, может не совпадать со сроком годности препарата, переупакованного в другую упаковку, не обеспечивающую эквивалентный уровень защиты или если такая упаковка несовместима с препаратом. В связи с этим спонсор или лицо, действующее от его имени, должны определить приемлемую дату, до которой допускается использовать препарат, учитывая природу препарата, характеристики упаковки и условия, в которых будет храниться этот препарат. Новый срок годности должен быть обоснован и не может превышать срок годности, указанный на первоначальной упаковке. Срок годности должен согласовываться с длительностью клинического исследования.

Операции по кодированию ("слепой" метод)

38. (21) Если исследуемые лекарственные препараты кодируют, то должны быть разработаны системы, обеспечивающие кодировку и ее сохранение, но при необходимости позволяющие идентифицировать закодированную ("слепую") продукцию, в том числе номера серий исследуемого лекарственного препарата до операции по кодированию. Производитель должен предусмотреть возможность быстрой идентификации исследуемого лекарственного препарата в экстренных случаях.

Код рандомизации

39. (22) В инструкциях должны быть описаны все процедуры по созданию, защите, распределению, обработке и хранению любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых лекарственных препаратов, а также методы раскрытия кода. Производитель должен вести соответствующие записи.

Операции по упаковке

40. (23) При упаковке исследуемого лекарственного препарата может оказаться необходимым одновременное нахождение различных видов продукции на одной упаковочной линии. Производитель должен свести к минимуму риск перепутывания лекарственных препаратов путем выполнения соответствующих процедур и (или) применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

41. (24) Операции по упаковке и маркировке исследуемых лекарственных препаратов могут быть более сложными и подверженными ошибкам, которые труднее выявлять, чем при производстве зарегистрированных лекарственных препаратов. Особенно это касается исследуемых лекарственных препаратов с похожим внешним видом при использовании "слепого" метода. В связи с этим требуется принимать особые меры по предотвращению ошибок в маркировке, например, за счет сведения баланса этикеток, очистки линии, осуществления контроля в процессе производства специально обученным персоналом.

42. (25) Упаковка должна гарантировать сохранность исследуемого лекарственного препарата в надлежащем состоянии при транспортировке и хранении в промежуточных пунктах назначения. Вторичная упаковка должна быть такой, чтобы было сразу заметно ее вскрытие или любое иное вмешательство во время транспортировки.

Маркировка

43. (26) В [таблице N 1](#) объединены требования, содержащиеся в пунктах 43 - 48 настоящего Приложения. Маркировка должна обеспечивать защиту пациента, возможность прослеживания и идентификации лекарственного препарата и исследования, а также способствовать правильному применению исследуемого лекарственного препарата.

44. На этикетках должна содержаться следующая информация, если не обосновано ее отсутствие (например, при наличии централизованной электронной системы рандомизированного кодирования):

а) (a) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, юридического лица, привлеченного спонсором к организации проведения клинического исследования (далее - контрактная исследовательская организация) или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

б) (b) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии);

е) (f) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в [подпунктах "а" или "г"](#));

ж) (g) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);

з) (h) надпись "Для клинических исследований";

и) (i) условия хранения;

к) (j) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат для клинических исследований, срок годности или дата повторного контроля);

л) (k) надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара.

45. (27) Адрес и номер телефона основного контактного лица для передачи информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования могут быть не указаны на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению или карточка, на которой указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе постоянно.

46. (28) Данные должны быть приведены на русском языке. Данные, указанные в [пункте 44](#) настоящего Приложения, должны находиться как на первичной, так и на вторичной упаковке (кроме случаев, описанных в [пунктах 47 - 48](#) настоящего Приложения). Требования к содержанию маркировки на этикетках на первичной и вторичной упаковках приведены в [таблице 1](#). Также на этикетках может быть приведена информация на других языках.

