

Godina XIV Ponedjeljak, 29. marta/ožujka 2010. godine	Broj/Број 24	Година XIV Понедељак, 29. марта 2010. године
---	------------------------	---

ISSN 1512-7508 - српски језик

На основу члана 58. став (9) Закона о лијековима и медицинским средствима Босне и Херцеговине („Службени гласник Босне и Херцеговине“, број 58/08), министар цивилних послова Босне и Херцеговине, на приједлог Стручног савјета Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, д о н о с и

ПРАВИЛНИК О ДОБРОЈ ПРОИЗВОЂАЧКОЈ ПРАКСИ (GMP) ЗА ЛИЈЕКОВЕ

ДИО ПРВИ - ОСНОВНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 1.

Овим Правилником прописују се захтјеви добре произвођачке праксе које морају примјењивати произвођачи готових лијекова намијењених за стављање у промет у Босни и Херцеговини, те лијекова намијењених клиничком испитивању у Босни и Херцеговини.

Члан 2.

Појмови у овоме Правилнику имају сљедеће значење:

a) Произвођач лијека је правно лице наведено у члану 2. тачки pp). Закона о лијековима и медицинским средствима (у даљем тексту: Закон).

b) Фармацеутско обезбјеђење квалитета чини укупни систем организованих радњи и поступака којима се обезбјеђује да квалитет готових лијекова и лијекова за испитивање буде у складу са захтјевима квалитета за предвиђену употребу.

c) Добра произвођачка пракса је дио система осигурања квалитета којим се постиже да се лијекови досљедно и трајно производе и провјеравају према одговарајућим стандардима квалитета у складу с њиховом намјеном.

d) Лијек намијењен испитивању је фармацеутски облик активне супстанце или плацебо који се испитује или користи као упоредни лијек у клиничком испитивању, као и лијек који има дозволу за стављање у промет ако се користи или опрема на начин другачији од одобреног или када се користи у новој индикацији, односно у сврху

добијања додатних података о одобреном облику.

e) Маскирање је намјерно прикривање идентитета лијека намијењеног испитивању у складу с упутствима наручиоца испитивања.

f) Откривање идентитета лијека намијењеног испитивању је поступак поновне идентификације лијека којем је идентитет био маскиран.

ДИО ДРУГИ - ПРАВА И ОБАВЕЗЕ

Члан 3.

ГЛАВА I - Контрола примјене Правилника

Провођењем надзора, фармацеутска инспекција осигурава да произвођач обавља производњу лијека у складу са принципима и смјерницама добре произвођачке праксе прописаним овим Правилником као и условима на основу којих је издата производна дозвола.

ГЛАВА II - Права и обавезе произвођача лијекова у производним поступцима

Члан 4.

(1) Произвођач лијека дужан је да обезбиједи да се сви производни поступци за лијекове изводе у складу с добром произвођачком праксом и производном дозволом, укључујући и лијекове који су намијењени само за извоз.

(2) За готове лијекове увезене у БиХ на основу члана 65. Закона увозник је одговоран за квалитет увезених лијекова, те да су произведени према стандардима који су једнаки принципима и смјерницама добре произвођачке праксе прописаним овим Правилником.

(3) У случају из става 2. овога члана увозник готовог лијека обавезан је, на захтјев надлежног органа, обезбиједити доказ да је готов лијек произведен од произвођача који има производну дозволу.

(4) Ако је увезени лијек намијењен клиничком испитивању, носилац претходне дозволе обавезан је да докаже да је лијек произведен од произвођача који је пријављен надлежном органу државе у којој је лијек произведен и да има његову дозволу за ту сврху.

Члан 5.

(1) Произвођач лијека дужан је да обезбиједи да се сви производни поступци за

одређени лијек изводе у складу с подацима достављеним Агенцији за лијекове и медицинска средства (у даљем тексту: Агенција) у поступку издавања дозволе за стављање готовог лијека у промет.

(2) У случају лијека намијењеног испитивању, произвођач је обавезан да обезбиједи да се сви производни поступци спроводе у складу са подацима носиоца претходне дозволе, наведеним у захтјеву за претходну сагласност за провођење клиничког испитивања.

(3) Произвођач је обавезан редовно оцјењивати сопствене производне методе у циљу њиховог прилагођавања научно-технолошком развоју.

(4) Ако је потребна измјена у документацији о лијеку, на основу које је добијена дозвола за стављање готовог лијека у промет, или додатак захтјеву за добијање дозволе за клиничка испитивања, носилац дозволе или подносилац захтјева за клиничко испитивање обавезан је покренути поступак измјене одобрења.

Члан 6.

(1) Различите производне поступке треба спроводити према унапријед постављеним писаним упутствима и процедурама, те у складу с добром произвођачком праксом. За провођење и процес провјере морају се обезбиједити примјерена и одговарајућа средства. Сва одступања од поступака и оштећења производа морају бити на одговарајући начин документована и темељно истражена.

(2) У циљу спречавања унакрсне контаминације треба предузети све потребне техничке, односно организационе мјере. У случају лијека намијењеног испитивању, посебна пажња мора се обратити на руковање лијеком током и након било којег поступка маскирања идентитета лијека.

(3) Сваки нови производни поступак или важнију измјену постојећег производног поступка потребно је валидирати. Критичне фазе производног поступка треба обавезно ревалидирати у одређеним временским периодима.

(4) За лијек намијењен испитивању производни процес треба валидирати у потпуности, узимајући у обзир степен развоја производа. Свакако морају бити валидиране критичне фазе процеса, као што је стерилизација. Све фазе дизајна и развоја производног процеса морају бити у потпуности документоване.

ГЛАВА III - Права и обавезе произвођача лијекова у погледу особља и производних погона

Члан 7.

Произвођач је обавезан успоставити и проводити дјелотворан систем фармацеутског осигурања квалитета активним учешћем руководећег особља, као и радника свих пратећих служби.

Члан 8.

На сваком мјесту производње произвођач је обавезан да обезбиједи довољан број одговарајуће оспособљених радника за постизање циљева фармацеутског осигурања квалитета и то:

a) запослену одговорну особу за стављање серије лијека у промет – магистра фармације са специјализацијом из испитивања и контроле лијекова, а по чијем одобрењу се поједине серије готовог лијека могу ставити у промет;

b) запослену одговорну особу за производњу готовога лијека – магистра фармације са специјализацијом из фармацеутске технологије или са најмање пет година искуства на пословима производње лијекова;

c) запосленог магистра фармације са одобрењем за самосталан рад, под чијим надзором се обавља складиштење и испоручивање готових лијекова;

d) запошљавати раднике високе стручне спреме – магистре фармације, дипломиране инжењере хемије или друге сродне струке, са најмање једногодишњим радним искуством, под чијим надзором се обавља складиштење и издавање љековитих материја;

e) запошљавати раднике високе стручне спреме одговарајућег усмјерења са најмање једногодишњим искуством под чијим надзором се производе готови лијекови, те обавља улазна, централна и завршна провјера квалитета;

f) запошљавати раднике средње стручне спреме одговарајућег усмјерења, као и раднике најмање II и III степена стручне спреме одговарајућег усмјерења, оспособљене за послове техничара и помоћне техничке послове у вези са непосредном производњом и провјером квалитета лијекова.

Члан 9.

(1) Обавезе и задаци руководећег и надзорног особља које је одговорно за примјену и провођење добре произвођачке праксе, укључујући и одговорна лица из члана 10. овог Правилника, морају бити наведени у описима њихових послова.

(2) Односи надређености лица из става 1. овог члана треба да се утврде организационом шемом. Организациона шема и описи послова морају бити у складу с прописаним унутрашњим поступцима произвођача.

(3) Произвођач је обавезан радницима из става 1. овога члана дати потребна овлашћења, а у циљу цјеловитог обављања послова за које су одговорни и задужени.

(4) Произвођач је обавезан осигурати спровођење основне и трајне, теоретске и практичне обуке за особље у циљу упознавања укупног система осигурања квалитета и примјене принципа добре произвођачке праксе.

(5) Произвођач је обавезан припремити, спроводити и пратити одговарајуће хигијенско-здравствене програме укључујући и коришћење заштитне и радне одјеће.

Члан 10.

(1) Одговорно лице из члана 8. става 1. овог Правилника обавезно је осигурати да је свака серија готовог лијека произведена и провјерена у складу са законским прописима који су на снази у БиХ и подацима наведеним у документацији приложеној уз захтјев за издавање дозволе за стављање готовог лијека у промет у БиХ.

(2) Одговорно лице из става 1. овог члана својим потписом у посебном регистру одобрава стављање поједине серије лијека у промет.

Члан 11.

(1) Производни погони и опрема требају бити изведени, смјештени и одржавани тако да одговарају поступцима који се у њима спроводе.

(2) Распоред, изведба и руковање опремом мора бити такво да на најмању могућу мјеру сведе опасност од грешке и да омогући ефикасно чишћење и одржавање с циљем спречавања контаминације, унакрсне контаминације и сваки непожељни утицај на квалитет производа.

(3) Производни погони и опрема који се користе у производним поступцима, а критични су за квалитет производа, треба да буду на одговарајући начин квалификовани и валидирани.

ГЛАВА IV - Права и обавезе произвођача лијекова у погледу евиденције, надзора и испитивања лијекова

Члан 12.

(1) Произвођач мора обезбиједити систем вођења документације који се заснива на захтјевима квалитета производа, производној рецептури, упутствима за производњу и процедурама опремања готовог производа, те радним процедурама и записима који покривају различите производне активности. Документација мора бити јасна и ажурирана.

(2) Документација из става 1. овога члана мора омогућити увид у ток производних поступака сваке произведене серије лијека, као и промјене током развоја лијека намијењеног испитивању.

(3) Документацију о серији лијека треба држати у архиви најмање годину дана након истека рока употребе серије на коју се односи, или 5 (пет) година након стављања серије лијека у промет, зависно о томе који је период дужи.

(4) Произвођач лијека намијењеног испитивању документацију о серији лијека намијењеног испитивању мора чувати најмање 5 (пет) година након завршетка посљедњег клиничког испитивања у којем је серија лијека коришћена.

(5) Ако се користе електронски, фотографски или неки други системи архивирања података, произвођач мора валидирати систем доказујући да ће подаци бити сачувани током предвиђеног рока. Када се користе електронски записи мора постојати заштита од неовлаштеност уласка у базу података, те неизбрисиви запис сваког уноса или прегледа базе с податком о лицу које је тај посао обављало.

(6) Податке евидентиране на начин описан у ставу 5. овога члана потребно је заштитити од губитка или оштећења изразом копија или преносом у други систем архивирања података, а подаци о спроведеном поступку требају се архивирати.

(7) Подаци који су архивирани на начин описан у овом члану треба да буду доступни и читљиви и морају се доставити надлежном органу на његов захтјев.

Члан 13.

(1) Произвођач мора успоставити и одржавати систем контроле квалитета под руковођењем особе која има потребне квалификације и независна је од производње.

(2) Лице из става 1. овог члана мора располагати са једним или више лабораторија контроле квалитета, са одговарајућим особљем и опремом за спровођење потребних испитивања (полазних сировина и паковних материјала, међупроизвода и готових

производа). У те сврхе могу се користити и услуге других за то оспособљених лабораторија, које за обављање дјелатности имају одобрење надлежног органа, а са којима произвођач има склопљен важећи писани уговор.

(3) У оквиру завршне провјере готових лијекова, прије него што се одобри стављање серије готовог лијека у промет или кориштење у клиничким испитивањима, организациона јединица одговорна за квалитет мора уз аналитичке резултате размотрити и остале битне податке као што су услови производње, резултати, централна провјера, провјера производне документације и удовољавање лијека постављеним захтјевима квалитета у спецификацији, укључујући и завршно паковање лијека.

(4) Узорке сваке серије готовог лијека произвођач треба чувати најмање једну годину након истека рока употребе. За лијек за испитивање потребно је чувати довољано узорака сваке серије, као и кључних компоненти паковног материјала који је кориштен за сваку серију лијека најмање 2 (двје) године након завршетка или прекида посљедњег клиничког испитивања у којем је кориштена поједина серија, зависно о томе који је период дужи. Сви наведени узорци морају бити на располагању надлежном органу.

(5) Узорке сировина, осим растварача, гасова и воде кориштених за производњу, произвођач треба чувати најмање двије године (2) након стављања лијека у промет. Овај се период може скратити за сировине које нису стабилне, а што мора бити наведено у одговарајућим захтјевима квалитета. Сви наведени узорци морају бити на располагању надлежном органу.

(6) За полазне сировине и производе који се производе појединачно или у малим количинама, или њихово чување може изазвати посебне потешкоће, договорно с надлежним органом могу се утврдити други услови узорковања и чувања.

Члан 14.

(1) За обављање било којег производног поступка или послова везаних уз производњу, а које за произвођача лијека обавља друго правно лице, произвођач лијека дужан је склопити писани уговор.

(2) Уговор из става 1. овога члана мора јасно утврдити одговорност сваке стране, те посебно придржавање начела добре произвођачке праксе од стране извршиоца уговора на начин који ће особа одговорна за стављање поједине серије готовог лијека у промет у потпуности испунити своје обавезе.

(3) Извршилац производног поступка или послова из става 1. овога члана не смије склапати уговор за повјерени посао с трећом правном особом без писаног одобрења наручиоца.

(4) Извршилац мора примјењивати начела и смјернице добре произвођачке праксе и омогућити надлежном органу спровођење надзора над његовим радом.

Члан 15.

(1) Произвођач лијека обавезан је поставити и примјењивати систем евидентирања и оцјењивања свих добијених приговора као и дјелотворан систем за брзо повлачење готовог лијека који се налази у промету.

(2) Произвођач лијека обавезан је евидентирати и испитати сваки приговор који се односи на мањкавост лијека.

(3) Произвођач лијека обавезан је обавијестити фармацеутску инспекцију и Агенцију о сваком недостатку који може имати за посљедицу повлачење лијека из промета, или неуобичајена ограничења у примјени лијека.

(4) У случајевима из става 3. овог члана произвођач лијека обавезан је предузети мјере које одреди фармацеутска инспекција и/или Агенција.

Члан 16.

Произвођач у оквиру спровођења система осигурања квалитета обавезан је проводити самоинспекције у циљу праћења и надгледања, примјене и поштивања добре произвођачке праксе, те предлагања потребних мјера за побољшање система осигурања квалитета. О спровођењу самоинспекције и потом проведених корективних активности потребно је водити евиденцију.

Члан 17.

(1) У случају лијека намијењеног испитивању произвођач је у сарадњи са носиоцем претходне дозволе обавезан успоставити и примјењивати систем евидентирања и оцјењивања свих приговора на испитивани лијек, као и дјелотворан систем за брзо повлачење лијека.

(2) Произвођач лијека обавезан је евидентирати и испитати сваки приговор који се односи на мањкавост лијека из става 1. овог члана, те мора обавијестити Агенцију о сваком недостатку који може имати за посљедицу повлачење или неуобичајена ограничења у примјени лијека.

(3) Ако лијек намијењен испитивању има дозволу за стављање у промет, носилац претходне дозволе обавезан је обавијестити носиоца дозволе и Агенцију о сваком недостатку који може бити повезан са тим лијеком.

(4) Носилац претходне дозволе обавезан је успоставити механизам који омогућава брзу идентификацију лијека маскираног за клиничко испитивање у случајевима када је неопходно хитно повлачење лијека.

(5) Носилац претходне дозволе обезбиједиће да идентификација маскираног лијека буде спроведена само у оној мјери у којој је потребно за заштиту испитаника.

Члан 18.

Означавање лијека за испитивање мора бити такво да обезбиједи заштиту испитаника и омогући сљедљивост, да омогући идентификацију лијека и клиничког испитивања, те да олакша исправну примјену испитиваног лијека.

ДИО ТРЕЋИ - ПРИМЈЕНА ОДРЕДБИ

Члан 19.

У производњи лијекова у Босни и Херцеговини на одговарајући начин се примјењују начела и смјернице добре произвођачке праксе за лијекове дате у „Прилогу 1. овога Правилника“ и чине његов саставни дио.

Члан 20.

Додатне одредбе добре произвођачке праксе за поједине поступке и облике лијекова прописане су Додацима од 1. до 14. који су саставни дио начела и смјерница добре произвођачке праксе, као дијела овога Правилника.

Члан 21.

Правна лица која се баве производњом лијекова, дужни су своје пословање и организацију усагласити са одредбама овог Правилника у року од 6 (шест) мјесеци од дана ступања на снагу овог Правилника.

ДИО ЧЕТВРТИ - ПРЕЛАЗНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 22.

Граматичка терминологија коришћења мушког рода у овом Правилнику подразумијева укључивање оба пола.

Члан 23.

Измјене и допуне овог Правилника вршиће се на начин и по поступку за његово доношење.

ДИО ПЕТИ - ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 24.

Овај Правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику БиХ“, а примјењиваће се до усвајања прописа о преузимању одговарајућих директива Европске уније.

Број: 08-31-3-795-1-ЈД/10

МИНИСТАР

Датум: 8. марта 2010. године

Мр Средоје Новић, с.р.

