

u skladu sa relevantnim odredbama Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove.

POGLAVLJE X - PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 50.

(Bliži uslovi prostora, kadra i opreme)

Entitetska ministarstva nadležna za poslove zdravlja i Odjel za zdravstvo Brčko Distrikta bliže će propisati kriterijume u pogledu ispunjenosti uslova za prostor, kadar i opremu, a u skladu sa odredbama ovog pravilnika i u roku od 90 dana od dana stupanja na snagu istog.

Član 51.

(Usklađivanje poslovanja)

Proizvođači su dužni da svoje poslovanje i organizaciju rada usklade s odredbama ovog Pravilnika u roku od 180 dana od dana njegovog stupanja na snagu.

Član 52.

(Stupanje na snagu)

Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objave u "Službenom glasniku BiH".

Broj 10-02.3-3305/18
29. juna 2018. godine

Predsjedavajući
Stručnog savjeta
Mr. iur. **Vedran Marčinko**, s. r.

Na temelju članka 16. stavak (1) točka (f) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), a na prijedlog direktora Agencije za lijekove i medicinske sredstva Bosne i Hercegovine, Stručno vijeće Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na drugoj sjednici održanoj dana 14.06.2018. godine, donijelo je

PRAVILNIK O DOBROJ PROIZVOĐAČKOJ PRAKSI ZA MEDICINSKE PLINOVE

POGLAVLJE I - OSNOVNE ODREDBE

Članak 1.

(Predmet Pravilnika)

- (1) Ovim Pravilnikom propisuju se zahtjevi dobre proizvođačke prakse (u daljnjem tekstu GMP) koje u postupku proizvodnje trebaju primjenjivati proizvođači aktivne tvari plina i gotovih lijekova medicinskih plinova, namijenjenih za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini.
- (2) GMP je dio sustava upravljanja kvalitetom koji osigurava da se proizvod konstantno proizvodi i kontrolira u skladu sa standardima kvalitete koji odgovaraju namjeni proizvoda i s dozvolom za stavljanje lijeka u promet. Obuhvata kako proizvodnju tako i kontrolu kvalitete.
- (3) Proizvođač je obavezan da proizvodnju uskladi s odredbama ovoga Pravilnika, Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi lijekova, gdje je primjenjivo, i dokumentacijom na temelju koje je medicinski plin dobilo dozvolu za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini (u daljnjem tekstu: dokumentacija o lijeku).
- (4) Na svim GMP relevantnim postupcima koji nisu obuhvaćeni ovim Pravilnikom, primjenjuju se odredbe Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi lijekova.
- (5) Odredbe ovoga Pravilnika odnose se na proizvodnju aktivnih tvari i proizvodnju lijeka, medicinskog plina.

Članak 2.

(Definicije)

- (1) Pojmovi korišteni u ovom pravilniku imaju sljedeće značenje:
 - a) **Aktivna tvar** je tvar koja je nositelj farmakološke aktivnosti u lijeku. U slučaju medicinskih plinova,

aktivna tvar predstavlja proizvodni i prečišćeni plin koji se kao takav koristi u proizvodnji lijekova, medicinskih plinova.

- b) **Boca** je spremnik obično cilindričnog oblika prikladna za punjenje komprimiranim, kriogenim ili rastopljenim plinom, opremljenim uređajem za regulaciju isticanja plina pri atmosferskim pritiskom i sobnoj temperaturi.
- c) **Certifikati analize** su dokumenti u kojima su sumirani rezultati testiranja uzorka proizvoda ili materijala, te procjenjena njihova usklađenost s odobrenim, pripadajućim specifikacijom kvalitete.
- d) **Cisterna** je termički izoliran spremnik fiksiran na vozilo, namijenjen za transport tečnog i kriogene plina.
- e) **Plin** je svaka tvar koja se pod pritiskom od 1.013. bara i temperatura + 20°C nalazi se u gasovitom stanju ili ima napon veći od 3 bar pri temperaturi od + 50°C.
- f) **Glavna dokumentacija o proizvodnom mjestu** (engl. Site Master File, SMF) je dokument koji se koristi u farmaceutskoj industriji i sadrži podatke o GMP aktivnostima proizvođača.
- g) **Izvjestaji** su dokumenti kojima se potvrđuje provođenje određenih aktivnosti ili istrage, zajedno s rezultatima, zaključcima i preporukama.
- h) **Komprimirani plin** koji se, kada je napunjen pod pritiskom za transport, nalazi u gasovitom stanju na temperaturama iznad - 50°C.
- i) **Kriogena posuda za kućnu uporabu** je mobilna kriogena posuda koja sadrži kriogeni kisik i iz koje se dozira plinski kisik u pacijentovom domu.
- j) **Kriogeni plin** je plin koji se nalazi u tečnom stanju pri vrijednosti pritiska od 1.013. bara i temperature ispod -150°C.
- k) **Medicinski plin** je plin ili mješavina plina, klasificiran kao lijek.
- l) **Mobilna kriogena posuda** je izolirani spremnik dizajnirana tako da održava sadržaj u tekućem stanju. Pod ovim pojmom se ne podrazumijevaju rezervoari.
- m) **Proizvodnja aktivnih tvari** obuhvaća sve faze proizvodnje i pročišćavanja plina.
- n) **Proizvodnja medicinskog plina** obuhvaća aktivnosti zaprimanja aktivne tvari, punjenja u odgovarajuće spremnike, te distribucije medicinskog plina do mjesta njegovih primjena.
- o) **Proizvod** predstavlja proizvodnu aktivnu tvar, odnosno medicinski plin.
- p) **Protokol** je dokument u kojem su sadržani upute za provođenje i evidentiranje provedenih operacija.
- r) **Razlaganje zraka** (engl. Air Separation) je proces komprimiranja i primjene zraka pri ekstremno niskim temperaturama i njegovog razlaganja na sastavne komponente metodom frakcije destilacije.
- s) **Rezervoar** je statični spremnik namijenjen za skladištenje tečnog ili kriogenog plina.
- t) **Specifikacija** je dokument kojim su detaljno opisani zahtjevi sa kojima proizvod i polazni materijal treba uskladiti.
- u) **Spremnik** je posuda koja je u izravnoj vezi s plinom i namijenjena za pohranu i transport aktivnih tvari, odnosno posuda u koju se puni medicinski plin.
- v) **Baterija boca** predstavlja više, zajedno pričvršćenih boca, s zajedničkim priključkom, koji se prevoze i koriste kao cjelina.