47. (29) В случаях, когда исследуемый лекарственный препарат, передаваемый пациенту или лицу, осуществляющему введение исследуемого лекарственного препарата, сопровождается вторичной упаковкой, содержащей информацию, указанную в [пункте 44](#) настоящего Приложения, маркировка первичной упаковки (или любого запечатанного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) должна содержать следующую информацию:

а) (a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (b) лекарственная форма, способ введения (может не указываться для твердых пероральных форм), количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

48. (30) Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер (например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, указанные в пункте 44 настоящего Приложения), должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей эти данные. При этом на первичной упаковке должны быть указаны:

а) (a) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (b) способ введения (можно не указывать для твердых пероральных форм), и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

Таблица 1. Суммарная информация о маркировке (пункты 43 - 48)

а) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

ОБЩИЙ СЛУЧАЙ
Для первичной упаковки и вторичной упаковки (пункт 44)

Информация,
указанная в подпунктах
"а" <1> - "л"

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА
Если первичную упаковку и вторичную упаковку хранят вместе (пункт 47)
<5>

Информация,
указанная в подпунктах
"а" <2> "б" <3> "в" "г"
"д"

б) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность;

в) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии);

е) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в подпунктах "а" или "г");
ж) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);

з) надпись "Для клинических исследований";
и) условия хранения;
к) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат, срок годности или дата повторного контроля);
л) надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА
Блистеры или упаковки
малого размера (пункт 48)
<5>

Информация,
указанная в подпунктах
"а" <2> "б" <3>, <4> "в"
"г" "д"

Примечания:

<1> Адрес и номер телефона основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования может не содержаться на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению лекарственного препарата или карточка, где указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе все время (пункт 45 настоящего Приложения).

<2> Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования.

<3> Способ введения можно не указывать для твердых пероральных лекарственных форм.

<4> Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

<5> Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в пункте 44 настоящего Приложения.

49. (31) Для пояснения указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережения и (или) инструкции по обращению с лекарственным препаратом.

50. (32) В случае проведения клинических исследований, когда:

а) нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

б) при исследовании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные в соответствии с законодательством Российской Федерации;

в) в исследовании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, утвержденным при регистрации,
- на первичной упаковке так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены следующие данные:

(i) название (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

(ii) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать медицинскую организацию, исследователя и субъекта исследования.

51. (33) Если необходимо изменить дату, до которой может использоваться исследуемый лекарственный препарат, на упаковку должна быть нанесена дополнительная

этикетка. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой допускается использовать лекарственный препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, который необходим для контроля качества. Нанесение дополнительной этикетки должно осуществляться организациями, имеющими лицензию на производство лекарственных средств или лицензию на фармацевтическую деятельность (хранение лекарственных препаратов для медицинского применения). При необходимости нанесение дополнительной этикетки может осуществляться в медицинской организации фармацевтическим работником данной организации или под его контролем, либо медицинским работником медицинской организации в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации. Если это невозможно, нанесение дополнительной этикетки может осуществлять монитор клинического исследования, который прошел соответствующее обучение. Указанную операцию необходимо проводить в соответствии с настоящими [Правилами](#), специальными и стандартными операционными процедурами, а при необходимости передавать их выполнение другой организации по договору. Проведение указанной операции должен контролировать другой работник. Нанесение дополнительной этикетки должно быть тщательным образом оформлено документально как в документах клинического исследования, так и в досье на серию.

VIII. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

52. (34) Поскольку процессы могут быть не окончательно определены или не в полной мере валидированы, необходимо уделять особое внимание испытаниям для обеспечения гарантии того, что каждая серия продукции соответствует спецификации.

53. (35) Контроль качества необходимо осуществлять в соответствии с досье на лекарственный препарат. Производитель должен проводить проверку эффективности кодирования и документально оформлять ее результаты.

54. (36) Образцы исследуемых лекарственных препаратов должны храниться в двух целях: для обеспечения наличия образца для аналитических испытаний и для обеспечения наличия образца готового лекарственного препарата. Таким образом, образцы можно разделить на две категории:

контрольный образец - образцы серии исходного сырья, упаковочных материалов, лекарственного препарата в первичной упаковке или готового лекарственного препарата, которые хранят для проведения анализа в случае возникновения такой необходимости. Производитель должен сохранять образцы с критических промежуточных стадий (например, со стадий, после которых предусматривается проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск) и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если это позволяет стабильность образцов;

архивный образец - образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности.