ПРИЛОГ 1 ПРАВИЛНИКА

НАЧЕЛА И СМЈЕРНИЦЕ ДОБРЕ ПРОИЗВОЂАЧКЕ ПРАКСЕ (GMP) ЗА ЛИЈЕКОВЕ

Увод

Фармацеутска индустрија у Европској унији (ЕУ) одржава висок стандард осигурања квалитета у развоју, производњи и контроли лијекова. Поступком за издавање дозвола за стављање лијека у промет обезбјеђена је усаглашеност лијекова са важећим захтјевима у погледу сигурности, квалитета и ефикасности коју процјењују надлежне институције. Поступком за издавање дозвола за производњу обезбјеђено је да сви лијекови који имају дозволу за стављање у промет на европском тржишту буду произведени од стране произвођача који посједују дозволу за производњу и који су редовно контролисани од стране надлежних инспекција. Дозвола за производњу неопходна је свим произвођачима лијекова на територију ЕУ, без обзира да ли је лијек у промету у унији или ван ње.

Од стране Комисије Европске уније усвојене су двије директиве које прописују принципе и смјернице Добре произвођачке праксе за лијекове (GMP). Директива 2003/94/ЕС се односи на лијекове у хуманој медицини и Директива 91/412/ЕЕС која се односи на лијекове у ветеринарској медицини. У складу са овим директивама објављене су смјернице Добре произвођачке праксе (GMP) које се користе при процјени документације за издавање дозвола за производњу лијекова и као основа за инспекцију произвођача лијекова.

Начела Добре произвођачке праксе и детаљне смјернице се односе на све производне поступке за које је потребна дозвола према члану 40. Директиве 2001/83/ЕС и члану 44. Директиве 2001/82/ЕС измијењене и допуњене Директивом 2004/27/ЕЕС, односно 2004/28/ЕС. Смјернице Добре произвођачке праксе односе се и на све остале фармацеутске производне поступке, као што су производња лијекова у болницама и производња лијекова намијењених за клиничка испитивања.

Смјернице Добре произвођачке праксе састоје се од два дијела: основних захтјева и посебних додатака.

Први дио даје начела Добре произвођачке праксе за лијекове.

У другом дијелу су дате смјернице Добре произвођачке праксе за активне супстанце које се користе као полазни материјали у производњи лијекова.

Рјечник неких термина који се користе у смјерницама Добре произвођачке праксе налази се иза додатака.

Смјернице Добре произвођачке праксе не обухватају аспекте безбједности особља запосленог у производњи, што је од изузетног значаја у производњи неких лијекова као што су високо реактивни, биолошки и радиоактивни лијекови. Ова питања посебно су дефинисана другим прописима ЕУ или националним прописима.

Смјернице Добре произвођачке праксе подразумевају да су, од стране произвођача, захтјеви из дозволе за стављање лијека у промет који се односе на безбједност, квалитет и ефикасност системски инкорпорирани у све производе, контроле и поступке одобравања серије лијека за промет.

Производња лијекова се током дугог периода обављала у складу са смјерницама Добре произвођачке праксе, тако да она није регулисана CEN/ISO стандардима.

Хармонизоване стандарде, усвојене од стране Европске организације за

стандардизацију CEN/ISO, индустрија може да користи према личном избору као инструмент за увођење система квалитета у фармацеутски сектор.

Смјерницама Добре произвођачке праксе узето је у обзир да постоје прихватљиве методе, осим оних које су у њима писане, којима се могу достићи начела осигурања квалитета. Смјерницама се не жели спријечити развој нових приступа или нових технологија које су валидиране и које обезбјеђују задовољавајући ниво осигурања квалитета, а минимално исти као онај захтјеван смјерницама. Смјернице Добре произвођачке праксе се редовно ажурирају.

ДИО ПРВИ - ОСНОВНИ ЗАХТЈЕВИ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛИЈЕКОВА

ГЛАВА I - УПРАВЉАЊЕ КВАЛИТЕТОМ

Начела

Носилац дозволе (рјешења) за производњу лијекова мора производити медицинске производе тако да обезбиједи да:

- производи одговарају назначеној намјени;
- да су у складу са захтјевима из дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет;
- да не представљају ризик за пацијенте због неодговарајуће нешкодљивости, квалитета или дјелотворности.

За испуњење свих захтјева квалитета одговорно је руководство произвођача, а у њиховој реализацији активно учествује особље из различитих организационих дијелова и различитих нивоа одговорности, као и сви добављачи и дистрибутери који сурађују са произвођачима.

Да би се наведени циљеви квалитета постигли мора постојати свеобухватно дизајниран и коректно примјењен систем осигурања квалитета (у даљем тексту: ОК) који обухвата Добру произвођачку праксу (у даљем тексту: GMP), а самим тим и контролу квалитета (у даљем тексту: КК). Систем осигурања квалитета треба у потпуности бити документован, а његова ефикасност се треба редовно пратити. Сви дијелови система ОК треба да има одговарајуће ресурсе – компетентно особље, довољан број одговарајућих просторија, услове и опрему.

Постоје додатне законске обавезе за носиоца дозволе (рјешења) за производњу и за одговорно лице за пуштање серије лијека у промет (у даљем тексту: QP).

1.1 Основни концепти ОК, GMP и КК су међусобно повезани. Они су овдје описани са намјером да се нагласи њихова повезаност и њихов пресудан значај у производњи и контроли квалитета лијекова.

Осигурање квалитета

1.2 Осигурање квалитета је широко раширен концепт који обухвата све елементе који индивидуално или колективно утичу на квалитет производа. То је сума свих организованих активности које се подузимају да би се осигурало да су лијекови таквог квалитета какав се захтијева за њихову намјену. Због тога ОК укључује GMP као и друге факторе изван обима овог водича.

Систем ОК у производњи лијекова треба да обезбиједи:

- I. Да су развој и формулација фармацеутског облика лијека дизајнирани у складу са захтјевима GMP и Добре лабораторијске праксе (у даљем тексту: GLP);

- II. Да су производни поступци и операције контроле квалитета јасно дефинисане и усклађене са GMP;
- III. Да су одговорности руководства јасно дефинисане;
- IV. Да су извршене припреме за производњу, набавку и употребу исправних полазних супстанци и паковних материјала;
- V. Да су обављене све неопходне контроле међупроизвода, контроле у току процеса и валидације;
- VI. Да се финални производ производи на одговарајући начин и контролише у складу са дефинисаним поступцима;
- VII. Да се лијекови не продају нити испоручују прије него што QP не потврди да је свака серија лијека произведена и контролисана у складу са захтјевима дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет и свим другим захтјевима битним за производњу, контролу квалитета и одобравање серије лијека за промет;
- VIII. Да постоје одговарајући услови који, колико год је могуће, обезбјеђују да се лијекови складиште, дистрибуирају и да се са њима рукује на начин који не нарушава њихов квалитет током цијелог рока употребе;
- IX. Да постоје поступци за интерну инспекцију и/или преглед квалитета којим се редовно процјењује ефикасност и примјена система Осигурања квалитета.

Добра произвођачка пракса за лијекове (GMP)

1.3 GMP је онај дио осигурања квалитета који обезбјеђује да се производ константно производи и контролише према стандардима квалитета који одговарају намјени производа и захтјевима из дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет и спецификацији производа.

GMP укључује производњу и контролу квалитета, а основни захтјеви GMP су сљедећи:

- 1) сви производни процеси требају да буду јасно дефинисани, систематски провјеравани на основу стеченог искуства и морају обезбиједити константну производњу лијекова захтјеваног квалитета која одговара њиховој спецификацији;
- 2) критичне фазе производног процеса и значајне промјене процеса морају бити вредноване (валидиране);
- 3) морају бити осигурани сви неопходни ресурси за GMP укључујући:
 - одговарајуће образовано и обучено особље;
 - одговарајући простор;
 - одговарајућу опрему и одржавање;
 - исправне полазне материјале и паковне материјале;
 - одобрене поступке и упутства;
 - одговарајуће складиштење и транспорт;
- 4) процедуре и упутства морају бити написани у форми инструкција јасним и недвосмисленим језиком и примјењиви су у датим условима;
- 5) особље мора бити обучено за правилно обављање посла;
- 6) да се током производње записи воде ручно и/или аутоматски, који доказују да су све фазе у складу са дефинисаним поступцима и упутствима, те да је квалитет и количина производа у складу са очекиваним. Значајна одступања требају бити евидентирана и темељито истражена;
- 7) записи о производњи, укључујући и записе о дистрибуцији (сви остали записи) који омогућавају да се прати комплетна историја серије требају бити читљиви и

- разумљиви, да испоручивање (промет на велико) лијека своди промјене у квалитету лијека на најмању могућу мјеру;
- 8) да је осигуран систем за опозив сваке серије лијека из промета;
 - 9) да се испитују рекламације на лијекове из промета, узроци настанка неусклађености квалитета се истражују и подузимају се одговарајуће мјере које ће спријечити понављање истих неусклађености.

Контрола квалитета

1.4 Контрола квалитета је онај дио GMP који се бави узорковањем, спецификацијама, тестирањем, као и поступцима организовања, документовања и одобравања који обезбјеђују да се изводе неопходни и одговарајући тестови, те да се полазни материјали не одобравају за употребу нити производи за продају све док се не потврди да је њихов квалитет задовољавајући.

Основни захтјеви Контроле квалитета су сљедећи:

- I. Да су на располагању одговарајући простор и опрема, обучено особље и одобрени поступци за узорковање, контролу и испитивање полазних и паковних материјала, међупроизвода, полупроизвода и готових производа и ако је потребно за праћење услова у простору у сврху GMP.
- II. Узорковање полазних и паковних материјала, међупроизвода, полупроизвода производа и готових производа врши обучено особље према методама које је одобрила Контрола квалитета.
- III. Да су тест методе валидиране;
- IV. Да се воде записи ручно и/или аутоматски који доказују да се сви захтјевани поступци узорковања и тестирања редовно изводе. Све девијације (одступања) морају се у потпуности забиљежити и истражити;
- V. У готовом производу квалитативни и квантитативни састав активне компоненте, као и његова чистоћа, морају бити у складу са дозволом (рјешењем) за стављање лијека у промет, упакован у одговарајући паковни материјал, те исправно означен;
- VI. О резултатима тестирања се воде записи, те се тестирања материјала, међупроизвода, полупроизвода и готових производа формално процјењује према спецификацији;
- VII. Процјена производа укључује преглед и процјену релевантне производне документације и процјену одступања од специфицираних поступака;
- VIII. Да се нити један производ неће ставити у промет прије него што QP сертификатом не потврди да производ одговара захтјевима из дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет;
- IX. Да се чува довољан број референтних узорака полазних материјала и готовог производа за случај да је потребно извршити додатна испитивања производа и да се ти производи чувају у коначном паковању, осим у случајевима када се производе у изразито великим паковањима.

Преглед квалитета производа

1.5 У циљу потврде да се постојећи производни процес досљедно одржава као и у циљу потврде усаглашености квалитета полазних материјала и готових производа, треба да се спроводе редовни или периодични прегледи квалитета свих производа који имају дозволу за стављање лијека у промет, укључујући и оне намијењене извозу. Извјештајима се треба потврдити адекватност важећих спецификација, како за улазне материјале, тако и за готове производе, што подразумева праћење тренда и

идентификацију побољшања квалитета производа или процеса. Такви прегледи се требају обављати и документовати на годишњем нивоу и требају обухватити минимално:

- 1) преглед полазних и паковних материјала кориштених у производњи, посебно у случају промјене произвођача;
- 2) преглед критичних контрола током процеса и резултата испитивања готових производа;
- 3) преглед свих серија производа које нису одговарале утврђеној спецификацији;
- 4) преглед свих значајних одступања или неусклађености и одговарајућих испитивања и ефикасност спроведених корективних и превентивних мјера;
- 5) преглед свих измјена у процесима или аналитичким методама;
- 6) преглед варијација дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет поднијетих/одобрених/одбијених укључујући и оне у регистрационим досијеима за треће земаље;
- 7) преглед резултата програма праћење стабилности са приказом било каквих неповољних трендова;
- 8) преглед свих поврата, рекламација и опозива везаних због неодговарајућег квалитета, као и правовремено спроведених испитивања;
- 9) преглед оправданости претходно спроведених корективних акција у вези са производним процесом или опремом;
- 10) за нове дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет и варијације дозвола за стављање лијека у промет, преглед испуњавања обавеза везаних за квалитет лијека последице пуштања лијека у промет;
- 11) преглед статуса квалификованости релевантне опреме и помоћних система за производњу нпр. HVAC, системи за воду, систем за компримирани гасове;
- 12) преглед техничких уговора са циљем потврде њихове ажурираности.

Произвођач и носилац дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет, ако нису исто правно лице, требају анализирати резултате ових прегледа и извршити процјену треба ли предузети корективне или превентивне акције или треба извршити било какву ревалидацију. Разлози за такве корективне акције требају бити документовани. Одобрене корективне и превентивне акције требају бити спроведене благовремено и на ефикасан начин. Треба да постоји процедура за континуирано управљање и извјештавање о овим акцијама, а ефикасност те процедуре треба се провјерити током интерних инспекција. Прегледи квалитета производа могу бити груписани по врсти производа, или фармацеутским облицима нпр. чврсте дозирани форми, течни дозирани облици, стерилни производи, итд. Тамо гдје носилац дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет није произвођач мора да постоји технички уговор који дефинише одговорности сваке од уговорних страна у припреми прегледа квалитета. QP одговорно за пуштање серије лијека у промет, заједно са носиоцима дозволе (рјешења) за стављање лијека у промет гарантује да је преглед квалитета производа урађен благовремено и да је тачан.

ГЛАВА II - ОСОБЉЕ

Начела

Успостављање и одржавање одговарајућег система квалитета у производњи лијекова увелико зависи од људи. Због тога произвођач мора ангажовати довољна број квалификованог особља за извођење свих задатака за које је одговоран. Све дужности требају бити документоване, а особље треба да их у потпуности разумије. Цјелокупно

особље треба да се упозна са GMP принципима везаним за њихов посао и да се укључи у основну и континуирану обуку, укључујући упутства о хигијени битна за обављање њихових задатака.

Општи дио

2.1 Произвођач мора да располаже довољним бројем запослених одговарајуће квалификације и искуства. Обим додијелиених задатака једној особи не треба бити толико широк да представља ризик за квалитет.

2.2 Произвођач мора да има организациону шему. Особе на одговарним позицијама треба да имају дефинисане одговорности у писаним описима послова и да посједују одговарајућа овлашћења за извођење послова. Њихове дужности могу се делегирати одређеним извршиоцима, али само онима који посједују одговарајућу квалификацију. Не смије да буде празнина или необјашњивих преклапања у одговорностима особља задуженог за примјену GMP.

Кључно особље

2.3 Кључно особље су руководилац производње и руководилац контроле квалитета, а ако нити једна од ових особа није одговорна за дужности одговорног лица за пуштање серије лијека у промет (наведене у члану 51. Директиве 2001/83/ЕС), тада се као кључна особа наводи и одговорно лице за пуштање серије лијека у промет QP. Кључне позиције треба да заузима особље које ради пуно радно вријеме. Руководилац производње и руководилац контроле квалитета морају бити међусобно независни. У великим организацијама, задужења предвиђена тачкама 2.5, 2.6 и 2.7 ових смјерница могу да се пренесу на друге особе.

2.4 Дужности одговорне особе QP су у потпуности изнесене у члану 51. Директиве 2001/83/ЕС, и могу се сажети у сљедећем:

- a) одговорно лице мора обезбиједити да је свака серија лијека који се производи у БиХ произведена и испитана/провјерена у складу са законским прописима и дозволом за промет;
- b) у случају када је готови лијек произведен изван БиХ, QP мора обезбиједити провјеру сваке увезене серије;
- c) QP мора, сертификатом или одобрењем за стављање лијека у промет, да потврди да произведена серија лијека одговара захтјевима спецификације одобрене у поступку стављања лијека у промет, као и да су сва неопходна испитивања извршена прије стављање лијека у промет.

Особе задужене за спровођење ових задатака морају имати одговарајуће квалификације и морају због извршавања обавеза носиоцу производне дозволе бити стално на располагању. Обавезе се могу пренијети, али само на другу одговорну особу (QP).

2.5. Одговорности руководиоца производње су сљедеће:

- 1) обезбиједити да су производи произведени и ускладиштени у складу са одговарајућом документацијом, како би се добио жељени квалитет лијека;
- 2) одобрити упутства која се односе на производне поступке и обезбиједити њихову досљедну примјену;
- 3) обезбиједити да овлашћено лице евалуира и потпише протоколе производње серије прије него што буду достављени одјељењу контроле квалитета;
- 4) контролисати одржавање одјељења, простора и опреме;
- 5) обезбиједити спровођење потребних валидација;
- 6) обезбиједити извођење почетне и континуиране обуке производног особља и да је обука прилагођена потребама.

2.6 Руководилац одјелења контроле квалитета има следеће одговорности:

- 1) да одобри или одбије полазне материјале, паковне материјале, међупроизводе, полупроизводе и готове производе ако нису у складу са спецификацијама;
- 2) да процијени документацију сваке серије лијека;
- 3) да обезбиједи да се изводе сва потребна тестирања;
- 4) да одобри спецификације, упутства за узорковање, тест методе и друге поступке контроле квалитета;
- 5) да одобри и прати рад свих аналитичара под уговором;
- 6) да контролише одржавање одјелења, простора и опреме;
- 7) да обезбиједи провођење потребних валидација;
- 8) да обезбиједи да се изводи почетна и континуирана обука особља у одјелењу и да је обука прилагођена потребама.