- z) **Tečni plin** je plin koji se, kada je napunjen za transport, nalazi djelomično u tekućem (ili čvrstom) stanju na temperaturama iznad -50°C.
- aa) **Ugovori o kvaliteti** je pisani ugovor kojim se uređuju ugovorene GMP aktivnosti između davaoca i primatelja ugovora, a koja uključuje sve aspekte koji mogu utjecati na kvalitetu proizvoda. Njime su definirane uloge i odgovornosti davaoca i primatelja ugovora, a u cilju osiguranja usklađenosti s GMP-om.
- bb) **Uputstva za proizvodnju, pakovanje i kontrolu kvalitete** su dokumenti koji daju podatke o korištenim osnovnim materijalima, opremom i kompjuterizovanim sustavima i daju detaljne upute o provođenju aktivnosti proizvodnje, pakiranja, uzorkovanja i kontrole kvalitete.
- cc) **Vakuumiranje** je proces odstranjivanja rezidualnog plina iz spremnika/sustava, pri pritisku nižem od 1.013. bara uz uporabu vakuum sustava.
- dd) **Zapisi** su dokumenti u kojima su evidentirane različite aktivnosti poduzete u svrhu dokumentiranja usklađenosti s odobrenim uputama.

Članak 3.

(Obaveza pribavljanja dopuštenja od Agencije)

- (1) Djelatnost proizvodnje aktivnih tvari plinova i medicinskih plinova mogu obavljati samo pravna lica koja posjeduju dozvolu za proizvodnju lijekova izdanih od Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (dalje u tekstu Agencija), bez obzira da li će ih prometovati u Bosni i Hercegovini ili izvan nje.
- (2) Granica između proizvodnje aktivnih tvari i medicinskog plina mora biti jasno razgraničena i definirana u dokumentaciji o lijeku.
- (3) Proizvodnja i faza pročišćavanja plina su područje proizvodnje aktivnih tvari. Plinovi ulaze u farmaceutsko područje u trenutku prve skladištenja plina namijenjenog za farmaceutsku uporabu.
- (4) Iznimno, u slučajevima kontinuirane proizvodnje, kada se plin ne skladišti između faze proizvodnje aktivnih tvari i proizvodnje lijeka, cijeli proces (od ulaznih sirovina koji se koriste u proizvodnji aktivnih tvari do proizvodnje lijekova) se smatra dijelom lijekova.
- (5) Navedeno u stavovima (1) do (4) mora biti jasno definirano u dokumentaciji o lijeku.

Članak 4.

(Izuzeci)

- (1) Odredbe ovoga Pravilnika ne odnose se na proizvodnju i rukovanje medicinskim plinovima u bolnicama, osim kada se proizvodnja u bolnici promatra kao industrijska priprema ili proizvodnja.
- (2) U slučaju proizvodnje u bolnici, relevantni dijelovi ovoga Pravilnika i Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi lijekova služe kao osnova za ove aktivnosti.
- (3) Na aspekte sigurnosti osoblja zaposlenog u proizvodnji primjenjuju se meritorni zakonski propisi koji uređuju ovu oblast.

POGLAVLJE II - SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM

Članak 5.

(Farmaceutski sustav kvalitete/Sustav upravljanja kvalitetom)

Proizvođači aktivnih tvari i medicinskih plinova obvezni su osigurati provedbu sustava upravljanja kvalitetom u skladu s relevantnim odredbama Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi lijekova.

POGLAVLJE III - OSOBLJE

Članak 6.

(Osoblje)

Proizvođači aktivnih tvari plinova i medicinskih plinova obvezni su, osim odredbi za edukaciju ključnih osoblja, osigurati ispunjavanje svih zahtjeva vezanih za angažovano osoblje, definisanih kroz odredbe Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi lijekova.

Članak 7.

(Educiranost ključnog osoblja)

- (1) Sukladno specifičnim zahtjevima u proizvodnji medicinskih plinova, ključni kadrovski djelatnici u proizvodnji i kontroli kvalitete trebaju imati sveučilišno obrazovanje, VSS VII stupanj ili ekvivalent sa najmanje 240 ECTS bodova.
- (2) Odgovorna osoba za proizvodnju mora biti diplomirani inženjer mašinstva ili kemije ili drugih srodnih struka s adekvatnim znanjem i iskustvom potrebnim za nadzor proizvodnje, izrade i pohrane aktivnih tvari, odnosno medicinskog plina u svim fazama proizvodnje. Educiranost odgovorne osobe treba biti dokumentovana.
- (3) Odgovorna osoba za kontrolu kvalitete mora biti magistar farmacije ili diplomirani inženjer kemije sa adekvatnim znanjem i iskustvom za obavljanje poslova kontrole kvalitete aktivne tvari, odnosno medicinskog plina. Educiranost odgovorne osobe treba biti dokumentovana.
- (4) Odgovorna osoba za puštanje serije medicinskog plina u promet mora biti magistar farmacije s odgovarajućim znanjem o cjelokupnoj proizvodnji i kontroli kvalitete plinova i dodatnim znanjem za ispitivanje lijekova. Ovisno od obima aktivnosti, odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet, može obavljati poslove i odgovorne osobe za kontrolu kvalitete. Educiranost odgovorne osobe treba biti dokumentovana.