55. 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. Контрольные и архивные образцы исследуемого лекарственного препарата, в том числе закодированного лекарственного препарата, должны сохраняться не менее двух лет после завершения или прекращения последнего клинического исследования, в котором использовалась данная серия (в зависимости от того, какой из периодов дольше).

56. Производитель должен уделять внимание хранению архивных образцов до тех пор, пока не будет составлен отчет о клиническом исследовании, для обеспечения возможности подтверждения идентичности лекарственного препарата, что необходимо при

расследованиях непредвиденных случаев или противоречивых результатов таких исследований.

57. (37) Место хранения контрольных и архивных образцов должно быть определено в соглашении между спонсором и производителем(ями). К таким местам необходимо обеспечить своевременный доступ представителей уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

58. Контрольные образцы готового лекарственного препарата должны сохраняться в Российской Федерации или в третьей стране, если между Российской Федерацией и третьей страной-экспортером существуют соглашения, которые гарантируют, что производитель исследуемого лекарственного препарата придерживается правил надлежащего производства, требования которых не ниже требований настоящих [Правил](#). В исключительных случаях контрольные образцы готового лекарственного препарата могут храниться у производителя в третьей стране. В указанном случае это должно быть обосновано и документально оформлено в виде соглашения между спонсором, импортером в Российскую Федерацию и производителем лекарственного препарата в третьей стране.

59. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее двух полных аналитических исследований серии продукции в соответствии с требованиями досье на лекарственный препарат, поданного в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти для получения разрешения на проведение клинического исследования.

60. Для архивных образцов допускается хранить информацию в отношении окончательно упакованных единиц лекарственных препаратов в виде письменных или электронных записей, если такие записи обеспечивают достаточную информацию. В последнем случае система хранения должна соответствовать требованиям, установленным [Приложением N 11](#) к настоящим Правилам.

IX. ВЫДАЧА РАЗРЕШЕНИЯ НА ВЫПУСК СЕРИЙ

61. (38) Не допускается выдача разрешения на выпуск исследуемых лекарственных препаратов до тех пор, пока уполномоченное лицо не удостоверит выполнение установленных требований с учетом положений, предусмотренных [пунктами 62 - 63](#) настоящего Приложения.

62. (39) На выполнение уполномоченным лицом своих обязанностей в отношении исследуемых лекарственных препаратов влияют разные факторы, которые перечислены ниже:

а) лекарственный препарат произведен в Российской Федерации, но не зарегистрирован в Российской Федерации: при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования необходимо удостоверить, что исследуемый лекарственный препарат произведен и проверен в соответствии с требованиями настоящих [Правил](#), досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти;

б) лекарственный препарат зарегистрирован в Российской Федерации, поставляется организацией оптовой торговли, которая находится в Российской Федерации, независимо от того, где производится лекарственный препарат: действуют требования, перечисленные в [подпункте "а"](#) настоящего пункта, но объем предоставленных данных может быть ограничен подтверждением того, что лекарственный препарат соответствует заявлению на выдачу разрешения на проведение клинического исследования и любой последующей обработки с целью кодирования, осуществления специальной упаковки или маркировки для этого исследования. Досье на лекарственный препарат также может быть ограниченным по объему ([пункты 24 - 26](#) настоящего Приложения);

в) лекарственный препарат импортирован непосредственно из третьей страны: необходимо подтвердить, что он произведен и проверен в соответствии с правилами надлежащего производства, требования которых не ниже, чем требования настоящих