Друге дужности одјелења контроле квалитета су наведене у Глави VI.

2.7 Руководиоци производње и контроле квалитета су одговорни за квалитет који међусобно дијеле:

- 1) одобравање писаних процедура и других докумената, укључујући и њихове допуне;
- 2) праћење и контролу услова у производњи;
- 3) чишћење и хигијена производних погона;
- 4) валидацију процеса;
- 5) обуку;
- 6) одобравање и провјеру добављача материјала;
- 7) одобравање и контролу уговорних произвођача;
- 8) дефинисање и контролу услова складиштења за материјале и производе;
- 9) чување записа;
- 10) праћење усклађености са захтјевима GMP;
- 11) испитивање, истраживање и одмјеравање са циљем праћења фактора који могу утицати на квалитет производа.

Обука

2.8 Произвођач треба да осигура обуку за сво особље које у складу са радним задацима долазе у производне просторе или контролне лабораторије (укључујући техничко особље, особље задужено за одржавање и чишћење) као и друго особље чије активности могу утицати на квалитет производа.

2.9 Поред основне обуке о теорији и примјени GMP, новозапослено особље треба да заврши обуку везану за послове које обавља као и континуирану обуку, а њену ефикасност у пракси треба периодично провјеравати. Морају постојати програми обуке одобрени од руководиоца производње или контроле, зависно од врсте обуке. Записи о обуци се требају чувати.

2.10 Особље запослено у просторима гдје је висок ризик од контаминације, нпр. стерилни простори или простори гдје се рукује са високоактивним, токсичним, инфективним или сензибилизирајућим материјалима, треба да буде обухваћено специфичним обукама.

2.11 Препоручљиво је да посјетиоци и особље које није прошло обуку не улази у просторе производње и контроле. Ако се улазак не може избјећи, посјетиоцима треба дати упутства о личној хигијени и прописаној заштитној одјећи. Њихов улазак треба се надгледати.

2.12 Концепт осигурања квалитета и све мјере за његово разумијевање и примјену требају бити у потпуности разјашњени током обуке.

Лична хигијена

2.13 Требају постојати детаљни програми хигијене прилагођени различитим потребама унутар фабрике. Они треба да укључе процедуре везане за здравље, примјену хигијене и заштитну одјећу особља. Ове процедуре требају бити разумљиве и свака особа која је запослена у производним и контролним просторима, треба их стриктно слиједити.

Програм хигијене треба да подржава руководство (директори, руководиоци, пословође и сл.) и треба бити разматран током обуке запосленика.

2.14 Сво особље треба да се подвргне здравственом прегледу прије запошљавања.

Произвођач је обавезан да упозна особље са здравственим условима који могу утицати на квалитет производа. Након првог здравственог прегледа, прегледи треба да се ускладе са потребама радног мјеста и личног здравља. Произвођач мора обезбиједити систем обавјештавања о промјени здравственог стања запосленика која може утицати на квалитет производа.

2.15 Потребно је предузети све мјере да у производњи лијека не судјелује особље које болује од заразних болести или особље са отвореним ранама на изложеним површинама тијела.

2.16 Свака особа која улази у производне просторе треба да носи заштитну одјећу која одговара операцији која се изводи.

2.17 Јело, пиће, жвакање, пушење, или остављање хране, пића, прибора за пушење или личних лијекова у производним или складишним просторима, треба забранити. Уопштено, унутар производних погона или других простора, гдје може доћи до нежељеног дјеловања на производ, потребно је забранити сваку нехигијенску активност.

2.18 Директни контакт руку оператора и отвореног производа, исто као и контакти руку и дијелова опреме који долази у контакт са производом, требају се избјегавати.

2.19 Особље треба обучити да користи апарате за прање руку.

2.20 Сви посебни захтјеви за производњу специфичних група производа, на примјер стерилних производа, дати су у прилозима.

ГЛАВА III – ПРОСТОРИ И ОПРЕМА

Начела

Простор и опрема морају бити смјештени, опремљени, изведени, прилагођени и одржавани на начин који одговара поступцима за које се користе. Њихов распоред и опрема морају бити такви да смањују на минимум могућност грешке и омогућава ефикасно чишћење и одржавање ради спречавања унакрсне контаминације, сакупљања прашине или нечистоће, уопштено нежељеног утицаја на квалитет производа.

Простори

Општи дио

3.1 Простори треба да буду смјештени у таквој средини која опасност од контаминације материјала или производа своди на најмању могућу мјеру.

3.2 Просторе треба пажљиво одржавати, обезбјеђујући да поправке и одржавање не представљају опасност за квалитет производа. Требају се чистити, а гдје је примјениво проводити дезинфекцију, према писаним упутама.

3.3 Освјетљење, температура, влажност и вентилација треба да су прикладни и да су такви да не утичу штетно, директно или индиректно, нити на лијекове током њихове производње или складиштења, нити на рад опреме.

3.4 Магацини треба да су изведени и опремљени тако да се постигне максимална заштита од уласка инсеката или других животиња.

3.5 Требају да се предвиде све неопходне мјере за спречавање уласка неовлашћених лица. Простори производње, складишта и контроле не треба да се користе као путеви проласка особља које не ради у њима.

Производни простори

3.6 Да би се ризик од кросконтаминације свео на минимум, за производњу појединих група лијекова, као што су високо сензибилизирајући материјали (нпр. пеницилин) или биолошки лијекови (нпр. из живих микроорганизама) морају се осигурати намјенски и изоловани простори. Одређене врсте антибиотика, хормони, цитостатици, високоактивни лијекови и други производи (не лијекови) не смију се производити у истим производним просторима са другим лијековима. У изузетним случајевима за такве производе се могу користити исти простори уз примјену кампањске производње, уз услов да се примјењују посебне мјере предострожности и спроведу потребне валидације. У погонима у којима се производе лијекови не смију се производити отрови, као што су пестициди и хербициди.

3.7 Просторије требају бити распоређене тако да се операције производње одвијају повезаним логичним слиједом, и на потребном нивоу чистоће.

3.8 Производни и складишни простор у погону мора омогућавати смјештај опреме и материјала који обезбјеђује да се ризик замјене лијекова или њихових састојака смањи на најмању могућу мјеру, те да се избјегне могућност унакрсне контаминације.

3.9 У случајевима кад су полазни материјали, примарни паковни материјали, међупроизводи или полупроизводи изложени директном утицају околине, унутрашње површине (зидови, подови, плафони) треба да буду глатке, без пукотина и отворених спојева и не смију отпуштати честице. Ови се простори морају лако и ефикасно чистити, а према потреби и дезинфиковати.

3.10 Цјевоводи, електрични уређаји, вентилација и сл. требају бити опремљени и смјештени тако да се избјегне стварање удубљења која се тешко чисте. У сврху одржавања приступ наведеним уређајима мора бити могућ са спољне стране производног простора.

3.11 Канализација мора бити одговарајућих димензија са уграђеним сифоном (нпр. у облику У цијеви). Потребно је избјегавати отворене канале, али ако су неопходни исти морају бити плитки ради лакшег чишћења и дезинфекције.

3.12 Производни простори морају имати ефикасну вентилацију уз опрему за праћење квалитета ваздуха (температура и када је потребно влага и филтрација) која је у складу са производом и примјењиваним производним поступцима и спољном околином.

3.13 Полазне материјале треба вагати у посебним за то намијењеним просторима.

3.14 Код операција које узрокују стварање прашине (узорковање, мјерење, мијешање, производња и опремање сувих производа) потребно је предузети посебне мјере у циљу спречавања унакрсне контаминације и омогућавања чишћења.

3.15 Простори за паковање лијекова треба да буду посебно изведени и распоређени на начин да се избјегне замјена и кросконтаминација.

3.16 Производни простори морају бити добро освијетљени, а посебно они гдје се врши визуелна контрола на самој линији.

3.17 Процесна контрола може се изводити унутар производног простора, уз услов да не представља никакав ризик за производњу.

Складишни простори

3.18 Складишни простори морају бити одговарајућег капацитета, да омогуће правилно складиштење различитих врста материјала и производа: полазних и паковних

материјала, међупроизвода, полупроизвода и готових производа, производа у карантини, те одобрених, одбијених, враћених или производа опозваних из саобраћаја.

3.19 Складишни простори морају бити тако изведени да осигуравају добре услове складиштења посебно да буду чисти, суви и одржавани унутар дозвољених температурних граница. Када се захтјевају посебни услови складиштења (нпр. температура, влага) потребно их је обезбиједити, контролисати и пратити.

3.20 Прилази за пријем и испоруку материјала и производа треба да буду наткривени како би се материјали и производи заштитили од падавина. Простори за пријем треба да буду дизајнирани и опремљени тако да је омогућено чишћење спољне амбалаже улазног материјала прије складиштења, када је то потребно.

3.21 Када је статус карантина обезбјеђен складиштењем у одвојеним просторима, ти простори морају бити јасно означени, а приступ просторима ограничен само на овлашћено особље. Било какав други систем који замјењује физичку карантину мора осигурати исту безбједност.

3.22 Узорковање полазних материјала треба се изводити у одвојеном простору. Ако се изводи узорковање у складишном простору треба да се изводи тако да се спријечи контаминација или кросконтаминација.

3.23 Потребно је обезбиједити одвојене складишне просторе за одбијене, опозване или враћене материјале или производе.

3.24 Високоактивни материјали или производи треба да се складиште у сигурним и добро чуваним просторима.

3.25 Штампани материјали се сматрају критичним GMP параметром, тако да посебну пажњу треба посветити сигурном и безбједном чувању ових материјала.

Простори контроле квалитета

3.26 Лабораторије контроле квалитета требају у правилу бити одвојене од производних простора. Ово се посебно односи на лабораторије за контролу биолошких, микробиолошких производа и радиоизотопа, који такође треба да буду међусобно одвојени.

3.27 Контролни лабораторији требају бити опремљени тако да су прикладни за поступке који ће се у њима обављати. Потребно је обезбиједити довољно простора за избјегавање замјена и унакрсне контаминације. Лабораторије треба да имају одговарајући простор за чување узорака и записа.

3.28 Лабораторије треба да имају одговарајући простор за заштиту инструмената осјетљивих на вибрацију, електричну интерференцију, влагу итд.

3.29 За лабораторије у којима се рукује са биолошким и радиоактивним материјалима потребни су и додатни захтјеви према важећим прописима.

Помоћни простори

3.30 Простори за одмор и освјежење треба да буду одвојени од осталих простора.

3.31 Простори за пресвлачење, прање и санитарни чворови требају бити приступачни и у броју који одговара броју корисника. Санитарни чвор не смије бити у директној вези с производним или складишним простором.

3.32 Радионице за одржавање требају бити, колико год је могуће, одвојене од производних простора. Када се дијелови машина или алати складиште у производном простору, морају се чувати у ормарима намијењеним за такву употребу или у посебној просторији.

3.33 Станишта за животиње морају бити изолована од других простора, са одвојеним улазима (за животиње) и уређајима за вентилацију

Опрема

- 3.34 Производна опрема мора бити изведена, смјештена и одржавана на начин који одговара њеној намјени.
- 3.35 Поправке и одржавање опреме не смију угрожавати квалитет производа.
- 3.36 Опрема за производњу мора бити изведена тако да омогућава лако и темељно чишћење. Чишћење треба спровести према писаним упутствима, а опрему треба чувати у чистом и сувом стању.
- 3.37 Опрема за прање и чишћење треба се изабрати и користи тако да не представља извор контаминације.
- 3.38 Опрема мора бити инсталирана на начин који спречава опасност од грешке или контаминације.
- 3.39 Дијелови производне опреме који долазе у контакт са производом не смију бити реактивни, адитивни или апсорптивни до границе која може утицати на квалитет производа.
- 3.40 За поступке производње и контроле потребно је обезбиједити ваге и мјерну опрему одговарајућег мјерног подручја и прецизности.
- 3.41 Опрему за мјерење, евидентирање, мјерење и контролу треба калибрисати и контролисати у одређеним временским периодима. О извршеним калибрацијама морају се чувати записи.
- 3.42 Фиксни цјевоводи треба да се јасно означе са наведеним садржајем, и по могућности смјером тока.
- 3.43 Санитација цијеви за дестиловану, дејонизовану и ако је потребно, другу воду, треба се обављати у складу са писаним процедурама у којима су наведени акциони лимити за микробиолошку чистоћу и мјере које се морају предузети у случају прекорачења граничних вриједности.
- 3.44 Ако је могуће, неисправну опрему треба уклонити из производње и контроле квалитета, или барем јасно означити као неисправну.

ГЛАВА IV - ДОКУМЕНТАЦИЈА

Начела

Документација представља основни дио система осигурања квалитета. Јасно написани документи и одговарајуће вођена документација спречавају појаву грешака које могу настати у усменој комуникацији и омогућавају слједивост (праћење историје серије). Спецификације, производне формуле (рецептуре) упутства, процедуре и записи морају бити без грешака и доступни у писаном облику. Читљивост документације је од изузетне важности.

Општи дио

4.1 Спецификације садрже детаљне захтјеве квалитета којима треба да одговарају производи или полазни материјали коришћени или добијени током производње. Спецификације служе као основа за процјену квалитета.

Производна формула, упутство за израду и паковање наводе све коришћене полазне материјале и описују све фазе производње и паковања производа.

Процедуре садрже упутства за обављање одређених радњи, нпр. чишћење, пресвлачење, контролу услова, узорковање, испитивање, руковање опремом итд.

Записи омогућавају праћење сваке произведене серије лијека, укључујући и његово испоручивање, као и друге околности које се односе на квалитет готових производа.

4.2 Документе треба пажљиво осмислити, направити, прегледати и дистрибуирати, а исти морају бити у складу са одговарајућим дијеловима регистрационог досијеа.

4.3 Документи морају да буду одобрени, потписани и датирани од стране одговорних и овлашћених лица.

4.4 Сваки документ мора имати недвосмислен садржај. Назив, сврха и намјена треба да буду недвосмислено наведени. Документи требају бити систематично наведени и једноставни за преглед. Копије докумената морају бити јасне и читљиве и онемогућити погрешну примјену копија.

4.5 Документе треба прегледати и периодично обнављати (ревидирати). Код ревизије докумената треба примјенити систем спречавања нехотичне употребе поништених (неважећих) докумената.

4.6 Документи не смију бити писани руком, а у случајевима када је потребно уписивати податке, уписивање се мора обавити јасним, читким рукописом, небрисивом тинтом. У таквим документима треба предвидјети довољно простора за унос података.

4.7 Свака измјена података унесених у документ мора бити потписана и датирана, а измјена се мора унијети тако да се може прочитати оригинална информација. У случајевима гдје је то потребно, треба да се забиљежи разлог измјене.

4.8 Податке треба записивати у вријеме када се активност изводи, и на такав начин да се могу пратити све значајне активности везане за производњу лијека.

Записе треба чувати најмање једну годину након истека рока употребе готовог производа.

4.9 Подаци се могу уписивати примјеном система електронске обраде података, фотографски, или на неки други одговарајући начин, али потребне су детаљна упутства у вези употребе система, а тачност података треба контролисати. Само овлашћене особе смију имати приступ, или могу мијењати податке у рачунару, а о наведеном треба водити евиденцију. Приступ треба бити ограничен шифром или на други прикладан начин, а упис критичних података потребно је одвојено контролисати. Цјеловиту документацију о серији електронски сачувану треба заштитити преносом на магнетну траку, микрофилм, папир или сл. Од посебне је важности доступност ових података током цијелог периода чувања.

Потребни документи

Спецификације

4.10 За полазне и паковне материјале као и готове производе требају постојати спецификације одобрене и датиране од одговорних лица, гдје је примјењиво требају постојати спецификације међупроизвода и полупроизвода.

Спецификације полазних и паковних материјала

4.11 Спецификације полазних материјала, унутрашње амбалаже и штампаног паковног материјала треба укључивати када је то примјењиво:

а) опис материјала:

- назив и интерна шифра;
- веза/референца, ако постоји, на фармакопеју;
- назив одобреног добављача и ако је могуће произвођача;
- узорке штампаних материјала;

б) поступак узорковања и испитивања или веза/референца на те поступке;

с) квалитативне и квантитативне захтјеве са постављеним границама;

д) услове складиштења и мјере предострожности;

е) вријеме чувања прије поновног испитивања (реконтроле).

Спецификације међупроизвода и полупроизвода

4.12 Спецификације међупроизвода и полупроизвода потребне су у случајевима њихове набавке или продаје, или ако се подаци везани уз међупроизводе користе у процјени готовог производа, а садрже исте податке као и спецификације полазних материјала или готових производа, ако је примењиво.

Спецификације готових производа

4.13 Спецификације готових производа требају укључивати:

- a) назив производа и шифру, гдје је неопходно;
- b) састав или везу/референцу на састав;
- c) опис фармацеутског облика и детаље о паковању;
- d) упутства за узорковање и испитивање или веза/референца на поступке;
- e) квалитативне и квантитативне захтјеве са постављеним границама;
- f) услове чувања и према потреби посебне мјере предострожности током руковања, где је неопходно;
- g) рок употребе.