POGLAVLJE IV - PROSTOR I OPREMA

Članak 8.

(Prostor i oprema)

Proizvođač je obavezan osigurati da su prostori namijenjeni za proizvodnju, kontrolu kvaliteta, te skladištenje aktivne tvari i medicinskih plinova, smješteni, izvedeni, prilagođeni i održavani na način koji odgovara postupcima za koje su namijenjeni.

Članak 9.

(Proizvodna oprema)

- (1) Proizvođač je dužan osigurati proizvodnu opremu koja je prikladna za primijenjeni proizvodni proces.
- (2) Proizvodna oprema se treba koristiti samo unutar kvalificiranog radnog opsega.
- (3) Fiksni cjevovodi moraju biti jasno označeni sadržajem i smjerom tokova.

Članak 10.

(Održavanje proizvodnih postrojenja)

- (1) Periodično održavanje proizvodnih postrojenja (remont) treba izvršiti u skladu s odobrenim planom održavanja.
- (2) Planom iz stava (1) ovog člana moraju se definirati aktivnosti koje se na taj način ostvaruju.
- (3) Održavanje proizvodnih prostora obavlja samo educirane osoblje, čija edukacija mora biti dokumentirana.

Članak 11.

(Radionice za održavanje spremnika)

Radionice za održavanje spremnika trebaju biti odvojene od proizvodnih prostora i opremljene u skladu s aktivnostima koje se provode.

Članak 12.

(Ostali zahtjevi za prostor i opremu)

Proizvođač je obavezan osigurati ispunjenost i ostale zahtjeve vezane za prostor i opremu, definirane kroz odredbe Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove.

POGLAVLJE V - DOKUMENTACIJA

Članak 13.

(Dokumentacija)

Proizvođač aktivnih tvari plinova i medicinskih plinova je obavezan izraditi, održavati i upravljati dokumentacijom, u skladu sa relevantnim odredbama Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove.

POGLAVLJE VI - KOMPJUTERSKI SUSTAVI

Članak 14.

(Kompjuterski sustavi)

Proizvođač aktivnih tvari plinova i medicinskih plinova je obavezan, gdje je primjenjivo, osigurati izpunjenost zahtjeva za kompjuterske sustave, definirane kroz relevantne odredbe Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove.

POGLAVLJE VII - PROIZVODNJA AKTIVNE TVARI

Članak 15.

(Načela)

- (1) Aktivna tvar se proizvodi postupkom kemijske sinteze ili procesom razdvajanja zraka na sastavne komponente.
- (2) Kod proizvodnje aktivnih tvari procesom razdvajanja zraka, proizvođač je obavezan uspostaviti proces osiguravanja dobivanja aktivnih tvari zahtijevane kvalitete, bez obzira na kvalitetu zraka i promjene u njegovu kvalitetu.
- (3) Proizvođač mora točno odrediti točku u kojoj se proces proizvodnje počinje.

Članak 16.

(Kontrola kvalitete aktivne tvari)

- (1) Tokom proizvodnje, proizvođaču mora osigurati adekvatan sustav nadzora nad kvalitetom aktivnih tvari.
- (2) Proizvođač mora izraditi i održavati postupak provođenja kontrole kvalitete (uključujući i procesni nadzor kvalitete), evidenciju i vrednovanje dobivenih rezultata.
- (3) Kada proizvodnja aktivnih tvari predstavlja kontinuirani proces (npr. razlaganje zraka) proizvođač mora osigurati kontinuirano praćenje kvalitete.
- (4) Rezultati kontinuiranog praćenja kvalitete moraju se čuvati na način koji omogućuje njihovo ocjenjivanje i praćenje dinamike.
- (5) Završna kontrola kvalitete aktivnih tvari vrši se nakon utakanja u spremnik.
- (6) Rezultati provedenih kontrola moraju se zabilježiti i ocjenjivati.
- (7) Proizvođač ne smije odobriti aktivnu tvar ukoliko je ista ne zadovoljava zahtjeve specifikacije kvalitete.
- (8) Proizvođač nije dužan čuvati uzorke aktivnih tvari.

Članak 17.

(Proizvodna dokumentacija)

- (1) Proizvođač mora izraditi i održavati postupak pregleda i odobravanja proizvodnih dokumenata i zapisa o kontroli kvalitete svake serije aktivnih tvari, uključujući označavanje spremnika koji se ista skladišti, prije nego što aktivna tvar bude odobrena i distribuirana, a u cilju potvrđivanja njene usklađenosti s odobrenom specijacijom kvalitete.

Članak 18.

(Skladištenje aktivne tvari)

- (1) Rezervoari za pohranjivanje aktivnih tvari moraju se periodično pregledati od tijela nadležnog za posude pod pritiskom.
- (2) Na spremnicima namijenjenim za skladištenje aktivnih tvari mora postojati jasna oznaka plina koji je pohranjen i evidentiran serijski broj i datum proizvodnje.

Članak 19.

(Stabilnost aktivne tvari)

- (1) Proizvođač nije u obvezi provoditi kontinuirane (*on-going*) studije stabilnosti u cilju potvrde uvjeta čuvanja i *retest* period ukoliko su inicijalni podaci o stabilnosti zasnovani na bibliografskim podacima.