Правил, досье на лекарственный препарат, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования. Если исследуемые лекарственные препараты ввезены из третьей страны и являются объектом соглашения, принятого между Российской Федерацией и этой страной, например таким, как соглашение о взаимном признании, любое подобное соглашение предусматривает применение требований в отношении этого лекарственного препарата, не ниже, чем требования настоящих **Правил**. При отсутствии соглашения о взаимном признании уполномоченное лицо на основе информации о системе качества производителя должно установить, что применяются требования не ниже, чем требования настоящих **Правил**. Эту информацию, как правило, получают путем участия в аудите фармацевтической системы качества производителей. И в первом, и во втором случае уполномоченное лицо может выполнить оценку соответствия на основании документации, предоставленной производителем из другой страны (**пункт 63** настоящего Приложения);

г) при ввозе препаратов сравнения, когда невозможно гарантировать, что каждая серия продукции была произведена в соответствии с требованиями не ниже, чем требования настоящих **Правил**, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая произведенная серия прошла все виды контроля и испытаний, необходимых для подтверждения ее качества, а также что имеется соответствующая информация, предоставленная спонсором уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования.

63. (40) При оценке каждой серии продукции перед выдачей разрешения на выпуск должны быть рассмотрены следующие факторы, обстоятельства и документы:

досье на серию, в том числе записи по контролю качества, записи по контролю в процессе производства и записи разрешения на выпуск, свидетельствующие о соответствии серии продукции досье на лекарственный препарат, заказу, протоколу исследования и коду рандомизации. В эти записи должны быть внесены все отклонения или внесенные в плановом порядке изменения, а также любые дополнительные проверки или испытания. Записи должны быть полными и должны быть согласованы персоналом, уполномоченным на это в соответствии с фармацевтической системой качества;

условия производства;

данные о валидации оборудования, процессов и методик;

проверка окончательной упаковки;

результаты любых анализов или испытаний, проведенных после импортирования, если необходимо;

отчеты о стабильности;

данные о поставщике и проверке условий хранения и транспортировки;

отчеты об аудитах системы качества производителя;

документы, подтверждающие право производителя на производство исследуемых лекарственных препаратов (включая препараты сравнения) на экспорт, выданные уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

требования нормативных правовых актов Российской Федерации в отношении регистрационного досье, применяемые требования настоящих **Правил** и любые подтверждения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о соблюдении требований настоящих **Правил**;

иные факторы, которые уполномоченное лицо считает значимыми в отношении качества серии.

64. Значимость вышеприведенных факторов зависит от страны, в которой производят лекарственный препарат, производителя, статуса регистрации лекарственного препарата (зарегистрирован ли он в Российской Федерации или в третьих странах), а также от фазы клинической разработки. Спонсор должен гарантировать, что все факторы, принятые во внимание уполномоченным лицом, выполняющим оценку серии, соответствуют

информации, предоставленной уполномоченному федеральному органу исполнительной власти при подаче заявления на выдачу разрешения на проведение клинического исследования (пункт 68 настоящего Приложения).

65. (41) Если исследуемые лекарственные препараты производят и упаковывают на разных участках, за которые несут ответственность разные уполномоченные лица, должны быть соблюдены требования, установленные Приложением N 16 к настоящим Правилам.

66. (42) Если настоящими Правилами, а также иными нормативными правовыми актами Российской Федерации предусмотрено осуществление операций по упаковке или маркировке в медицинской организации фармацевтическим работником или под его контролем, либо медицинским работником медицинской организации, удостоверения данных операций уполномоченным лицом не требуется. Однако спонсор несет ответственность за обеспечение надлежащего документального оформления данной деятельности, соответствие требованиям настоящих Правил и при необходимости должен проводить консультации с уполномоченным лицом.

Х. ТРАНСПОРТИРОВКА

67. (43) Исследуемые лекарственные препараты должны оставаться под контролем спонсора до завершения двухэтапной процедуры выдачи разрешения на выпуск: оценки соответствия уполномоченным лицом и выдачи спонсором разрешения на выпуск для использования в клиническом исследовании после соблюдения установленных требований. Оба этапа должны быть оформлены документально, а записи должны храниться непосредственно у спонсора или у лица, которое действует от его имени.