Производна формула и упутства за производњу

За сваки производ и величину серије треба постојати формално одобрена производна формула и упутство за производњу. Они су често садржани у једном документу

4.14 Производна формула треба да садржи:

- a) назив производа и шифру која је везана са спецификацијом;
- b) опис фармацеутског облика, дозе производа и величина серије;
- c) листа коришћених полазних материјала, са наведеном количином, називом и јединственом шифром наведених материјала, потребно је навести и сировине које се током производње губе;
- d) очекивано искоришћење са прописаним границама, те уколико је примењиво, искориштење међупроизвода.

4.15 Упутства за производњу треба да садрже:

- a) мјесто производње, уз навођење главне опреме;
- b) поступке или шифре поступака који се користе за припрему главне опреме (нпр. чишћење, састављање, баждарење, стерилизација);
- c) детаљна упутства за све фазе производње (нпр. провјера материјала, предобрада, редослијед додавања материјала, вријеме мијешања, температура итд.);
- d) параметре процесне контроле са припадајућим границама;
- e) захтјеве за чување полупроизвода, када је потребно, укључујући контејнере, обиљежавање и посебне услове чувања, где је неопходно;
- f) посебне мјере предострожности.

Упутства за паковање

4.16 За сваки производ, величину и врсту паковања треба да постоји формално одобрено упутство за паковање. Упутство треба да садржи или има сљедеће референце:

- a) назив производа;
- b) фармацеутски облик и дозу;
- c) величину паковања изражену бројем, тежином или запремином производа у коначном паковању;
- d) листу паковног материјала потребног за опремање стандардне серије, укључујући количне, димензије и врсту са шифрама или референцу на приложу спецификацију материјала;

- e) кад је примјењиво, примјерак или копију штампаног паковног материјала из којих је видљиво мјесто отискивањем контролног броја и рока употребе;
- f) мјере предострожности којих се треба придржавати укључујући пажљиву контролу, односно преглед простора и опреме ради осигурања припремљености линије прије почетка рада;
- g) опис свих фаза паковања, укључујући и помоћне поступке и опрему;
- h) детаље процесне контроле са поступцима узорковања и постављеним границама.

Записи о производњи серије лијека

4.17 Записе о производњи серије лијека морају да се воде за сваку произведену серију и морају се чувати. Они се требају заснивати на одговарајућим дијеловима одобрене производне формуле и упутства за производњу. Поступак припреме тих записа мора бити такав да се избјегну грешке у преписивању. У запису мора бити наведен број серије производа.

У почетку било које фазе производње мора да претходи контрола којом се провјерава одсуство претходног производа, докумената или материјала који нису потребни за планирани процес и да је опрема чиста и одговарајућа за примјену.

Такође је потребно провјерити да ли је спроведен поступак чишћења, те да ли је опрема прикладна за рад, о чему се воде записи.

Током производње и након завршетка, сљедеће информације треба да буду записане у вријеме догађања. Запис мора бити датиран и потписан од стране лица одговорног за ту производну фазу.

Запис о производњи серије лијека укључује:

- a) назив производа;
- b) датум и вријеме почетка рада, значајних фаза и завршетка производње;
- c) име лица одговорног за сваку фазу производње;
- d) иницијале запослених у разним значајним фазама производње и према потреби особе која је контролисала сваку од тих операција нпр. вагање;
- e) број серије и/или број анализе као и количину сваког стварно изваганог полазног материјала (укључујући и контролни број и додату количину дорађеног или прерађеног материјала);
- f) сваки значајан поступак или догађај, те главну опрему;
- g) процесну контролу са добијеним резултатима и иницијале особе која ју је обавила;
- h) искоришћење производа у разним и одговарајућим фазама производње;
- i) напомене о посебним проблемима укључиво детаље за сва одступања од производне рецептуре и поступка израде, уз потписано одобрење.

Записи о паковању серије

4.18 Записи о паковању серије морају да се воде за сваку произведену серију и записе треба чувати. Они се требају заснивати на одговарајућим дијеловима прихваћеног поступка паковања и поступак припреме тих записа мора бити такав да се избјегну грешке у преписивању. У записима о паковању треба навести број серије, количину полупроизвода коју треба упаковати уз број серије и планирану количину готовог производа.

У почетку било које фазе паковања мора да претходи контрола којом се провјерава одсуство претходног производа, докумената или материјала који нису потребни за планирани процес и да је опрема чиста и одговарајућа за примјену.

Током производње и након завршетка, сљедеће информације треба да буду записане у вријеме догађања.

Запис мора бити датиран и потписан од стране одговорног лица за процес паковања:

- a) назив производа;
- b) датум и вријеме фазе паковања;
- c) име одговорне особе;
- d) иницијали запослених за сваку значајну фазу;
- e) записи о провјери идентитета и о усаглашености са упутством за паковање, укључујући и резултате процесне контроле;
- f) детаљи о паковању уз навођење употребљене опреме и линија за паковање;
- g) када је то могуће, узорке употријебљеног штампаног паковног материјала укључивши демо означавања контролног броја, рока употребе и било којих података који се додатно штампају;
- h) напомене о посебним проблемима или неуобичајеним догађањима, укључујући детаље за сва одступања од поступка паковања уз потписано одобрење;
- i) количине и референтни број или идентификационе ознаке издатог, коришћеног, уништеног или враћеног штампаног паковног материјала или полупроизвода, те количине добијеног производа ради обрачуна количина у односу на спецификације.

Процедуре и записи

Пријем

4.19 Морају да постоје писане процедуре и записи о пријему сваке испоруке полазних, унутрашњих (примарних) и штампаних паковних материјала.

4.20 Запис о пријему треба да садржи:

- a) назив материјала на доставници и на контејнеру;
- b) датум пријема;
- c) име добављача и ако је могуће, име произвођача;
- d) број серије произвођача или референтни број;
- e) укупну количину и број примљених контејнера;
- f) додијељени контролни број по пријему;
- g) примједбе (нпр. о стању контејнера).

4.21. Требају постојати писани чланци о интерном означавању, чување у карантини и складиштење полазних, паковних и осталих материјала где је примјењиво.

Узорковање

4.22 Мора да постоји писана процедура узорковања која укључују особу одговорну за узорковање, методе и опрему која се користи, количину узорака која се узима и све мјере предострожности које се предузимају да се избјегне контаминација материјала или било какво нарушавање његовог квалитета.

Испитивање

4.23 Морају да постоје писане процедуре за испитивање свих материјала и производа у различитим фазама производње које описују методе и опрему која се користи. Изведена испитивања морају бити документована.

Остало

4.24 Морају да постоје писане процедуре за одобравање или одбијање серије материјала или производа, а посебно процедура за стављање у промет готових производа од стране QR у складу са захтјевима члана 51. Директиве 2001/83/ЕС.

4.25 Требају се водити и чувати записи о дистрибуцији сваке серије производа да би се у случају потребе олакшао евентуални опозив серије (види Главу VIII).

4.26 Треба да постоје писане процедуре и записи везани за мјере које се предузимају и доносе, када је то неопходно за:

- валидацију;
- склапање опреме и калибрацију;
- одржавање, чишћење и санитацију;
- особље, укључујући обуку, одјећу и личну хигијену;
- праћење услова средине;
- контролу штеточина;
- рекламације;
- опозиве;
- враћену робу;

4.27. За главну производну опрему и опрему за испитивање, требају постојати јасна упутства за руковање.

4.28. За главну и критичну опрему треба водити дневник за уписивање података о валидацији, калибрацији, одржавању, чишћењу или поправкама, укључујући и датум и идентитет особа које су обавиле задатке.

4.29. У дневницима треба бити хронолошким редом наведена употреба главне или критичне опреме и простора у којима су производи произведени.

ГЛАВА V - ПРОИЗВОДЊА

Начела

Производња мора бити у складу са јасно дефинисаним процедурама, а у циљу добијања производа потребног квалитета мора се одвијати према принципима GMP и бити у складу са производном дозволом и дозволом за стављање лијека у промет.

Општи дио

5.1 Само компетентно и квалификовано особље може да обавља производњу и врши надзор над спровођењем свих производних поступака.

5.2 Руковање материјалима и производима, као што су пријем и карантин, узорковање, складиштење, етикетање, мјерење, обрада, паковање и испоручивање морају се обављати у складу са писаним процедурама и упутствима, што треба бити документовано.

5.3 Улазни материјал мора бити проверен тако да се обезбиједи да пошилка одговара наруџби. Контејнери се морају чистити тамо где је потребно и означити прописаним подацима.

5.4 Оштећења контејнера или било који други проблем који би могао штетно дјеловати на квалитет материјала морају бити испитани, забиљежени и о томе се мора поднијети извјештај контроли квалитета.

5.5 Полазни материјали и готови производи морају се физички или организационо ставити у карантин одмах после пријема или обраде, све док не буду одобрени, односно пуштени за употребу и испоруку.

5.6 Међупроизводи и полупроизводима по пријему рукује се као са сировинама.

5.7 Сви материјали и производи морају се складиштити у одговарајућим условима који су одређени од стране произвођача, а на уредан начин који омогућава одвајање серије и ротирање залиха према року употребе.

5.8 Провјера искоришћења и обрачун количина мора се водити да би се осигурало да не постоји одступање ван прихватљивих граница.

5.9 Истовремено или узастопно руковање различитим врстама производа у истој просторији није дозвољено, изузев у случају кад не постоји ризик од замјене или унакрсне контаминације.

- 5.10 У свакој фази производње, производи и материјали морају бити заштићени од микробиолошке и друге контаминације.
- 5.11 Приликом рада са прашкастим материјалима и производима, морају се предузети посебне мјере опреза да би се спријечило стварање и ширење прашине. То се посебно односи на високо активне и сензибилизирајуће материјале.
- 5.12 За вријеме производње сви материјали, контејнери, главна опрема и просторије које се користе, морају бити означени или идентификовани на други начин, са ознаком назива производа или материјала који се обрађује, њиховом јачином (гдје је примјењиво) и бројем серије. Тамо гдје је примјењиво, ова ознака мора такође да садржи и фазу производње.
- 5.13 Ознака на контејнерима, опреми или просторији мора бити јасна и недвосмислена. Добра је пракса уз текст користити обојене ознаке статуса (на примјер, у карантину, одобрено, одбијено, чисто).
- 5.14 Провјерама је потребно обезбиједити да су цјевоводи и други дијелови опреме који се користе за пренос производа из једне зоне у другу, исправно прикључени.
- 5.15 Одступање од упутстава и процедура мора се, што је више могуће, избјегавати. Ако до одступања ипак дође, оно мора бити писмено одобрено од стране квалификоване особе, уз учешће контроле квалитета, где је потребно.
- 5.16 Приступ производним просторијама мора бити ограничен само за овлашћено особље.
- 5.17 Производњу других врста производа треба избјегавати у просторима и на опреми намијењеној за производњу лијекова.

Превенција унакрсне контаминације у производњи

- 5.18 Мора се избјегавати контаминација полазних материјала или производа другим материјалом или производом. Узрок случајне унакрсне контаминације могу бити неконтролисано ослобађање прашине, гасова, пара, спрејева или организама из материјала и производа у обради, остаци на опреми и одјећи радника. Важност овог ризика варира зависно од врсте контаминаната и производа који је контаминиран. Међу најопаснијим контаминатима су сензибилизирајући материјали, биолошки препарати који садрже живе организме, извјесни хормони, цитотоксични препарати и други високоактивни материјали. Производи код којих контаминација може имати највећи значај су парентерални препарати, препарати који се дају у великим дозама, односно кроз дуже вријеме.
- 5.19 Унакрсна контаминација мора се избјегавати помоћу одговарајућих техничких и организационих мјера, на примјер:
- a) производњом у одвојеним просторима (захтјева се за пеницилин, жива вакцине, живе бактеријске препарате и неке друге биолошке препарате) или кампањским радом (временска сепарација) након чега слиједи одговарајуће чишћење;
 - b) обезбјеђивањем одговарајућих ваздушних међупростора (тампона) и одвод ваздуха;
 - c) смањењем на минимум ризика контаминације узрокованог рецикулацијом или поновним улазом необрађеног или недовољно обрађеног ваздуха;
 - d) чувањем заштитне одјеће унутар простора гдје се обрађују производи са посебним ризиком од унакрсне контаминације;
 - e) коришћењем поступака за чишћење и деконтаминацију познате дејлотворности, будући да је недјелотворно чишћење опреме уобичајени извор унакрсне контаминације;
 - f) коришћењем „затворених система“ производње;
 - g) испитивањем остатака (резидуа) и означавањем статуса чишћења опреме.
- 5.20 Мјере за спречавање унакрсне контаминације и њихова ефикасност морају се периодично провјеравати на основу утврђеног поступка.

Валидација

5.21 Студије валидација треба појачати добру производну праксу и морају се спроводити у складу са одређеним процедурама. Резултати и закључци се морају документовати.

5.22 Прилоком увођења сваке нове производне формулације или производног поступка, морају се предузети мјере да се докаже њихова подесност за рутински рад. За дефинисани процес, који користи специфициране материјале и опрему, мора се доказати да увијек даје производ захтјеваног квалитета.

5.23 Значајне промјене производног процеса, укључујући било какву промјену опреме или материјала, које би могле утицати на квалитет производа, односно репродукцибилност процеса, морају се валидирати.

5.24 Процеси и поступци морају се критички периодично поновно валидирати како би се осигурала и потврдила њихова подобност.

Полазни материјали

5.25 Набавка полазних материјала је врло битан поступак који захтијева сарадњу свих запослених који имају детаљне и одговарајуће податке о добављачима.

5.26 Полазни материјали требају се набављати само од одобрених добављача наведених у одговарајућој спецификацији и, кад год је то могуће, директно од произвођача.

Препоручује се да се спецификације за полазне супстанце утврђене од стране произвођача размотре са добављачима. Корисно је да се сви аспекти производње и контроле полазног материјала, о коме је ријеч, укључујући захтјеве руковања, обиљежавања и паковања, као и процедуре за утврђивање неусаглашености са спецификацијом и одбијање, продискутирају са произвођачем и добављачем.

5.27 За сваку испоруку треба да се провјери цјеловитост паковања, односно контејнера и етикета, као и усаглашеност доставнице са етикетом добављача.

5.28. Уколико се испоручени полазни материјали састоје од више различитих серија, свака серија треба да се сматра као посебна серија у процесу узорковања, испитивања и пуштања.

5.29 Полазни материјали у складиштима морају бити означени на одговарајући начин (видјети 5.13). Ознака мора да садржи најмање сљедеће информације:

- назив производа и интерна шифра, гдје је примјењиво;
- додијељен контролни број приликом пријема;
- ознака статуса (нпр. у карантину, на испитивању, одобрено за употребу, одбијено), гдје је примјењиво;

- рок употребе или датум иза кога је потребно поновно испитивање, гдје је примјењиво. Уколико се користи потпуно компјутеризован систем складиштења, све наведене информације не морају бити на ознаци.

5.30 Треба да се утврди одговарајући поступак или мјере за потврду садржаја сваког контејнера полазних супстанци. Контејнери са полупроизводима из којих су узорци узети, морају бити означени (видјети 6.13).

5.31 Треба да се користе само полазни материјали чију је употребу одобрила контрола квалитета и чији је рок употребе исправан.

5.32 Полазне супстанце могу одмјеравати и издавати само овлашћене особе на основу писаног упутства како би се обезбиједило да одговарајућа полазна супстанца буде тачно одмјерена у чист и одговарајуће обиљежен контејнер.

5.33 Маса или запремина сваке издате полазне супстанце мора бити независно провјерена, а о томе треба да се направи запис.

5.34 Полазни материјали издати за једну серију производа требају се држати на једном

мјесту и обиљежити на одговарајући начин.

Производни процеси: међупроизводи и полупроизводи

5.35 Прије него што се започне било који процес производње мора се обезбиједити да су радни простори и опрема чисти и да нема никаквих полазних материјала, производа, остатака производа или докумената који нису потребни за предвиђени процес производње.

5.36 Међупроизводи и полупроизводи се морају чувати под одговарајућим условима.

5.37 Морају се валидирати критични процеси.

5.38 Мора се спроводити и обиљежавати сва потребна процесна контрола као и контрола услова у простору.

5.39 Било какво значајно одступање од очекиваног искориштења мора се забиљежити и истражити.

Паковни материјали

5.40 Свакој набавци, руковању и контроли унутрашњег (примарног) и штампаног материјала за паковање мора да се посвети пажња, као и полазним материјалима.

5.41 Посебна пажња треба да се обрати на штампани материјал за паковање. Он мора да се чува под одговарајућим, сигурним условима како би се спријечио приступ неовлашћеним лицима. Сјечена етикета и други расути штампани материјали морају се чувати и транспортовати у одвојеним затвореним контејнерима како би се избјегла замјена.

Материјал за паковање може бити издат за употребу само од стране овлашћеног лица, на основу одобрене и документоване процедуре.

5.42 Свакој испоруци серије унутрашњег или штампаног материјала за паковање мора да се додијели посебна референтна шифра или идентификациона ознака.

5.43 Застарјело или неупотријебљено унутрашње паковање или штампани материјал за паковање мора се уништити, што треба одговарајуће документовати.

Процес паковања

5.44 Приликом планирања процеса паковања, посебно се треба обратити пажња на смањивање на минимум ризика од унакрсне контаминације, забуне и замјене. Не смију се паковати различити производи у близини, осим у случају ако су физички одвојени.