POGLAVLJE VIII - PROIZVODNJA MEDICINSKIH PLINOVA

Članak 20.

(Prostor za skladištenje)

- (1) Prostor za skladištenje mora biti prikladanog kapaciteta, izveden na način da je rizik od zamjene plinova smanjen na najmanju moguću mjeru, odnosno omogućava pravilno skladištenje: spremnika, štampanog materijala, raznih plinovitih gotovih proizvoda, proizvoda u karantenu, te odobrenih, odbijenih, vraćenih ili proizvoda opozvanih iz prometa.
- (2) Skladišni prostor mora osigurati:
 - a) odvojena, označena mjesta za različite plinove,
 - b) jasno razdvajanje i identifikaciju boca/mobilnih kriogenih posuda u različitim fazama procesa (npr. "čekaju provjeru", "čekaju punjenje", "karantin", "odobreno", "odbijeno").
- (3) Za razdvajanje i identifikaciju ovih prostora primjenjuje se pristup temeljen na prirodi, opsegu i složenosti radnog procesa. Neki od prikladnih načina su: iscrtavanje podnih površina, postavljanje, pregrada, barijere i sl.
- (4) Kada je status karantena osiguran skladištenjem u odvojenim prostorima, pristup karantenu je dopušten samo ovlaštenim osobama.
- (5) Bilo kakav drugi sustav koji zamjenjuje fizičku karantenu mora osigurati istu razinu sigurnosti.

Članak 21.

(Skladištenje boca i kriogenih posuda)

- (1) Prazne boce i kriogene posude za kućnu uporabu nakon razvrstavanja ili održavanja, i napunjene boce i kriogene posude za kućnu uporabu moraju se skladištiti natkriveno, osigurane od nepoželjnih vremenskih uvjeta.
- (2) Napunjene kante/mobilne kriogene posude moraju se skladištiti i zaštititi tijekom transporta, u načinu koji osigurava njihovu isporuku kupcima u čistom stanju i u skladu s okruženjem u kojem se primjenjuju.

Članak 22.

(Specifični uvjeti za skladištenje)

- (1) Proizvođač je dužan osigurati posebne uvjete skladištenja (npr. za plinske mješavine kod kojih dolazi do razdvajanja faze prilikom zamrzavanja), u skladu sa zahtjevima dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Članak 23.

(Čišćenje skladišnog prostora)

- (1) Skladišni prostori kao i prostori za prijam spremnika za punjenje i isporuku napunjenih spremnika moraju se čistiti i biti prekriveni, osim kada se vrši pretakanje ili puni u cisterne i mobilne kriogene posude.

Članak 24.

(Izdvojeno skladište)

- (1) Proizvođaču je dozvoljeno da posjeduje skladište dislocirano izvan proizvodnih prostora, namijenjenih za pohranu odobrenih serija medicinskih plinova punjenih u boce ili baterije boca.
- (2) Dislocirano skladište mora biti navedeno u proizvodnom dozvoli.
- (3) Nadzor nad aktivnostima koje se provode u ovim skladištima vrši osoba odgovorna za skladištenje i isporučivanje medicinskih plinova. Ova odgovornost mora biti jasno definirana u opisu poslova osobe koja je od proizvođača imenovana odgovornom osobom za skladištenje i isporučivanje medicinskih plinova.

Članak 25.

(Štampani materijal)

Proizvođač mora osigurati sigurno i bezbjedno čuvanje štampanih materijala.

Članak 26.

(Kontaminacija)

- (1) Proizvođač mora poduzeti aktivnosti za sprečavanje kontaminacije (ili drugih čimbenika drugih plinova) koja se tokom proizvodnje medicinskih plinova u zatvorenom sustavu može pojaviti kod ponovne upotrebe spremnika za punjenje.
- (2) Zahtjevi koji se odnose na boce primjenjuju se i na baterije boca.

Članak 27.

(Proizvodni prostori)

- (1) Prostor za provjeru, pripremu, punjenje i skladištenje boca i mobilnih kriogenih posuda mora biti odvojen od prostora u kojem se proizvode nemedicinski plinovi. Miješanje boca, odnosno mobilnih kriogenih posuda između ovih prostora mora biti onemogućeno.
- (2) Dopušteno je da se provjere, pripreme, punjenje i skladištenje drugih plinova obavlja u istom prostoru, pod uvjetima koji osiguravaju da je kvalitet tih plinova u skladu s određenjem kvalitete plina za medicinske proizvode, te da se proizvodni postupci odvijaju u skladu s GMP.

Članak 28.

(Proizvodna oprema)

- (1) Proizvodna oprema mora biti projektirana tako da se osigurava da se odgovarajući plin puni u za to odgovarajući spremnik.
- (2) Unakrsni spojevi između cijevi kroz koje prolaze različite plinove se moraju izbjeći. Ukoliko su unakrsni spojevi ipak potrebni (npr. za punjenje plinskih mješavina), proizvođač je dužan da kvalifikacijom opreme i procesom potvrde utvrdi da ne postoji rizik od križnih kontaminacije između različitih plinova.
- (3) Dodatno, rampe za punjenje moraju biti opremljeni odgovarajućim priključcima koji su u skladu s nacionalnim ili internacionalnim standardima.
- (4) Proizvođač je dužan paziti na uporabu priključaka, usklađenih s različitim standardima, a koji se koriste na istom mjestu punjenja, kao i prilagodbu korištenja adaptera koji se koriste kao punjači kod specifičnih punjenja.
- (5) Dijelovi proizvodnih opreme koji dolaze u kontakt s plinom ne smiju biti reaktivni, aditivni ili apsorpcijski do granica koje mogu utjecati na kvalitetu proizvoda.