68. (44) Транспортировку исследуемых лекарственных препаратов необходимо осуществлять в соответствии с инструкциями, предоставленными в распоряжение спонсором или лицом, действующим от его имени.

69. (45) До поставки исследуемых лекарственных препаратов к месту проведения исследований должны быть установлены правила по раскодированию лекарственных препаратов персоналом, имеющим соответствующие полномочия.

70. (46) Необходимо хранить подробный перечень отгруженной продукции, составленный производителем или импортером. Особое внимание требуется уделять точности указания наименования и адреса получателя.

71. (47) Передачу исследуемых лекарственных препаратов из одного места проведения исследований в другое необходимо проводить только в исключительных случаях. Порядок такой передачи должен быть установлен стандартной операционной процедурой. Необходимо проверить совокупность имеющихся о лекарственном препарате сведений за тот период, когда он находился вне контроля производителя, например, с помощью отчетов о мониторинге клинических исследований или регистрации условий хранения на предыдущем месте проведения исследований. Такая проверка должна учитываться при оценке возможности передачи продукции. К участию в проверке необходимо привлекать уполномоченное лицо. При необходимости лекарственный препарат должен быть возвращен производителю для повторной маркировки и для его оценки уполномоченным лицом. Необходимо хранить записи и обеспечивать полное отслеживание подобных передач.

XI. ПРЕТЕНЗИИ

72. (48) Выводы по результатам любого расследования, проведенного в связи с поступлением претензии по качеству лекарственного препарата, рассматриваются производителем или импортером и спонсором (если это не одно и то же лицо). В этом должны участвовать уполномоченное лицо и лица, ответственные за проведение соответствующего клинического исследования, чтобы оценить возможное влияние претензии на клиническое исследование, разработку лекарственного препарата и пациентов.

ХII. ОТЗЫВЫ И ВОЗВРАТЫ

Отзывы

73. (49) Порядок отзыва исследуемых лекарственных препаратов и его документального оформления должен быть согласован между спонсором и производителем или импортером (если это не одно и то же лицо). Исследователь и монитор клинического исследования должны понимать свои обязанности при выполнении отзыва.

74. (50) Спонсор должен гарантировать, что поставщик любого препарата сравнения или других лекарственных препаратов, используемых в клиническом исследовании, имеет систему для извещения спонсора о необходимости отзыва любого поставленного лекарственного препарата.

Возвраты

75. (51) Возврат исследуемых лекарственных препаратов должен осуществляться в соответствии с требованиями спонсора, установленными в соответствующих процедурах.

76. (52) Возвращенные исследуемые лекарственные препараты должны быть четко идентифицированы. Они должны храниться в специально предназначенной контролируемой зоне. Необходимо сохранять записи по учету возвращенных лекарственных препаратов.

ХIII. УНИЧТОЖЕНИЕ

77. (53) Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованных и (или) возвращенных исследуемых лекарственных препаратов. Не допускается уничтожение исследуемых лекарственных препаратов без получения письменного разрешения спонсора.

78. (54) Для каждой медицинской организации, проводящей клиническое исследование, и каждого периода исследования спонсор или лицо, действующее от его имени, должен фиксировать, составлять баланс и проверять количество исследуемого лекарственного препарата, которое поставлено, использовано и возвращено. Уничтожение неиспользованных исследуемых лекарственных препаратов для данной медицинской организации или данного периода исследований допускается осуществлять только после того, как будет проведено расследование, предоставлено удовлетворительное объяснение любым несоответствиям, а также составлен материальный баланс. Документальное оформление операций по уничтожению лекарственного препарата необходимо вести таким образом, чтобы существовала возможность подготовить отчет обо всех операциях. Записи по уничтожению необходимо хранить у спонсора.

79. (55) В случае уничтожения исследуемых лекарственных препаратов спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или иной документ об уничтожении. В этих документах должны быть указаны номера серий и (или) коды пациентов (либо обеспечена возможность их отслеживания), а также количество уничтоженных лекарственных препаратов.