5.45 Прије него се започне процес паковања, морају се предузети мјере да се осигура да су радни простор, линије за паковање, машине за штампу и друга опрема чисти и да нема никаквих производа, материјала и докумената који су били претходно кориштени ако они нису потребни за предвиђени текући процес паковања. Припрема линије мора се обављати у складу са одговарајућим листом провјере.

5.46 Назив и број серије производа којим се рукује мора бити означен на сваком мјесту или линији за паковање.

5.47 Сви производи и паковни материјали који се користе морају бити провјерени у погледу количине, идентитета и усаглашености са поступком паковања.

5.48 Контејнери за пуњење морају бити чисти, а посебно се мора избјегавати и уклањати контаминанте, као што су комадићи стакла и честице метала.

5.49 Након пуњења и затварања контејнера пожељно је што прије обавити етикетирање (обиљежавање). Ако то није случај, морају се примјенити одговарајући поступци којима се обезбјеђује избјегавање или замјена погрешног етикетирања.

5.50. Поступак штампања (нпр. шифра, рок употребе) изведен одвојено или током паковања мора се провјерити и евидентирати. Ручно штампање мора се провјеравати у редовним интервалима.

5.51 Посебна пажња треба се обратити при употреби сјечених етикета и у случајевима кад

се додатно штампање обавља ван линија. Етикете у колувовима су повољније од појединачних јер се тиме избјегава могућност замјене.

5.52 Исправност рада електронског читача шифре (bar-koda), бројача етикета и сличних уређаја, треба провјеравати.

5.53 Штампане и испупчене/рељефне информације на паковним материјалима морају бити јасне и отпорне на блијеђење или брисање.

5.54 Контрола производа на линији током паковања мора обухватити:

- a) општи изглед паковања;
- b) потпуност паковања;
- c) коришћење исправних производа и паковних материјала;
- d) да ли је додатно штампање исправно;
- e) исправан рад линијских монитора (аларма).

Узорци узети са линије паковања не смију се поново вратити на линију.

5.55. Производи код којих је дошло до неуобичајених одступања могу се поново вратити у поступак паковања тек након посебног прегледа, истраге и одобрења овлашћеног особља. О том догађају мора се водити детаљан извјештај.

5.56 Било каква значајна или неуобичајена разлика уочена током поређења броја јединица полупроизвода, штампаног паковног материјала и броја произведених јединица готовог производа, мора се истражити и одговарајуће објаснити прије одобравања за саобраћај.

5.57 По завршетку опремања, било који неупотријебљен а контролним бројем означен паковни материјал мора се уништити и о уништењу учинити запис. Враћање неискоришћеног неозначеног штампаног материјала на залиху обавља се према писаној процедури.

Готови производи

5.58 Прије одобрења, односно потврде о пуштању серије лијека у промет, готови производи морају се чувати у карантину, под условима утврђеним од стране произвођача.

5.59 Контрола квалитета готових производа и одговарајућа документација која је неопходна за стављање производа у промет дата је у Глави VI. (Контрола квалитета).

5.60. Након одобрења, односно потврде о пуштању серије лијека у промет, готов производ треба чувати у складишту као употребљиву залиху, под условима утврђеним од стране произвођача.

Одбијени, прерађени и враћени материјали

5.61. Одбијени материјали и производи треба да буду видљиво означени и да се чувају одвојено у ограниченом, за то предвиђеном простору. Треба да се врате добављачу или, кад је то могуће, прераде или униште. Било која предузета активност мора бити одобрена и забиљежена од стране одговорне особе.

5.62 Поновно пуштање у процес производње већ одбијеног производа врши се само у изузетним случајевима. То је дозвољено само у случају да квалитет готовог производа није угрожен, уколико је спецификација испуњена и ако се то обавља у сагласности са дефинисаном процедуром након анализе могућег ризика. Извјештај о поновном пуштању у процес производње мора постојати.

5.63. Прерада цијеле или дијела претходне серије, која по квалитету одговара серији истог производа, у одређеној фази производње мора се претходно одобрити. Ова прерада треба да се изврши према одређеној процедури након процјене могућих ризика, укључујући и ефекат на предвиђени рок употребе. Прерада серије мора се документовати.

5.64 Одлуку о додатним испитивањима сваког готовог производа који је био у поступку прераде или производа у који је уграђена прерађена серија, мора се размотрити од

стране контроле квалитета.

5.65. Производ враћен са тржишта и који је достављен на поновно испитивање квалитета произвођачу треба бити уништен, осим ако квалитет производа буде задовољавајући.

Такав производ може се поново обиљежити или прерадити у сљедећу серију, односно поновну продају, само ако је контрола квалитета размотрила и донијела одлуку у складу са писаном процедуром да производ одговара захтјевима квалитета. Приликом доношења коначне одлуке морају се узети у обзир природа производа, посебни услови чувања, стање и историјат производа, као и вријеме које је протекло од тренутка када је пуштен у промет. Ако постоји било каква сумња у вези квалитета производа, он се не може сматрати погодним за промет или поновну употребу, упркос могућој хемијској обради активне компоненте. Све предузете активности морају се одговарајуће документовати.

ГЛАВА VI - КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Начела

Контрола квалитета се бави узорковањем, специфицирањем и тестирањем, као и организацијом, документацијом и процедурама одобравања који осигуравају да су изведена неопходна и одговарајућа испитивања и да се материјали не одобравају за употребу, нити се производи одобравају за продају прије него се потврди да им је квалитет задовољавајући. Контрола квалитета није ограничена само на лабораторијска испитивања, већ је укључена у доношење свих одлука везаних за квалитет производа. Независност контроле квалитета од производње сматра се основом за задовољавајући рад контроле квалитета.

Општи дио

6.1 Сваки носилац производне дозволе мора имати одјелење Контроле квалитета. Контрола квалитета мора бити независна од других одјелења и под руковођењем лица с одговарајућом квалификацијом и искуством, која је на располагању има један или више аналитичких лабораторија. Морају бити доступна одговарајућа средства како би осигурали да се сви послови контроле квалитета спроводе ефикасно и поуздано.

6.2 Основне одговорности руководиоца Контроле квалитета описани су у Глави II (Особље). Обавезе Одјела Контроле квалитета су успостављање, валидација и примјена свих процедура контроле квалитета, чување контролних узорака материјала и производа, обезбјеђивање правилног означавања контејнера материјала и производа, осигуравање праћења стабилности производа, учешће у испитивањима рекламација везаних уз квалитет производа итд. Све ове активности се морају обављати у складу с писаним процедурама и када је неопходно требају се забиљежити.

6.3 Процјена квалитета готовог производа мора обухватити све значајне факторе, укључујући услове производње, резултате процесне контроле, преглед производне документације, укључујући и документацију паковања, усклађеност са спецификацијом готовог производа и испитивање квалитета готовог производа.

6.4 Особље контроле квалитета мора имати приступ у производњу ради узорковања и истраживања према потреби.

Добра контрола лабораторијске праксе

6.5 Просторије и опрема лабораторија за контролу квалитета морају удовољити општим и посебним захтјевима за просторе контроле квалитета.

6.6 Запослени, просторије и опрема у лабораторијама морају одговарати задацима одређеним природом и величином производње. Употреба иностраних лабораторија (уговорних лабораторија) може бити прихваћена из посебних разлога, али то мора бити у записима Контроле квалитета.

Документација

6.7 Лабораторијска документација се мора придржавати смјерница датих у Глави IV. Одјељењу за контролу квалитета увијек морају бити на располагању сљедећи документи:

- спецификације;
- поступци узорковања;
- поступци испитивања и записи (укључујући аналитичке, односно лабораторијске дневнике/биљежнице);
- аналитички извјештаји, односно сертификати;
- подаци праћења услова у производњи, тамо гдје се тражи;
- записи о валидацији метода испитивања, тамо гдје је примјењиво,
- поступци калибрације и записи о калибрацији инструмената и одржавању опреме.

6.8 Сва документација контроле квалитета која се односи на записе о серији производа мора се чувати једну годину након истека рока употребе и најмање пет година након пуштања у промет.

6.9 За неке податке (нпр. резултати аналитичких испитивања, контроле услова, искориштења) препоручује се да се записи воде на начин који омогућава процјену тренда (тренд анализа).

6.10 Поред података који су саставни дио документације о серији производа морају се чувати и бити на располагању и други оригинални подаци као што су лабораторијске биљежнице, односно записи.

Узорковање

6.11 Узимање узорака треба изводити у складу са одобреним писаним процедурама које описују:

- поступак узорковања;
- опрему која се користи;
- количину узорака која се мора узети;
- упутства за било које потребно даље дијелење узорака;
- тип и квалитет контејнера који ће се користити;
- обиљежавање узоркованих контејнера;
- специфичне мјере предострожности којих се мора придржавати, посебно у погледу узорковања стерилних или штетних материјала;
- услове складиштења;
- упутство за чишћење и чување прибора за узорковање.

6.12 Узорци морају бити репрезентативни за серију полазног материјала или производа од којих су узорковани. Такође се могу узети и други узорци како би се пратили најкритичнији дијелови процеса (нпр. почетак или крај процеса).

6.13 Контејнери са узорцима морају имати етикету са ознаком садржаја (назив производа), број серије, датум узорковања и ознаку контејнера из којег су узорковани.

6.14 Узорци сваке серије готових производа морају се чувати годину дана након истека рока употребе. Готови производи се чувају у њиховом оригиналном паковању и складишту у прописаним условима. Узорци полазних материјала (осим растварача, гасова и воде) морају се чувати најмање две године након доношења одлуке за употребу, ако то дозвољава њихова стабилност. Овај период се може скратити ако је

њихова стабилност, како је наведено у њиховој спецификацији, краћа. Треба имати на располагању количину узорака материјала и производа која је довољна за поновно потпуно испитивање.

Испитивања

6.15 Методе испитивања (аналитичке методе) морају бити валидиране. Све методе испитивања приказане у документацији која се прилаже уз захтјев за добијање дозволе за промет морају се касније спроводити рутински у складу са одобреним методама.

6.16 Добијени резултати морају се записати у облику извјештаја и провјерити да би били сигурни да су добијени резултати међусобно у складу. Сви прорачуни требају се критички испитати.

6.17. Извршена испитивања требају да се запишу, а записи треба да садрже најмање сљедеће податке:

- назив полазних материјала или производа, а гдје је потребно и фармацеутски облик;
- број серије и назив произвођача и/или добављача;
- референце за одговарајућу спецификацију и методу испитивања;
- резултате испитивања, укључујући примједбе и прорачуне и референце на све сертификате анализе;
- датум испитивања;
- иницијале особе која је обавила испитивања;
- иницијале особе која је потврдила испитивање и прорачуне;
- јасну одлуку о квалитету, одобравању или одбијању (или другу одлуку о статусу супстанци или производа), те датум и потпис именоване одговорне особе.

6.18 Сва испитивања у процесу производње (процесна контрола), укључујући и она која се обављају од стране запослених у производњи, морају бити у сагласности са методама испитивања одобреним од стране контроле квалитета и резултати морају бити забиљежени.

6.19. Посебна пажња се треба посветити квалитету лабораторијских реагенаса, волуметријски стакленом посуђу и растворима, референтним стандардима и подлогама. Они морају бити припремљени у складу са писаним процедурама.

6.20 Лабораторијски реагенси за дужу употребу треба да буду означени датумом припреме реагенса и потписом лица које их је припремило. Датум истека рока употребе нестабилних реагенаса и хранљивих подлога треба да буду назначени на етикети заједно са специфичним условима чувања. За волуметријски раствор треба да се назначи и посљедњи датум стандардизације и важећи фактор.

6.21. Датум пријема свих материјала који се користе у методама испитивања (нпр. реагенси и референтни стандарди) мора бити назначен на контејнеру. Треба се придржавати упутстава за употребу и чување. У неким случајевима може бити неопходно да се испитају идентификације, односно друга испитивања полазних супстанци за припрему реагенаса након пријема или прије употребе.

6.22. Животиње које се користе за одређена испитивања полазних материјала или производа требају се чувати на одговарајући начин у карантину прије употребе. Начин чувања и контроле мора обезбиједити њихову погодност за намјеравану употребу. Морају бити адекватно идентификовани и мора да се води документација која указује на историјат њихове употребе.

Програм континуираног праћења стабилности

6.23. Студија стабилности производа последије пуштања у промет треба да се обавља по континуираном програму, који омогућава откривање било каквог проблема у вези са стабилношћу производа у одговарајућем паковању (нпр. ниво нечистоћа, ослобађање

активне супстанце итд.).

6.24 Сврха програма континуираног испитивања стабилности је праћење производа током рока употребе, тј. утврђивање периода до када ће производ у декларисаним условима чувања бити у оквиру граница спецификације.

6.25 Студија стабилности производа послје пуштања у промет се углавном односи на производе у финалном паковању, али може да се односи и на полупроизоде. нпр., ако се полупроизвод прије поступка паковања складишти током дужег временског периода, треба да се испита утицај услова чувања на стабилност готовог производа. Стабилност прерађеног производа треба да се испита у фази развоја производа и обезбиједи програм континуираног праћења стабилности.

6.26 Програм континуираног праћења стабилности треба да се опише у писаном протоколу, примјени за сваки лијек у промету и да је у облику извјештаја. Опрема која се користи за континуирано праћење стабилности (прије свега коморе за праћење стабилности) мора да буде квалификована и одржавана у складу са општим захтјевима Глава III. и Додатак 15.

6.27 Протокол за континуирано праћење стабилности треба да обухвати вријеме до краја истека рока употребе производа и треба да садржи најмање следеће параметре:

- број серије производа посебно за различите јачине и различите величине серија, ако је могуће;

- одговарајуће физичке, хемијске, микробиолошке и биолошке методе испитивања;
- критеријуме прихватљивости;
- референце на методе испитивања или опис метода;
- опис система за затварање контејнера;
- временски интервал испитивања;
- опис услова чувања (треба да се користе услови предвиђени ИСН смјерницама за дуготрајна испитивања стабилности, осим ако другачије није оправдано);

- све релевантне податке који се односе на руковање узорком између времена када је узет из коморе за праћење стабилности и времена када је извршено испитивање;

- остале параметре специфичне за одређени лијек.

6.28 Морају бити образложене све разлике између протокола за континуирано праћење стабилности и протокола за испитивање почетне стабилности предате у документацији за добијање дозволе за стављање лијека у промет.

6.29 Број серија укључених у студије стабилности и учесталост испитивања треба да осигура довољан број података за процјену тренда. У случају да се не захтјева другачије, у програм континуираног праћења стабилности треба да се укључи најмање једна произведена серија производа годишње, у свакој појединачној јачини и сваком типу примарног паковања (осим ако у одређеној години лијек није произведен). За производе код којих програм континуираног праћења стабилности захтјева испитивање на животињама, и не постоји алтернатива, неопходне су валидиране методе, а фреквенција испитивања се одређује на основу анализе којом се процјењује ризик и добит. Уколико је то научно оправдано, може се примјенити принцип груписања и сортирања, односно редуковање обима студија стабилности и редуковање броја узорака за испитивање стабилности.

6.30 У одређеним ситуацијама, у програм континуираног праћења стабилности треба да се укључе додатне серије. нпр., континуирана испитивања стабилности морају да се изврше након сваке битне промјене или значајних одступања процеса или поступка паковања. Такође, треба да се узму у обзир сви поновљени поступци производње, односно сваки поступак прераде или дораде.

6.31 Резултати континуираног испитивања стабилности морају бити доступни кључном

особљу, а нарочито квалификованом лицу за пуштање серије у промет. Уколико се континуирано испитивање стабилности врши ван мјеста производње полупроизвода, или готовог производа, мора да постоји писани уговор између уговорних страна. Надлежним институцијама морају на мјесту производње да буду доступни на увид резултати континуираног испитивања стабилности.

6.32 Одступање од спецификације или појава неуобичајеног тренда морају да се испитају, а потврђено одступање резултата од спецификације или појава негативног тренда пријаве надлежној институцији. Могући утицај на квалитет серије лијека у саобраћају треба да буде разматран у складу са Главом VIII правила Добре произвођачке праксе и у консултацији са надлежним институцијама.

6.33 Сажетак свих прикупљених података, укључујући и све у међувремену изведене закључке о програму континуираног праћења стабилности лијека, треба бити у писаној форми и ажуриран. Овај сажетак треба бити подвргнут периодичној провјери.

ГЛАВА VII - УГОВОРНА ПРОИЗВОДЊА И КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Начела

Уговорна производња и уговорна контрола квалитета морају бити правилно дефинисане, договорене и контролисане у циљу избјегавања погрешног разумијевања одговорности, што може да резултира незадовољавајућим квалитетом производа или рада. Мора да постоји писани уговор између даваоца и примаоца уговора који јасно дефинише обавезе сваке уговорне стране. Уговором јасно мора бити утврђен начин на који квалификовано лице пушта сваку серију производа у промет извршавајући све законске и уговорне обавезе под пуном одговорношћу.

Напомена:

Ова Глава говори о одговорностима произвођача у односу на надлежне институције а у вези са добијањем дозволе за производњу и дозволе за стављање лијека у промет. Овим се не жели утицати ни на који начин на одговорност примаоца и даваоца уговора у односу на кориснике, што је предмет других закона.