Članak 29.

(Rezervoari i autocisterne)

- (1) Rezervoari i autocisterne moraju biti namijenjeni za skladištenje i transport jedne vrste plina definiranih kvaliteta.
- (2) Dozvoljeno je da se medicinski plinovi pohranjuju ili prevoze u spremnike i druge spremnike koji se koriste za skladištenje, odnosno prijevoz istog ali nemedicinskog plina, pod uvjetom da je njegov najmanji stupanj kvalitete zdravstvenog osiguranja i da su GMP zahtjevi ispoštovani. Ovakvo postupanje mora biti bazirano na procjeni rizika koji može utjecati na kvalitetu medicinskog plina.
- (3) Proizvođač mora kroz postupke i/ili uputstva definirati postupke koje je neophodno poduzeti kada se autocisterna ili druga posuda koja se primjenjuje za transport nemedicinskog plina (pod prethodno definiranim uvjetima) ili nakon operacije redovnog održavanja, prenamjeni u posudu za medicinski plin. Ovaj postupak mora uključivati analitičke ispitivanja.

Članak 30.

(Sistem za dopremanje plina)

Zajednički sustav za dostavu plina do priključnih rampa za punjenje medicinskih i nemedicinskih plinova je dopušteno samo ako je metoda kojom se onemogućava povrat plina iz linija za nemedicinske plinove prema liniji za medicinske plinove validirana.

Članak 31.

(Priključne rampe za punjenje plinova)

- (1) Priključne rampe za punjenje plinova moraju biti namijenjene samo za jednu vrstu medicinske plina ili za jednu smjesu medicinskog plina.
- (2) Punjenje nemedicinskih plinova preko priključne rampe za punjenje medicinskih plinova dopušteno je samo ako proizvođač dokaže da je postupak prihvatljiv i da se provodi pod kontroliranim uvjetima. U ovim slučajevima, kvaliteta nemedicinskih plinova mora biti najmanje jednaka kvalitetu medicinskih plinova a GMP zahtjevi ispoštovani. Punjenje se tada provodi u ciklusima.

Članak 32.

(Popravci i održavanje opreme)

- (1) Popravci i održavanje opreme (uključujući čišćenje i ispiranje) ne smiju utjecati na kvalitet medicinskih plinova.
- (2) Proizvođač je dužan da kroz postupke i/ili upute utvrdi mjere koje je nužno poduzimati nakon aktivnosti koje mogu dovesti do narušavanja sustava integriteta kako bi osigurala da oprema nije kontaminirana na način koji negativno utječe na kvalitetu proizvoda.
- (3) Zapis o provedenim aktivnostima moraju se čuvati.

Članak 33.

(Proizvodna serija)

- (1) Proizvođač je obavezan za operacije punjenja definirati seriju.
- (2) Prije punjenja u boce i mobilne kriogene posude, proizvedenoj seriji plina dodjeljuje se serijski broj.
- (3) Svaka proizvedena serija se kontrolira u skladu s odobrenom specifikacijom kvalitete i odobrenom za punjenje.
- (4) Svaka boca ili mobilna kriogena posuda određene serije mora se označiti na odgovarajući način.
- (5) Broj serije i rok trajanja moraju biti naznačeni na etiketama.

Članak 34.

(Proizvodna dokumentacija)

- (1) Podaci navedeni u zapisima o izradi svake serije boca/pokretnih kriogenih posuda moraju za svaki

napunjeni spremnik osigurati sljedivost kroz sve faze punjenja.

- (2) Za svaku seriju se mora dokumentirati:
- naziv proizvoda,
 - broj serije,
 - datum i vrijeme punjenja,
 - identitet/osoba koja je izvršila svaki važan korak (prijem, priprema prije punjenja, punjenja, itd.),
 - poveznica s serijom plina korištenog u postupku punjenja, a radi potvrđivanja da su prije punjenja serije identificirane, kontrolirane u skladu s specifikacijom kvalitete i odobrenja za fazu punjenja, oprema korištena u punjenje (npr. priključna rampa),
 - broj boca/pokretnih kriogenskih posuda pripremljenih za punjenje, njihov serijski broj i zapreminu,
 - aktivnosti koje su provedene prije punjenja,
 - ključne provjere kojima se osigurava pravilno punjenje boce/pokretnih kriogenskih posuda u standardnim uvjetima,
 - rezultati odgovarajućih provjera na temelju kojih se potvrđuje da su boce/pokretne kriogene posude napunjene,
 - uzorak etikete na kojima je evidentiran broj proizvedenih serija, rok trajanja i drugi dodatni podaci koji se štampaju,
 - specifikacija kvalitete gotovog proizvoda i rezultata analize kontroliranih parametara kvalitete (uključujući poveznice s kalibracionim statusom korištene laboratorijske opreme),
 - broj odbijenih boca/pokretnih kriogenih posuda, njihovi serijski broj i razlog za njihovo odbijanje,
 - broj napunjenih/pokretnih kriogenih posuda i njihovog serijskog broja,
 - detalji o svakom problemu ili neobičnom događaju, te za svaki odstupanje od odobrenog uputstva za punjenje, potpisan je odobrenje odgovornog lica za proizvodnju,
 - odluka QP-a o puštanju serije medicinskog plina u promet sa datumom i potpisom.

Članak 35.