Општи дио

7.1 Уговорна производња и контрола квалитета морају бити уређени писаним уговором.

7.2 Уговорна производња и контрола квалитета морају бити у складу са дозволом за стављање у промет предметног производа.

Давалац уговора

7.3 Давалац уговора је одговоран за процјену компетентности примаоца уговора за успјешно извршење уговорених послова и обезбјеђење усаглашености са смјерницама GMP путем одредби уговора.

7.4 Давалац уговора треба обезбиједити све неопходне информације примаоцу уговора за коректно извршење свих уговорених послова у сагласности са документацијом достављеном уз захтјев за добијање дозволе за стављање лијека у промет и другим важећим прописима. Давалац уговора треба да гарантује да је прималац потпуно обавјештен о свим проблемима у вези са производом или поступцима који могу штетно утицати на просторије, опрему или запослене, остале полазне материјале или друге производе.

7.5 Давалац уговора треба гарантовати да су сви производи и полазне супстанце, које је доставио примаоцу, у складу са спецификацијама или да је тај производ пуштен у промет од стране квалификоване особе.

Прималац уговора

7.6 Прималац уговора треба да има одговарајуће сопствене просторије, опрему и запослене са одговарајућим квалификацијама и искуством за коректно извршење захтјева предвиђених уговором. Уговорну производњу може да обавља само произвођач који је носилац дозволе за производњу.

7.7 Прималац уговора треба обезбиједити да сви производи или полазни материјали, који су му достављени, одговарају њиховој предвиђеној намјени.

7.8 Прималац уговора не смије пренијети трећој страни ни један од послова који су му повјерени по уговору без претходне сагласности провајдера. Договори између примаоца и било које треће стране морају да гарантују да ће подаци и резултати добијени током процеса производње, или контроле квалитета да буду доступни на исти начин као и између првобитних уговорних страна.

7.9 Прималац уговора треба обуставити све активности које могу штетно утицати на квалитет производа који се производи, односно испитује за потребе даваоца.

Уговор

7.10 Уговор у писаној форми, закључен између даваоца и примаоца, мора да прецизира њихове појединачне одговорности које се односе на производњу и контролу квалитета производа. Технички аспекти уговора треба да буду написани од стране компетентне особе са одговарајућим знањем из фармацеутске технологије, контроле квалитета лијекова и Добре производне праксе. Сви споразуми који се односе на уговорну производњу и контролу квалитета треба да буду у складу са дозволом за стављање лијека у промет и одобрени од обе стране.

7.11 Уговором треба да буде тачно одређен начин на који квалификовано лице за пуштање серије лијека у промет обезбјеђује да је свака серија лијека произведена и контролисана у складу са захтјевима дозволе за стављање лијека у промет.

7.12. Уговором јасно треба да се одреди особа одговорна за набавку полазних материјала и супстанци неопходних за контролу квалитета, као и лица одговорног за производњу, контролу квалитета, узорковање и процесну контролу, односно квалификована особа одговорна за пуштање серије лијека у промет. У случају уговорне контроле квалитета, уговором треба одредити да ли прималац уговора узима узорке у просторијама произвођача или не.

7.13 Евиденције о производњи, извршеној контроли квалитета лијека и дистрибуцији лијека, као и референтни узорци, треба да се чувају код даваоца уговора или да му буду доступни. У случају рекламације или сумње на неисправност, сва документација релевантна за процјену квалитета производа мора бити доступна и специфицирана у складу са процедуром о неисправности, односно повлачењу даваоца уговора.

7.14 Уговором треба да омогући даваоцу уговора провјеру производних просторија и опреме примаоца уговора.

7.15 У случају уговорне контроле квалитета, прималац уговора (уговорна контролна лабораторија) треба да схвати да подлијеже инспекцији надлежних органа.

ГЛАВА VIII - РЕКЛАМАЦИЈЕ И ПОВЛАЧЕЊЕ ПРОИЗВОДА ИЗ ПРОМЕТА

Начела

Све рекламације и друге информације које говоре о потенцијално неусклађеним (неисправним) производом морају се пажљиво прегледати у складу са писаним процедурама. У циљу додатног осигурања за све нежељене ситуације, а у складу са чланом 117. Директиве 2001/83/ЕС и чланом 84. Директиве 2001/82/ЕС, потребно је

обезбиједити брз и дјелотворан систем повлачења производа из промета за производе за које се зна или се сумња да су неодговарајућег квалитета.

Рекламације

8.1 Потребно је одредити одговорну особу за испитивање рекламација из саобраћаја и доношење одлука о мјерама које треба предузети, као и довољан број запослених који у том поступку учествују. У случају да то лице није и квалификована особа одговорна за пуштање серије лијека у промет, она мора бити обавијештена о свакој рекламацији, испитивању спроведеном у вези са рекламацијом или о повлачењу лијека.

8.2 Мора да постоји писана процедура у којој се описују мјере које треба предузети, укључујући и процјену потребе повлачења лијека из промета у случају рекламације која подразумијева евентуалну неисправност производа.

8.3 Свака рекламација која се односи на неисправност производа треба бити забиљежена, заједно са свим оригиналним подацима, и потпуно испитана. Лице одговорно за контролу квалитета мора бити укључено у испитивање сваке неусклађености производа.

8.4 Ако се открије или сумња у неисправност једне серије производа потребно је да се провјере и друге серије лијека како би се утврдило да ли су и оне неисправне. Посебно треба испитати оне серије лијека које садрже прерађене дијелове неисправне серије.

8.5 Све одлуке и предузете мјере у вези са рекламацијом производа треба да се документују и морају се навести референце у запису одговарајуће серије производа.

8.6 Евиденције о рекламацији треба да се редовно прегледају ради утврђивања било каквих индикација на специфичне или проблеме који се понављају, а који захтјевају пажњу и могуће повлачење лијека из промета.

8.7 Посебна пажња треба да се обрати на рекламацију у случају сумње на фалсификовани лијек.

8.8 Надлежна тијела морају бити обавјештена уколико произвођач разматра предузимање мјера у случају неисправне производње, оштећења производа, откривања фалсификата или било каквог другог озбиљног проблема у погледу квалитета лијека.

Повлачење производа из промета

8.9 Треба се одреди одговорно лице за извршење и координацију повлачења лијека из промета, која мора имати на располагању одговарајући број запослених лица као подршку у обављању свих активности везаних за повлачење лијека у зависности од степена хитности. Одговорно лице за повлачење лијека из промета мора бити независно од продаје и маркетинга. У случају да ова особа није и квалификована особа, одговорна за пуштање серије лијека у промет (QP), она мора да обавијести о сваком поступку повлачења лијека QP.

8.10 У циљу организовања свих активности везаних за повлачење лијека из промета треба да постоји утврђена писана процедура, која се мора редовно провјеравати и по потреби модернизирати.

8.11 Мора се обезбиједити могућност тренутног отпочињања поступка повлачења лијека у било које вријеме.

8.12 О намјери повлачења лијека из промета, због тога што јесу или се сумња да су неисправни, морају бити одмах обавјештене све надлежне институције земаља у којима је производ дистрибуиран.

8.13 Евиденције о дистрибуцији лијека морају бити увијек на располагању особи одговорној за повлачење лијека из промета и треба да садржи довољно података о велдрогеријама и купцима који се директно снабдијевају (адреса, број телефона, односно факса у току и након радног времена, испорученим серијама и количинама)

укључујући и извезене производе и достављене узорке лијека.

8.14 Током испитивања повучених производа и до доношења одлуке о њиховој даљој судбини, они морају да се обиљеже на одговарајући начин и чувају одвојено у обезбјеђеном и за то предвиђеном простору.

8.15 Поступак повлачења лијека из промета треба да буде документован, а завршни извештај, у писаној форми, треба да обухвати и усаглашавање дистрибуираних и из промета повучених количина лијека.

8.16 Ефикасност поступка за повлачење лијека треба се с времена на вријеме провјеравати.

ГЛАВА IX - ИНТЕРНА ИНСПЕКЦИЈА

Начела

Интерна инспекција треба да се изводи ради праћења примјене и усклађености са важећим принципима GMP као и ради предлагања неопходне корективне мјере.

9.1 У циљу потврђивања усаглашености са принципима осигурања квалитета, потребно је да се периодично, по унапријед дефинисаном плану, интерном инспекцијом провјерава особље, просторије, опрема, документација, производња, контрола квалитета, дистрибуција лијекова, рјешавање рекламација и повлачење лијекова из промета.

9.2 Интерну инспекцију, независно и детаљно, треба да обавља компетентна особа запослена у тој фирми. Независна инспекција спољних експерата може такође бити корисна.

9.3 Све интерне инспекције треба да се документују. Извјештај треба да садржи сва запажања уочена током инспекције, као и приједлоге корективних мјера. Такође, треба да се евидентирају накнадно предузете активности.

Додаци од 1 до 14 одштампани су уз ову праксу и чине њен саставни дио.

ДОДАТАК 1

ПРОИЗВОДЊА СТЕРИЛНИХ ЛИЈЕКОВА

Напомена:

Додаци 1 смјернице GMP даје додатна упутства о примјени смјерница GMP у производњи стерилних лијекова. Додатком су обухваћене препоруке стандарда о чистоћи средине у чистим просторима. Ово упутство је усклађено са интернационалним стандардом EN/ISO 14644-1 и измјењено ради хармонизације, водећи рачуна о специфичностима које се односе на производњу стерилних лијекова. Додатком не даје детаљне методе за одређивање чистоће ваздуха и површина, односно за микробиолошка испитивања. Он се позива на друге врсте докумената као што су CEN/ISO стандарди.

Начела

Производња стерилних производа подлијеже посебним захтјевима како би се ризик од микробиолошке контаминације, као и контаминације честицама и пирогенима, смањило на најмању могућу мјеру. Много тога зависи о знању, образовању и ставу особља које ради у тој производњи. Осигурање квалитета је нарочито важно, а у овој се врсти производње морају стриктно слиједити пажљиво утврђени и валидирани производни

поступци и процеси. Стерилност и други захтјеви квалитета не смију да се испитују само у завршним поступцима производње и није довољно да су само потврђени у завршној контроли квалитета готовог производа.

Општи дио

1. Производња стерилних производа треба да се обавља у чистим просторима у које особље и/или опрема и материјали улазе кроз тампон зоне. У чистом простору мора се одржавати одговарајући ниво чистоће, а ваздух треба да пролази кроз филтере одговарајуће дјелотворности.

2. Припрема компонената, припрема производа и пуњење обављају се у одвојеним просторијама унутар чистог простора.

Производни поступци се дијеле у две категорије, прва када се производ стерилише на крају производне операције и друга када се одређене фазе или цијели производни процес одвијају на асептичан начин.

3. Чисти простори за производњу стерилних производа су класификовани према захтјеваним својствима средине. Сваки производни поступак захтјева одређен степен чистоће ваздуха током рада како би се ризик од микробиолошке контаминације, или контаминације честицама производа, или материјала којима се рукује свео на најмању могућу мјеру. Како би се задовољили услови „у раду“, ови простори треба да буду пројектовани тако да се постигне одговарајући специфицирани ниво чистоће ваздуха у стању „мировања“. Стање „мировања“ је оно стање при коме су све инсталације постављене и раде, производна опрема је комплетирана али особље које треба да ради није присутно. Стање „у раду“ је оно стање при коме инсталације функционишу на дефинисан начин, уз присуство и рад претходно одређеног броја особља. Стање „у раду“ и стање „мировања“ треба да се дефинишу за сваки чист простор или дио чистог простора.

Постоје 4 класе чистих простора за производњу стерилних лијекова:

Класа А: Ограничена зона у којој се врше високо ризични процеси, нпр. простор у којем се врши поступак пуњења, простор у којем се налазе стаклени контејнери са затварачима, односно отворене ампуле и бочице, простори у којима се успостављају асептичне везе. Углавном се такви услови постижу у радном простору са ламинарним протоком ваздуха. Системи ламинарног протока ваздуха морају имати уједначену брзину ваздуха од 0,36 м/с - 0,54 м/с (Оријентациона вриједност) за поступке у отвореним чистим просторима.

Одржавање ламинарног протока ваздуха треба бити доказано и валидирано. Модел протока ваздуха који није ламинаран и који је ниже брзине од препоручених може се користити у затвореним изолаторима и кабинетима чијем се радном простору може прићи само преко система рукавица/рукав („glove boxes“).

Класа Б: За асептичну припрему и дозирање то је окружење за зону класе А.

Класа Ц и Д: Чисти простори за мање критичне фазе у производњи стерилних производа.

Класификација простора према величини честица дата је у сљедећој табели:

	У мировању (<i>б</i>)		У раду (<i>б</i>)	
Класа	Максимални дозвољени број честица/m ³ једнак или већи од (<i>а</i>)			
	0,5 µm (<i>д</i>)	5 µm	0,5 µm (<i>д</i>)	5 µm
А	3 500	1 (<i>е</i>)	3 500	1 (<i>е</i>)
Б (<i>ц</i>)	3 500	1 (<i>е</i>)	350 000	2 000
Ц (<i>ц</i>)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
Д (<i>ц</i>)	3 500 000	20 000	није дефинисано (<i>ф</i>)	није дефинисано (<i>ф</i>)

Напомене:

(а) Мјерење честица се врши помоћу посебног бројача честица којим се одређује концентрација честица одређене величине, исте или веће од наведеног обима. За праћење концентрације честица у зони класе А треба се користити систем за континуирано мјерење који се препоручује и за зоне класе Б у окружењу. За рутинска испитивања укупна запремина узорка не смије бити мања од 1 м³ за зоне класе А и Б, а по могућности и за зоне класе Ц.

(б) Посебни услови дати у табели за број честица за стање „мировања“, треба да се постигну у условима без присуства одређеног особља, након кратког периода „чишћења“ 15-20 минута (препоручена вриједност из смјернице) после завршетка процеса. Захтјев за број честица за класу А „у раду“, приказан у табели, мора се одржавати у зони која непосредно окружује производ кад год су производ или отворени контејнер изложени утицају околног простора. Прихватљиво је да није увијек могуће доказати усклађеност са стандардима за број честица на мјесту пуњења, када је пуњење у току, услед нагомилавања честица или капљица које потичу од самог производа.

(с) Како би се постигле Б, Ц и Д класе чистоће ваздуха, број ваздушних измјена треба бити сразмјеран величини просторије, опреме, као и присутном особљу. Вентилациони систем треба да буде снабдјевен одговарајућим филтерима, као НЕРА филтери за класе А, Б и Ц.

(д) Стандарди за максималан број дозвољених честица у стању „мировања“ и „у раду“ приближно одговарају класама чистоће датим у EN/ISO 14/644-1 за честице величине 0,5 µm.

(е) За ове зоне се очекује да су потпуно без честица величине 5 µm или већих од 5 µm . Пошто је статистички значајно одсуство честица немогуће доказати, ограничење је 1 честица/м³. У току квалификације чистог простора „чистих соба“ неопходно је да се докаже да се задате вриједности могу одржавати.

(ф) Захтјеви и граничне вриједности зависе од врсте операција које се изводе. Остали параметри као што су температура и релативна влажност зависе од природе производа и операција које се изводе. Они не смију утицати на дефинисане стандарде чистоће.

Примјери операција које се врше у различитим класама чистоће дати су у табели (видјети тачке 11. и 12.).

Класа	Примјери операција за производе који се стерилизирају на крају (види тачку 11.)
А	Пуњење производа, када су изложени неуобичајеном ризику.
Ц	Припрема раствора, неуобичајени ризик. Пуњење производа.
Д	Припрема раствора и компонента за сљедеће пуњење.

Класа	Примјери операција за асептичну израду (види тачку 12.)
А	Асептична припрема и пуњење.
Ц	Припрема раствора за филтрацију.
Д	Руковање компонентама након прања.

4. Простори треба да се контролишу током цијелог процеса производње како би се пратили број и величина честица у просторима различитих класа чистоће.

5. Кад се обавља асептичан поступак, контролисање треба да буде често, уз употребу метода као што су: таложне плоче, волуметријски узорковање ваздуха, као и узимање узорака са површина (нпр. брисеви и контактне плоче). Методе узорковања које се користе „у раду“ не би требало утицати на чистоћу простора. Резултати праћења и контролисања чистоће простора обавезно морају да се размотре при прегледу комплетне документације о произведеној серији, како би се одобрило пуштање серије лијека у промет. Након критичних поступака мора да се изврши контрола чистоће површина и особља.

У неким случајевима је потребна и додатна микробиолошка контрола након производног процеса, нпр. после валидације процеса, чишћења и санитације.

У сљедећој табели дате су препоручене граничне вриједности за микробиолошка испитивања чистих простора „у раду“:

Препоручене граничне вриједности микробиолошке контаминације (а)				
Класа	Узорак зрака cfu/m ³	Таложне плоче (промјер 90 мм) cfu/4 часа (б)	Контактне плоче (промјер 55 мм) cfu/плоча	Отисак рукавице 5 прстију cfu/рукавица
А	< 1	< 1	< 1	< 1
Б	10	5	5	5
Ц	100	50	25	–
Д	200	100	50	–

Напомена:

а) дате су средње вриједности;

б) појединачне таложне плоче могу бити изложене мање од 4 часа.

6. Морају да се одреде упозоравајуће и акционе граничне вриједности за резултате праћења честица и микробиолошке чистоће. Стандардним оперативним поступком морају се прописати корективне мјере за случајеве прекорачења ових граничних вриједности.

Технологија изолатора

7. Коришћење технологије изолатора у сврху смањења људске интервенције у производним областима на најмању могућу мјеру, може значајно смањити ризик од микробиолошке контаминације из околине, производа асептички произведених. Постоји велики број различитих типова изолатора и преносних уређаја. Изолатор и радна средина треба да буду пројектовани тако да се у зони окружења достигне одговарајући квалитет ваздуха. Изолатори се праве од различитих материјала, који су више или мање подложни пуцању и пропуштању. Преносни уређаји могу бити различити, са једним или двоструким вратима или могу бити потпуно затворени системи са стерилизаторима који представљају саставни дио тог затвореног система. Пренос материјала са уређаја на уређај је један од највећих потенцијалних извора контаминације. Простор унутар изолатора је локализована зона за високоризичне операције, мада се прихвата да ламинарни проток ваздуха можда не постоји у радном простору код свих типова уређаја. Класификација ваздуха која се захтјева за окружење зависи од дизајна изолатора и његове примјене. Чистоћа простора се мора контролисати, а за асептичну израду она мора бити најмање Д класе.

8. Изолаторе треба користити тек након одговарајуће валидације. Валидација треба да узме у обзир све критичне факторе изолаторске технологије, нпр., квалитет ваздуха унутар и изван изолатора, санитацију изолатора, процес преноса и интегритет изолатора.

9. Праћење и контролисање неопходних параметара мора се обављати рутински и требало би да обухвати често испитивање на пропустљивост изолатора и специјалних кабинета код којих оператор може да приђе радном простору само помоћу система рукавица/рукав.

Технологија формирања/пуњења/затапања

10. Уређаји за формирање, односно пуњење, односно затапање су намјенски направљене машине којима се током континуираног процеса формира контејнер од термопластичног гранулата, пуни и онда затвара. Све то ради једна аутоматска машина. Опрема за формирање, односно пуњење, односно затапање која се користи за асептичну производњу снабђевена је ефикасним ваздушним „тушем“ класе А, може се инсталирати у средини која је најмање класе Ц, под условом да се користи одјећа предвиђена за класу А/Б. У фази мировања средина мора да задовољава граничне вриједности за живе и неживе честице, а током рада само граничне вриједности за живе честице. Опрему за формирање, односно пуњење, односно затапање која се користи за израду производа чија се стерилизација врши на крају процеса производње, треба инсталирати у средини која је најмање класе Д.

Због ове специјалне технологије, посебна пажња треба се обратити на сљедеће: дизајн и квалификацију опреме, валидацију и могућност вршења поновљених поступака чишћења „на лицу мјеста“ и стерилизације „на лицу мјеста“, услове средине чистог простора у коме је опрема смјештена, обуку и заштитну одјећу особља, све интервенције на критичним дијеловима опреме, укључујући и асептично монтирање прије почетка пуњења.

Производи код којих се стерилизација спроводи на крају производње

11. Припрема компоненти и већине производа прикладних за филтрацију и стерилизацију мора се вршити у простору најмање класе Д ради малог ризика од контаминације бактеријама и честицама. Када за производ постоји висок или неуобичајен ризик од микробиолошке контаминације (нпр. јер производ активно потпомаже раст микроорганизама, када се мора дуго чувати прије стерилизације, или када производ није произведен у затвореним системима) припрему треба вршити у средини која је класе Ц. Пуњење производа који се стерилише на крају процеса производње, мора се обављати у средини која је најмање класе Ц.

Када је производ у радној средини изложен неуобичајеном ризику од контаминације, нпр.

зато што се пуњење обавља споро или контејнери имају широко грло или су изложени дуже од неколико секунди прије затварања, пуњење треба да се врши у простору класе А, а у окружењу које је најмање класи Ц. Израда и пуњење масти, крема, суспензија и емулзија треба да се обавља у средини класе Ц прије завршне стерилизације.

Асептична производња

12. Након прања компонентама треба да се рукује у средини која је најмање Д класе чистоће. Руковање стерилним полазним материјалима и компонентама, осим ако не подлежу касније током производње стерилизације или филтрацији кроз филтере који задржавају микроорганизме, треба да се обавља у средини класе А, са окружењем класе Б.

Припрема раствора који се стерилно филтрирају током процеса, треба се вршити у средини класе Ц, а уколико се не врши филтрација, припрему материјала и производа треба вршити у средини класе А, са окружењем класе Б.

Руковање и пуњење асептично припремљених производа треба вршити у средини класе А, са окружењем класе Б.

Прије завршетка затварања, пренос дјелимично затворених контејнера, као што је случај код лиофилизација, треба обавити у средини класе А, са окружењем класе Б, или у затвореним тацнама за пренос у средини класе Б.

Припрема и пуњење стерилних масти, крема, суспензија и емулзија треба се вршити у средини класе А, са окружењем класе Б, када је производ изложен околини, а не подлијеже накнадној филтрацији.

Особље

13. У просторима за стерилну производњу треба се задржавати најмањи могући број потребних особа, што је посебно важно код асептичне производње. Инспекције и контроле потребно је спроводити споља кад је то могуће.

14. Све особе запослене у таквим просторијама (укључујући особе које раде на чишћењу и одржавању) морају бити обучене у дисциплинама које се односе на правилну производњу стерилних производа, поред обуке о хигијени и основама из микробиологије. Спољно особље које нема ту обуку (нпр. извођачи радова или одржавања) треба посебно контролисати.

15. Особама задуженим за припрему материјала из животињског ткива или култура микроорганизма различитих од оних у производњи није дозвољен улазак у простор у којем се производе стерилни производи осим ако се не слиједе строги и јасно дефинисани поступци за улазак.

16. Нужни су високи стандарди личне хигијене и чистоће. Лица запослена у производњи стерилних производа морају пријавити сваку појаву која може изазвати ширење ненормалног броја или врста загађивача; пожељни су периодични здравствени прегледи. Именована компетентна особа доноси одлуку о мјерама које се морају предузети у случају особа које могу представљати микробиолошку опасност.

17. За пресвлачење и прање постоји писана упутства чији је циљ свести контаминацију одјеће за чисте просторе или уношење загађивача у чисте просторе на најмању могућу мјеру.

18. У чистим просторима није дозвољено ношење ручних сатова, декоративне козметике и накита.

19. Врста и квалитет одјеће треба да одговарају производном процесу и класи чистоће на радном мјесту. Одјећа се мора носити тако да се производ заштити од контаминације.

Опис одјеће неопходан за сваку класу чистоће ваздуха:

Класа Д:

Потребно је покрити косу и браду. Потребна је уобичајена заштитна одјећа, а на ногама одговарајућа обућа или назувци. У циљу спречавања контаминације споља потребно је предузети одговарајуће мјере.

Класа Ц:

Потребно је покрити косу, браду и бркове. Потребно је једнодијелно или дводијелно одијело скупљено на ручним зглобовима и са високим оковратником уз одговарајућу обућу или назувке, који скоро уопште не отпуштају влакна или честице.

Класа А/Б:

Капа треба потпуно прекривати косу, браду и бркове и потребно је угурати је у оковратник одијела. Радник мора да носи маску ради спречавања ширења капљица, треба носити стерилисане гумене или пластичне рукавице које нису посуте пудером и стерилизовану или дезинфицирану обућу. Дно панталона треба угурати у обућу као и рукаве у рукавице. Заштитна одјећа не смије испуштати влакна или честице и мора задржавати честице које испушта тијело.

20. Спољна одјећа не смије се уносити у кабине за пресвлачење које воде у просторе класе Б и Ц. У простору чистоће А/Б потребно је обезбиједити чисту стерилну (стерилизовану или примјерено санитизирану) одјећу за сваког радника и за сваку радну смјену. Рукавице треба редовно дезинфиковати за вријеме рада, а маске и рукавице треба мијењати барем код сваке радне смјене.

21. Одјећу која се носи у чистим просторима треба прати или чистити на такав начин да не сакупи додатне честице загађивача које касније може испуштати. Ти се поступци треба да спроводе према писаним упутствима. Препоручује се за овакву робу обезбиједити одвојене перионице. Неприкладно чишћење одјеће ће оштетити влакна и повећавати ризик од расипања честица.

Просторије

22. Унутар чистих простора све изложене површине морају бити глатке, непропусне и неоштећене како би се на минимум смањила опасност од расипања или акумулирања честица или микроорганизама и како би била омогућена редовна примјена средстава за чишћење и дезинфицијенси.

23. Да би се смањило накупљање прашине и да би се олакшало чишћење не смије бити неприступачних места и потребно је смањити на минимум број избочина, полица, ормара и опреме. Врата морају бити такве изведбе да за чишћење нема неприступачних места; из тог разлога се коришћење клизних врата може показати неприкладним.

24. Спущени плафони требају бити добро заптивени ради спречавања ширења контаминације из простора изнад њих.

25. Цијеви и проводни канали и други системи за енергенте морају бити тако инсталирани и заптивени да не стварају удубљења, немају затворене отворе и површине које се тешко чисте.

26. Судопер и одводи су забрањени у просторима класе А/Б који се користе за асептичну производњу. У другим се просторима између машине, судопера и одвода морају инсталирати ваздушне баријере. Одводи у чистим просторима ниже класе чистоће морају бити опремљени препрекама или воденим чеповима (сифони) како би се спречио повратни ток.

27. Гардеробни простори морају бити изведени као тампон зоне које обезбјеђују посебне одјељке за разне фазе облачења, смањујући тако на минимум контаминацију

заштитне одјеће честицама и микробима. Гардеробе треба да буду дјелотворно снабђевена филтрираним ваздухом. Посљедња гардеробна соба (просторија) мора у „мировању“ бити исте класе чистоће као и чисти простор у који се из ње улази. Каткада су потребне одвојене гардеробне собе за улаз и излаз из чистих просторија. Уређаји за прање руку треба да буде само у првим (улазним) гардеробама.

28. Врата у тампон зонама се не смију отворити истовремено. Систем безбједносног затварања или визуелни и/или звучни аларм треба спречавати истовремено отварање врата.

29. Филтрирани ваздух мора имати позитиван притисак у односу на околне просторе у свим радним условима и мора ефикасно испирати простор. Сусједне просторије различитих класа чистоће морају имати разлику притиска 10-15 Pa (процијењена вриједност). Посебну пажњу треба обратити на заштиту високо ризичних зона, тј. директној околини којој су изложени производи и чисте компоненте које долазе у контакт са производом. Препоруке у вези са доводом ваздуха и диференцијалним притиском треба се мијењати тамо гдје је неопходно да се задрже материјали попут патогена, високо токсичних, радиоактивних или материјала или производа са живим вирусима или бактеријама. За неке поступке може бити неопходно да се изврши деконтаминација простора и третман ваздуха који излази из чистог простора.

30. Треба се доказати да модел протока ваздуха не представља ризик од контаминације, нпр. треба водити рачуна да се осигура да се протоком ваздуха не пренесе честице које настају од особља, производних операција или машина, у зону већег ризика по производ.

31. Потребно је обезбиједити систем упозорења за случај прекида снабђевања ваздухом. Између простора у којима се захтијева разлика у притиску потребно је монтирати индикаторе разлике притисака. Разлике притисака треба редовно евидентирати или документовати на неки други начин.

Опрема

32. Транспортна трака не смије да пролази кроз преграду између простора класе А и Б и производног простора ниже класе чистоће ваздуха, осим ако се траке континуирано не стерилише (нпр. у тунелу за стерилизацију).

33. Колико год је то могуће, опрема, постројења, уређаји и прибор треба да буду тако дизајнирани и инсталирани да поступак одржавања и поправке могу да се врше изван чистог простора. Уколико је потребна стерилизација, треба је извршити након комплетног поновног монтирања, кад год је то могуће.

34. Када се опрема сервисира унутар чистог простора, простор треба очистити, дезинфиковати и/или стерилисати, прије поновног почетка рада, ако се постављени захтјеви за чистоћу и/или асептичност нису одржали током рада.

35. Системи за израду и дистрибуцију воде треба да су дизајнирани, конструисани и да се одржавају тако да обезбиједе поуздан извор воде одговарајућег квалитета. Систем не смије радити ван дизајнираног капацитета. Вода за инјекције треба се производити, складиштити и дистрибуирати на начин који спречава раст микроорганизама, нпр. сталном циркулацијом на температури изнад 70 ° C.

36. Сва опрема, као што су стерилизатори, систем за ваздух, ваздушни вентили и филтери за гасове, системи за израду воде, накупљање, складиштење и дистрибуцију, треба да се валидира и одржава према плану. Након одржавања и валидације, употребу треба одобрити.

Санитација

37. Санитација чистих простора је посебно важна. Чисте просторе треба темељито очистити, у складу са писаним програмом. Када се користе дезинфицијенси, онда треба користити

више различитих. Ефикасност дезинфицијенса треба редовно да прати како би се открио развој резистентних врста.

38. Треба се пратити микробиолошка контаминација дезинфицијенса и детерџента. Разблажени раствори се требају чувати у претходно очишћеним контејнерима и треба се чувати одређени временски период, осим ако нису стерилисани. Дезинфицијенси и детерџенти који се користе у просторима класе А и Б, треба да се прије употребе стерилишу.

39. Фумигација чистих простора може бити корисна за редуковање контаминације на неприступачним мјестима.

Производња

40. Требају се предузети мјере предострожности како би се ризик од контаминације током свих производних фаза, укључујући и фазе прије стерилизације, свео на минимум.

41. Препарати микробиолошког поријекла не смеју се производити или пунити у просторима који се користе за производњу других лекова, међутим, вакцине од мртвих организама, или екстракти бактерија могу да се пуне, после Инактивација, у истим производним просторима као и други стерилни производи, односно лекови.

42. Валидација асептичног поступка мора укључити тест симулације процеса уз коришћење хранљиве подлоге. Избор хранљиве подлоге треба обавити на основу дозе и облика производа као и селективности, бистрине, концентрације и погодности за стерилизацију саме хранљиве подлоге. Тест симулације процеса треба, што је могуће боље, да подражава рутинску асептичну припрему и да обухвати све критичне кораке који потом следе у производњи. Треба такође да се узму у обзир различите интервенције за које се зна да се догађају током редовне производње, као и ситуације у најгорем случају. Тест симулације процеса треба обавити као почетну (иницијалну) валидацију са три узастопна задовољавајућа симулацион теста по смени и да се понавља у дефинисаним интервалима, као и након било које значајне измјене HVAC-система, опреме, процеса и броја смена. Уобичајено, тест симулације треба да се понови два пута годишње по смени и процесу. Број контејнера напуњених подлогом треба да буде довољан да омогући ваљану процену. За мале серије, број контејнера напуњених подлогом треба да буде барем једнак величини серије производа. Циљ треба бити нула раста (одсуство микроорганизама), али је прихватљив ниво контаминације мањи од 0,1% са 95% степеном поузданости. Произвођач мора да успостави упозоравајуће и акционе граничне вредности. Свака контаминација се треба истражити.

43. Треба водити рачуна да валидација не угрози саму производњу.

44. Изворе воде, опрему за прераду воде и прерађена вода треба да се редовно контролисати на хемијску и микробиолошку контаминацију, и кад је то потребно, на ендотоксине. Морају се чувати записи о резултатима испитивања и мјерама које су предузете.

45. Активности у чистим просторима, посебно када су асептични поступци у току, треба свести на минимум а кретање особља треба да буде контролисано, како би се избјегло повећано гомилање честица и организама услед превелике активности. Температура и влажност у просторима не смију бити претјерано високи, због врсте одеће која се носи.

46. Микробиолошка контаминација полазних материјала треба бити минимална. Спецификација треба да обухвата и захтеве за микробиолошки квалитет када када се праћењем утврди таква потреба.

47. Присуство контејнера и материјала који отпуштају влакна треба да се свести на минимум у чистим просторима.

48. Гдје је могуће, треба да се предузму мјере како би се контаминација завршног производа честицама свела на минимум.

49. Компонентама, контејнерима и опремом треба да се, послје завршног чишћења, рукује

тако да не дође до њихове поновне контаминације.

50. Интервал између прања и сушења и стерилизације компоненти, контејнера и опреме, као и између њихове стерилизације и употребе треба да се сведе на минимум и треба да се постави временско ограничење које одговара условима складиштења.

51. Вријеме између почетка припреме раствора и његове стерилизације или филтрације кроз филтер који задржава микроорганизме треба да се сведе на минимум. Треба да се установи максимално дозвољено вријеме за сваки производ, имајући у виду његов састав и прописан начин складиштења.

52. Прије стерилизације, мора се пратити микробиолошка контаминација производа. Непосредно прије стерилизације треба постојати радни лимит за контаминацију везан уз ефикасност методе која ће се користити. Гдје је прикладно, прате се и пирогени. Све растворе, нарочито раствор за инфузију великог волумена, треба стерилно филтрирати (преко филтера који задржава микроорганизме) по могућности непосредно прије пуњења.

53. Компоненте, контејнери, опрема и други прибор који је неопходан у чистом простору у којем се обавља асептични процес, морају бити стерилисани и пребачени у простор кроз стерилизацију са двоструким улазом монтиране у зидовима, или неким другим поступком којим се спречава контаминација. Незапаљив гасови требају се пропустити кроз филтере који задржавају микроорганизме.