(Zapisi o isporuci)

- O svakoj seriji medicinskog plina, namijenjen za isporuku u bolničkim rezervoare se čuvaju zapisi.
- Ovi zapisi sadrže sljedeće podatke:
 - naziv proizvoda,
 - broj serije,
 - identifikacijsku referencu koja predstavlja vezu s spremnikom (rezervoar/cisterna) u kojoj je serija odobrena,
 - datum i vrijeme punjenja,
 - ime osobe koja je punila cisternu,
 - identifikaciju vozača koji je cisternu vozio i cisterne kojom je medicinski plin dopremljen,
 - značajni podaci koji se odnose na punjenje,
 - specifikaciju kvalitete gotovog proizvoda i rezultata analize kontroliranih parametara kvalitete (uključujući veze s kalibracionim statusom korištene laboratorijske opreme),
 - detalje o svakom odstupanju od odobrenog uputstva za punjenje, potpisano je odobrenje odgovornog lica za proizvodnju,
 - odluku QP-a o puštanju serije medicinskog plina u promet s datumom i potpisom.

Članak 36.

(Transport kriogenih i tečni plinova)

- Transport kriogenih i tečnih plinova iz primarnih skladišta, uključujući kontrolu prije prijevoza, mora se odvijati u skladu s validiranim postupcima koji onemogućavaju kontaminaciju.
- Cjevovodi moraju biti opremljeni nepovratnim ventilima ili drugim prikladnim alternativama. Fleksibilna crijeva, priključne cijevi i priključci moraju prije uporabe propuhivati plinom kojim se puni.
- Priključne cijevi za punjenje cisterne ili drugog spremnika moraju biti opremljene spojnicama specifičnim za proizvod. Primjena adaptera koji omogućuju spajanje autocisterne ili spremnika koji nisu namijenjeni priključenju predmetnog plina, moraju biti pod kontrolom.

Članak 37.

(Pretakanje isporučenog plina)

Dopunjavanje spremnika je dozvoljeno samo ako je isporučen plin istog, specficiranog kvaliteta i ako je testirani uzorak potvrđen zahtijevani kvalitet. Pri tome se može uzorkovati isporučeni plin ili plin iz spremnika, a nakon pretakanja isporučenog plina.

Članak 38.

(Spremnici i dodaci)

- Boce, mobilne kriogene posude i ventili moraju odgovarati zahtjevima tehničkim specifikacijama i drugim bitnim zahtjevima dozvole za stavljanje lijeka u promet, te moraju biti namijenjeni samo za jedan medicinski plin ili mješavinu medicinskih plinova.
- Boce, kuhinjske kriogene posude i ventili moraju se provjeriti prije prve uporabe u proizvodnji i trebaju se održavati na propisan način.
- Boja boce mora biti u skladu s relevantnim standardima.
- Proizvođač je u obvezi uspostaviti sistem koji osigurava sljedivost boca i mobilnih kriogenskih posuda.

Članak 39.

(Provjera i održavanje spremnika)

- Postupci provjere i održavanja ne smiju utjecati na kvalitetu i sigurnost medicinskih proizvoda.
- Voda koja se koristi za ispitivanje hidrostatskog pritiska u boci mora najmanje zadovoljiti zahtjeve kvalitete vode za piće.
- Da bi se osiguralo da nisu bili kontaminirani vodom ili drugim kontaminantima, kao dio postupka provjere i održavanja, boce se prije ugradnje ventila moraju podvrgnuti vizuelnom pregledu.
- Provjera boca se provodi:
 - kad se nove boce prvi put stavi u uporabu,
 - nakon svakog zakonskog propisanog testiranja hidrostatskog pritiska ili ekvivalentnog testiranja pri čemu se ventil odstranjuje,
 - svaki put kad se vrši zamjena ventila.
- Da bi se izbjegla kontaminacija boce, ventil nakon postavljanja mora biti zatvoren.
- Kada postoji sumnja, vezana za uvjete unutrašnjosti boce, ventil se mora odstraniti i izvršiti vizualni pregled unutrašnjosti boce.

Članak 40.

(Odgovornost za održavanje spremnika)

- Održavanje i popravak boca, mobilnih kriogenskih posuda i ventila su odgovornost proizvođača lijeka.
- Podugovaranje aktivnosti iz stava (1) ovog člana mora biti utemeljeno na ugovoru o kvaliteti koji je potpisan s odobrenim ugovornim partnerom.

- (3) Da bi potvrdio da su zadovoljeni odgovarajući standardi, proizvođač mora provesti reviziju ugovornog partnera.

Članak 41.

(Provjere prije punjenja)

- (1) Provjere koje se provode prije punjenja uključuju:
- Provjeru boca prema određenoj proceduri, a u cilju potvrde postojanja preostalih pritisaka u bocama. Ukoliko se utvrdi da boca nema zaostali pritisak u sebi potrebno je izvršiti ispiranje boce u skladu s validiranim postupkom:
 - Ukoliko je boca opremljena ventilom za održavanje minimalnog tlaka, bez indikatora prisustva zaostalog pritiska, funkcionalna ispravnost ventila mora biti provjerena. Ukoliko se ustanovi da je ventil ne funkcioniše pravilno, bocu je potrebno servisirati.
 - Kada nema preostalog pritiska u boci koja nije opremljena ventilom za održavanje minimalnog pritiska, boca se mora izdvojiti za dodatne provjere, a u cilju potvrđivanja da boca nije kontaminirana vodom ili drugim kontaminantima. Dodatna provjera obuhvaća unutarnju vizualnu inspekciju nakon čega slijedi čišćenje putem validiranog postupka.
 - provjeru da su sve etikete o prethodnoj proizvodnoj seriji odstranjene,
 - provjeru da su oštećene etikete odstranjene i zamijenjene ispravne etiketama,
 - vizualno provjeravanje vanjskog izgleda svake boce, mobilnih kriogene posude i ventila, a u cilju utvrđivanja postojanja udubljenja ili drugih oštećenja, kao i onečišćenja ulja ili masnoća. U slučaju potrebe, iste je potrebno očistiti,
 - provjeru da je priključak svake boce ili kriogene mobilne posude odgovarajući za predmetni plin,
 - provjeru da li je provedeno atestiranje boce ili pokretnih kriogene posude u skladu s nacionalnim propisima,
 - datum sljedećeg testiranja ventila, gdje je primjenjivo,
 - provjeru da su na bocama ili mobilnim kriogenim posudama provedene sve testiranje sukladno relevantnim propisima (npr. hidrostatski pritisak ili ekvivalentan test za boce),
 - provjeru da je boja boce u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

Članak 42.

(Priprema spremnika vraćenih na punjenje)

- Boce vraćene na ponovno punjenje moraju biti pripremljene na način koji minimizira rizik od kontaminacije i koji je u skladu s procedurama definiranim u dokumentaciji o lijeku. Ove procedure, koje obuhvataju postupke za vakuumiranje i/ili ispiranje boce, moraju se validirati.
- Mobilne kriogene posude vraćene na punjenje moraju biti pripremljene na način koji minimizira rizik od kontaminacije i koji je u skladu s procedurama definiranim u dokumentaciji o lijeku.
- Postupci koji se koriste za pripremu mobilnih kriogenskih posuda bez preostalog pritiska moraju biti validirani.

Članak 43.

(Ispravnost punjenja)

- Proizvođač je dužan osigurati odgovarajuće provjere kojim se osigurava da je svaka boca/mobilna kriogena posuda ispravno napunjena.
- Svaka napunjena boja mora se podvrgnuti testu curenja uporabom odgovarajućih metoda. Metoda ispitivanja ne

smije dovesti do kontaminacije izlaza ventila i, kada je to moguće, mora biti provedena nakon uzimanja uzorka za kontrolu kvalitete.

- (3) Nakon punjenja, boce se plombiraju, a ventili na adekvatan način štite od kontaminacije.

Članak 44.

(Mješavine plinova)

Kada se medicinski plinovi miješaju s dva ili više različitih plinova (u liniji prije punjenja ili direktno u bocama), postupak miješanja mora biti validiran kako bi se osigurala da su plinovi u svakoj boci pravilno izmiješani, odnosno da je mješavina homogena.

Članak 45.

(Uzorkovanje medicinskih plinova)

- Proizvođač je dužan izraditi i održavati uputstvo za uzorkovanje medicinskih plinova.
- Uzorkovanje se provodi u skladu s planom uzorkovanja i dokumentiranja.
- Ukoliko u dokumentaciji o lijeku nije drugačije propisano, plan uzorkovanja i analiza plina iz boce moraju biti u skladu sa sljedećim zahtjevima:
 - Za jednokomponentne medicinske plinove u bocama, napunjene na priključnim rampama, plin iz najmanje jednog boca svakog ciklusa punjenja se analizira na identitet i sadržaj aktivne tvari.
 - Za jednokomponentne medicinske plinove u bocama, napunjene u isto vrijeme u neprekinutom ciklusu punjenja, plin iz najmanje jedne boce se analizira radi potvrde identiteta i određivanja sadržaja plina. Primjer neprekinutog ciklusa punjenja je jedna zamjena u kojoj proizvodnja vrši isto osoblje, istom opremom i istom, odobren serijom plina za punjenje.
 - U slučaju kada se medicinski plinovi proizvode miješanjem dva ili više plinova u boci, preko istog distributera, plin iz svake boce se analizira radi potvrde identiteta i sadržaja svake komponente plina. U slučaju validiranog, automatizovanog procesa punjenja dopušteno je kontrolirati manji broj boca.
 - Za prethodno izmiješane plinove, kod kojih se kontinuirano kontrolira kvaliteta tijekom procesa proizvodnje predmetnih smjesa, primjenjuju se isti principi kao i za jednokomponentne plinove.
 - Za prethodno izmiješane plinove, kod kojih se kontinuirano kontrolira kvaliteta tijekom procesa proizvodnje predmetnih smjesa, primjenjuju se isti načini kao i za medicinske plinove proizvedene miješanjem plinova u boci.
 - Ukoliko nije drugačije opravdano, potrebno je vršiti analizu sadržaja vode.

- (4) Ukoliko proizvođač posjeduje certifikat analize sadržaja autocisterne iz kojih se vrši preuzimanje, uzorkovanje plina iz kriogene posude koje su kod kupca (bolnički spremnici ili kriogene posude za kućnu uporabu), a koji su na licu mjesta dopunjavaju iz autocisterne, nije neophodno. Proizvođač je dužan dokumentirati da je i nakon uzastopnih dopunjavanja, kvaliteta plina u spremniku u skladu s odobrenom specifikacijom kvalitete.

- (5) Drugi postupci uzorkovanja i ispitivanja prihvatljivi su samo ako je dokumentirano da osiguravaju najmanje isti stupanj kvalitete.

- (6) Čuvanje uzoraka medicinskih plinova se ne zahtijeva.

Članak 46.

(Kontrola kvalitete medicinskog plina)

- (1) Tokom proizvodnje, proizvođač je obavezan osigurati adekvatan sustav nadzora nad kvalitetom aktivnih tvari.

- (2) Proizvođač je dužan izraditi i održavati postupak provođenja kontrole kvalitete, evidencije i vrednovanja dobivenih rezultata.
- (3) Svaka serija medicinskog plina (boce, mobilne kriogene posude, bolničke cisterne) mora biti kontrolisana sukladno specifikaciji kvalitete i odobren za puštanje u promet.
- (4) Ukoliko nije drugačije zahtijevano u dokumentaciji o lijeku, prilikom završnog ispitivanja mobilnih kriogenih posuda, u svakoj posudi se potvrđuje identitet i sadržaj plina. Testiranje po proizvodnoj seriji je dozvoljeno samo ako se dokumentuje da je sadržaj plina u svakom spremniku u skladu s postavljenim ograničenjima.
- (5) U slučaju kontinuiranog procesa proizvodnje, u cilju osiguranja usklađenosti plina s odobrenom specifikacijom kvalitete, mora se osigurati adekvatni procesni nadzor kvalitete.
- (6) Zapisi o provedenoj kontroli kvalitete sadrže najmanje:
 - a) naziv proizvoda
 - b) serijski broj
 - c) referenca na važeću specifikaciju kvalitete
 - d) rezultati ispitivanja
 - e) datum ispitivanja
 - f) inicijalna osoba koja je provela ispitivanje
 - g) inicijale osobe koje su potvrdile rezultate ispitivanja
 - h) jasno odlučivanje o kvaliteti-odobranju ili odbacivanju
- (7) Rezultati provedenih kontrola moraju biti zabilježeni i ocijenjeni.
- (8) Rezultati provedenih kontrola se čuvaju na način koji omogućava njihovu evaluaciju i praćenje dinamike.

Članak 47.

(Puštanje serije lijeka na tržište)

- (1) Proizvođač mora izraditi i održavati postupak kojim se opisuju sve aktivnosti koje se provode pri stavljanju u promet svake proizvedene serije medicinskog plina.
- (2) Za svaku seriju medicinskog plina QP obavezan je potpisati odobrenje za puštanje serije u promet.
- (3) QP ne smije pustiti na tržište seriju koja nije proizvedena sukladno proizvodnim dokumentima i koja nije usklađena s odobrenom specifikacijom kvalitete.
- (4) QP vodi evidenciju o serijama puštenim na tržište.

Članak 48.

(Stabilnost medicinskih plinova)

Kontinuirana (*on-going*) studija stabilnosti se ne zahtijeva u slučajevima kada je inicijalna studija stabilnosti zamijenjena bibliografskim podacima.

POGLAVLJE IX - UGOVORENE AKTIVNOSTI

Članak 49.

(Ugovorne GMP relevantne aktivnosti)

Proizvođač je obavezan osigurati da su sve GMP relevantne aktivnosti, čiju je realizaciju povjerila drugom proizvođaču, odnosno trećoj strani, provedenim i dokumentiranim u skladu s relevantnim odredbama Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekova.

POGLAVLJE X - PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 50.

(Blži uvjeti prostora, kadra i opreme)

Entitetska ministarstva nadležna za poslove zdravlja i Odjel za zdravstvo Brčko Distrikta će bliže propisati kriterije glede ispunjavanja uvjeta za prostor, kadar i opremu, a u skladu s odredbama ovog pravilnika i u roku od 90 dana od dana stupanja na snagu istog.

Članak 51.

(Usklađivanje poslovanja)

Proizvođači su dužni da svoje poslovanje i organizaciju rada usklade s odredbama ovog Pravilnika u roku od 180 dana od dana njegovog stupanja na snagu.

Članak 52.

(Stupanje na snagu)

Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objave u "Službenom glasniku BiH".

Broj 10-02.3-3305/18
29. lipnja 2018. godine

Predsjedavajući
Stručnog vijeća
Mr. iur. **Vedran Marčinko**, v. r.

Na osnovu člana 16. stav (1) pod f) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08), a na prijedlog direktora Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Stručni savjet Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, na 2. sjednici održanoj dana 14.06.2018. godine, donijelo je

ПРАВИЛНИК О ДОБРОЈ ПРОИЗВОЂАЧКОЈ ПРАКСИ ЗА МЕДИЦИНСКЕ ГАСОВЕ

ПОГЛАВЉЕ I - ОСНОВНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 1.

(Предмет Правилника)

- (1) Овим Правилником се прописују захтјеви добре произвођачке праксе (у даљем тексту ГМП) које у поступку производње требају примјењивати произвођачи активне супстанце гасова и готових лијекова медицинских гасова, намијењених за стављање у промет у Босни и Херцеговини.
- (2) ГМП је дио система управљања квалитетом којим се осигурава да се производ константно производи и контролише у складу са стандардима квалитета који одговарају намјени производа и са дозволом за стављање лијека у промет. Обухвата како производњу тако и контролу квалитета.
- (3) Произвођач је обавезан да производњу усклади са одредбама овог Правилника, Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове, гдје је примјењиво, и документацијом на основу које је медицински гас добио дозволу за стављање у промет у Босни и Херцеговини (у даљем тексту: документација о лијеку).
- (4) На све ГМП релевантне процесе који нису обухваћени овим Правилником, примјењују се одредбе Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.
- (5) Одредбе овог Правилника се односе на производњу активне супстанце и производњу лијека, медицинског гаса.

Члан 2.

(Дефиниције)

- (1) Појмови употребљени у овом правилнику имају следеће значење:
 - a) **Активна супстанца** је супстанца која је носилац фармаколошке активности у лијеку. У случају медицинских гасова активна супстанца представља произведен и пречишћен гас који се као такав користи у производњи лијекова, медицинских гасова.
 - b) **Боца** је spremnik обично цилиндричног облика прикладан за пуњење компримованим, криогеним или раствореним гасом, опремљен уређајем за