54. Ефикасност сваке нове процедуре мора се валидирати, а поступак валидације се након тога понавља у одређеним периодима на основу историјских података или након значајне промјене у поступку или у опреми.

Стерилизација

55. Сви процеси стерилизације морају се валидира. Посебна пажња треба да се обрати када метода стерилизације која се примјењује није описана у важећем издању Европске фармакопеје, или када се користи за производ који није обичан водени или уљани раствор. Кад год је то могуће, стерилизација топлотом је метода избора. У сваком случају, метода стерилизације мора бити у сагласности са дозволом за производњу и дозволом за стављање лијека у промет.

56. Прије примјене било ког поступка стерилизације треба се увјерити у његову погодност за одређени производ и његову ефикасност у постизању жељене стерилности у сваком дијелу свих врста процеса стерилизације и то физичким мјерењима и када је могуће биоиндикаторима. Поступак треба понављати у одређеним периодима, барем једном годишње као и код сваке значајне модификације опреме. Добијени резултати се морају евидентирати.

57. Да би стерилизација била ефикасна, комплетан материјал мора да се подвргне захтјеваном поступку стерилизације.

58. Морају да се установе валидиране шеме терета, односно пуњења производа у стерилизатор за сваки процес стерилизације.

59. Биолошки индикатори се сматрају додатном методом за контролу стерилизације. Морају да се чувају и користе у складу са упутством произвођача, а квалитет се провјерава прописаном методом испитивања. Ако се користе биолошки индикатори, морају се предузети стриктне мјере опреза да се избјегне преношење микробиолошке контаминације са њих.

60. Треба да постоји систем разликовања производа који су стерилисани и оних који нису. Свака корпа, тацна или други носач производа или компоненти мора бити јасно обиљежен етикетом са називом материјала, бројем серије и знаком да ли је или није стерилисан. Кад је примјењиво, могу се користити индикатори као што су траке за аутоклаву да се означи да ли је или није серија (или подсерија) прошла процес стерилизације, али они уствари нису поуздан показатељ да је цијела серија, односно

шаржа стерилна.

61. Записи о стерилизације требају бити на располагању за сваки циклус стерилизације. Они треба да су одобрени као саставни дио процедуре за пуштање серије лијека у промет.

Стерилизација топлотом

62. Сваки циклус стерилизације топлотом треба бити забележен у одговарајућем графикону „вријеме/температура“ помоћу инструмента са писачем и са довољно великим мјерним обимом, или помоћу друге адекватне опреме одговарајуће тачности и прецизности. Позиције температурних сонди које се користе за контролу, односно записивање треба да се одреде током валидације, и кад је могуће, треба да се провјере у односу на другу независну температурну сонду смјештену у истој позицији.

63. Могу такође да се користе и хемијски или биолошки индикатори, али не умјесто физичког мјерења.

64. Треба да се одреди вријеме потребно да цијели терет, односно пуњење производа достигне прописану температуру стерилизације. То вријеме мора да се одреди посебно за сваки тип терета производа који се стерилише.

65. Након фазе високе температуре током циклуса стерилизације топлотом, требају се предузети мјере за спречавање контаминације током хлађења. Свака течност или гас за хлађење који долази у контакт са производом треба да се стерилише, осим ако се докаже да сваки контејнер који пропушта неће бити одобрен за даљу употребу.

Стерилизација влажном топлотом

66. Да би се пратио цијели процес треба мјерити температуру и притисак. Уређаји за праћење процеса и уређаји за биљежење температуре треба да буду независни од контролног уређаја. Када се користе аутоматски системи за контролу и праћење у ову сврху, они морају бити валидирани како би се обезбиједило да су задовољени захтјеви за критичне процесе. Грешке у систему и циклусу треба регистровати сам систем тако да оператер може да их уочи. Очитавање независног индикатора температуре мора да се рутински провјерава у односу на запис током периода стерилизације. За стерилизацију који имају дренажу на дну коморе, може бити неопходно да се биљежи температура и у тој позицији, током трајања стерилизације. На комори треба често да се спроводи испитивање „тест цурења“, када као дио циклуса постоји вакум фаза.

67. Предмете које треба стерилисати, осим производа у затвореним контејнерима, треба умотати у материјал који омогућава уклањање ваздуха и продирање паре, али и спречавање поновне контаминације после стерилизације. Сви дијелови терета, односно пуњења стерилизатора морају бити у контакту са агенсом за стерилизацију на захтјеваној температури и током захтијеваог временског периода.

68. Треба водити рачуна да се обезбиједи да је пара која се користи за стерилизацију одговарајућег квалитета и да не садржи адитиве у мјери која би могла изазвати контаминацију производа или опреме.

Сува топлота

69. Процес који се користи треба да укључи циркулацију ваздуха унутар коморе и одржавање позитивног притиска како би се спријечио улазак нестерилног ваздуха. Сав доведени ваздух мора да прође кроз НЕРА-филтер. Када је процес намијењен и за уклањање пирогена, као дио валидације треба да се користе тестови оптерећења ендотоксинима.

Стерилизација зрачењем

70. Стерилизација зрачењем користи се у стерилизацији производа и материјала осјетљивих на топлоту. Многи лијекови и одређена амбалажа осјетљиви су на зрачење тако да је ова метода дозвољена само у случајевима када је експериментално потврђено да нема штетног дјеловања на производ. УВ зрачење обично није прихватљива метода стерилизације.

71. Током стерилизације потребно је мјерити дозу зрачења. У ту сврху треба користити дозиметре-индикаторе који раде независно од стопе дозе прописане за употребу, а који квантитативно мјере дозу коју је производ примио. Дозиметре треба размјестити у довољном броју унутар робе и довољно близу да се у комори увијек налази дозиметар. Када се користе пластични дозиметри, морају се користити унутар временског ограничења одређеног баждарење. Абсорбацију дозиметра треба очитати унутар кратког временског периода након излагања зрачењу.

72. Биолошки индикатори могу се користити само као додатна контрола.

73. Поступак валидације мора осигуравати да су узете у разматрање варијације у густини паковања при стерилизацији.

74. Поступци за руковање материјалом треба да буду такви да спречавају замјене озрачених и неозрачених материјала. На сваком паковању треба бити индикатор осјетљивости на зрачење у боји као доказ подвргавања зрачењу.

75. Укупну дозу зрачења треба дати током претходно одређеног временског периода.

Стерилизација етилен оксидом

76. Ова се метода употребљава само у случајевима када се не може примијенити ни једна друга метода. Током валидације треба да се докаже да нема штетног дјеловања на производ и да су услови и вријеме одређено за ослобађање од гаса довољни за смањење резидуалног гаса и продуката реакције до дефинисаних граница прихватљивих за ту врсту производа или материјала.

77. Нужан је контакт гаса и микробиолошких станица: потребно је предузети мјере опреза ради избјегавања присутности организама који се могу налазити у материјалима као што су кристали или осушени протеини. Природа и количина амбалаже може знатно утицати на поступак.

78. Прије излагања дјеловању гаса потребно је материјале довести у равнотежу с обзиром на влагу и температуру које се захтијевају за поступак. Вријеме потребно за то треба одредити према потреби како би се смањило на минимум вријеме прије стерилизације.

79. Сваки циклус стерилизације треба контролисати примјеном одговарајућих биолошких индикатора на одговарајућем броју мјеста распоређених унутар робе. Добијена информација чува се у производној документацији.

80. Код сваког циклуса стерилизације треба евидентирати вријеме потребно за комплетирање циклуса, притисак, температуру и влажност унутар коморе, концентрацију и укупну количину употријебљеног гаса. Притисак и температуру треба уписивати у графикон током цијелог циклуса. Евиденција представља дио производне документације.

81. Након стерилизације робу треба ускладиштити на одређени начин у вентилираним условима како би остатак гаса и продуката реакције спао на одређени ниво. Поступак треба валидирати.

Филтрирање производа који се не могу стерилисати у финалном паковању

82. Сама филтрација се не сматра довољном када је стерилизација у финалном паковању могућа. Предност се даје стерилизацији паром. Ако производ не може да се стерилише у финалном паковању, раствори или течности могу да се филтрирају у претходно стерилисани контејнер кроз стерилне филтере номиналне величине пора од 0,22 μm (или мање), или барем кроз филтер који има идентичне особине задржавања

микроорганизама. Такви филтери могу уклонити већину бактерија и плијесни, али не и све вирусе и микоплазме. Треба се размотрити могућност да се процес филтрације у извјесном степену допуни са термичком стерилизацијом.

83. Због потенцијалних додатних ризика методе филтрације у поређењу са осталим методама стерилизације, може да се препоручи додатна филтрација, непосредно прије пуњења, кроз још један стерилисани филтер који задржава микроорганизме. Ову завршну стерилну филтрацију треба учинити што ближе мјесту пуњења.

84. Филтери треба да буду таквих карактеристика да отпуштање влакана буде минимално.

85. Интегритет стерилисаног филтера треба да се провјери прије употребе, и потврди непосредно после употребе помоћу одговарајућих метода, као што су „bubble point“ (тачка избијања мјехурића), брзина дифузије, или тест подношења притиска. Вријеме које је потребно да се филтрира позната запремина **булк**-раствора и разлика притисака на филтеру треба да се одреде током валидације, а било каква значајна одступања од тога током редовне производње, треба се забиљежити и истражити. Резултати ових провјера треба да буде саставни дио евиденције о производњи серије. Интегритет филтера за гас и ваздух треба да се потврди након употребе. Интегритет осталих филтера треба да се потврђује у одговарајућим интервалима.

86. Исти филтер не би требало користити дуже од једног радног дана, осим ако је таква употреба валидирана.

87. Филтер не би требао утицати на квалитет производа тако што из њега апсорбује састојке или тиме што ослобађа супстанце у њега.

Финализација стерилних производа

88. Контејнери се требају затварати у складу са одговарајућим, валидираним методама. Контејнере који се затварају затпањем (нпр. стаклене или пластичне ампуле) треба подвргнути 100% испитивању интегритета. Интегритет узорака свих врста контејнера треба да се контролише у складу са одговарајућом методом испитивања.

89. Контејнере који се затварају под вакуумом треба испитати на одржавање вакуума након одговарајућег, претходно одређеног временског периода.

90. Напуњене контејнере са парентералним производима треба појединачно да прегледају на присуство страних честица и остале недостатке. Када се провјера обавља визуелно, треба је спроводити под погодним и контролисаним условима освјетљења и позадине. Оператери који обављају провјеру треба да буду подвргнути редовним прегледима очију, са наочарима ако их носе и треба им омогућити честе паузе током рада. Када се користе друге методе провјере, процеси треба да се валидирају, а рад опреме провјерава у претходно утврђеним интервалима. Морају се чувати записи о овим резултатима.

Контрола квалитета

91. Испитивање стерилности готовог производа мора се сматрати само задњом у низу контролних мјера за осигурање стерилитета. Метода испитивања стерилности мора се валидирати за сваки децембарски извод.

92. У случајевима у којима је поступком регистрације одобрен систем одобравања производа којим се осигурава производ траженог квалитета на основу информација прикупљених током производног процеса и на основу усклађености са захтјевима Добре произвођачке праксе, посебна пажња се треба посветити валидацији и праћењу цијелог производног процеса.

93. Узорци за испитивање стерилитета морају бити репрезентативни за цијелу серију, али посебно морају да обухвате и узорке узете из оних дијелова серије за које се држи да су најризичнији с обзиром на контаминацију, на примјер:

a) код производа пуњених у асептичким условима, међу узорцима треба да буду контејнери напуњени на почетку и на крају серије, те након сваког значајнијег прекида рада;

b) код производа стерилисаних топлотом у финалном паковању, потребно је водити рачуна да се узимају узорци из потенцијално најхладнијег дијела стерилизације.

ДОДАТАК 2

ПРОИЗВОДЊА БИОЛОШКИХ ЛИЈЕКОВА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

Подручје примјене

Методе које се користе у производњи биолошких лијекова спадају у критичне, зато је значајно да постоје одговарајући прописи и надзор надлежних институција. Биолошки лијекови могу да се дефинишу највећим дијелом на основу производних поступака који се користе у процесу производње. Овај додаток се односи на биолошке лијекове кад су у производњи коришћени:

- a) микробиолошке културе, осим оних које су производ рекомбинантне DNK-технике;
- b) микробиолошке и ћелијске културе, укључујући оне које су производ рекомбинантне DNK-технике или хибридома технике;
- c) екстракције из биолошких ткива;
- d) размножавање живих агенаса на ембрионима или животињама.

(За лијекове из категорије а) не морају се примијенити сви аспекти овог додатка).

1. Биолошки лијекови произведени употребом метода од а) до d) су: вакцине, имуносеруми, антигени, хормони, цитокини, ензими и други производи ферментације, укључујући и моноклонска антителија и производе добијене из рекомбинантне DNK.

Напомена:

Овај анекс је у складу са одговарајућим општим захтјевима предложеним од стране WHO (Свјетске здравствене организације), а који се односе на производне капацитете и лабораторије за контролу квалитета. Неопходно је обратити пажњу и на друге смјернице као што су нпр. смјерница за моноклонска антителија и смјернице за производе добијене рекомбинантном DNK-техником-Прописи Европске уније о лијековима, том 3 - ("The rules governing medicinal product in the European Community", Volume 3).

Начела

Производња биолошких лијекова обухваћа одређене специфичности условљене природом ових производа и процесима производње. Начин на који се биолошки лијекови производе, начин на који се врши контрола квалитета, као и начин њихове примјене, захтијева примјену посебних мјера предострожности.

За разлику од конвенционалних лијекова који се производе употребом хемијских и физичких метода и код којих је могућ висок ниво досљедности, производња биолошких лијекова подразумијева употребу биолошких процеса и материјала, као што су култивација ћелија или екстракција материјала из живих организама. Ови биолошки процеси могу да покажу својствену промјењивост, тако да обим и природа споредних производа варирају. Материјали који се користе у овим процесима култивације

представљају добру подлогу за развој микробиолошких контаминаната (загађивача). Контрола квалитета биолошких лијекова обично укључује примјену биолошких метода испитивања које карактерише већа промјењљивост од физичко-хемијских испитивања. Процесна контрола зато има велики значај у производњи биолошких лијекова.

Особље

1. Особље које ради у просторима у којима се производе биолошки лијекови (укључујући и запослене задужене за чишћење, одржавање или контролу квалитета) мора да прође додатну обуку специфичну за дати процес производње и у складу са њиховим задужењима и одговорностима. Особљу морају да се дају одговарајућа упутства и обука из хигијене и микробиологије.
2. Одговорно лице за производњу и одговорно лице за контролу квалитета и пуштање серије лијека у промет морају бити лица са завршеним факултетима фармације, медицине, биологије, ветеринарске медицине или хемије, са додатном обуком из области бактериологије, вирусологије, биометрије, имунологије, паразитологије и фармације, са одговарајућим практичним искуством које им омогућава да обављају послове из своје надлежности, као и са одговарајућим знањем о мјерама заштите околине.
3. Имунолошко стање запослених је битно за безбједност производа. Сво особље ангажовано у производњи, одржавању, испитивању и бризи о животињама мора да буде вакцинисано одговарајућим специфичним вакцинама, када је то неопходно, и морају бити подвргнути редовној здравственој контроли, укључујући и инспекторе. Поред очигледног проблема који се односи на изложеност особља инфективним агенсима, потенцијалним токсинима или алергенима, неопходно је избјећи ризик од контаминације производне серије инфективним агенсима. Начелно, посјетиоци не треба да имају приступ производним просторима.
4. Запослене промијењеног имунолошког статуса који би могли штетно утицати на квалитет производа, треба искључити из рада у производним просторима. Производњу VCG вакцина и туберкулинских производа треба ограничити на особље које се пажљиво контролише редовном провјером имунолошког статуса или рендгенски снимањем плућа.
5. У току радног дана запослено особље не треба да прелази из простора у којем је изложено живим организмима или животињама у просторе у којима се рукује са другим производима или различитим организмима. Ако се такав прелаз не може избјећи, сви запослени се морају придржавати јасно дефинисаних мјера деконтаминације, укључујући и промјену одјеће и обуће, а кад је то неопходно, и туширање.

Простори и опрема

6. Степен контроле средине у погледу честичне и микробиолошке контаминације просторија за производњу треба да буде прилагођен производу и одговарајућој фази производног процеса, при чему се мора водити рачуна о нивоу контаминације полазних материјала и ризика у односу на готов производ.
7. Ризик од кросконтаминације између биолошких лијекова, посебно током оних фаза производног процеса у којима се користе живи организми, може захтијевати додатне мјере предострожности које се односе на производне просторе и опрему, као што су коришћење намјенског простора и опреме, кампањске производње и употреба затворених система. Природа производа и опреме за њихову производњу одређују ниво раздвојености, потребан да се избегне кросконтаминација.
8. У принципу, посебно намијењени производни простори треба да се користе за производњу VCG вакцине и за руковање живим организмима који се користе у

производњи туберкулинских производа.

9. Посебно намијењени простори треба да се користе за руковање са *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* до завршетка инактивације.

10. Кампањска производња прихватљива је за друге организме који стварају споре, с тим да простори буду посебно намијењени само тој групи производа и да се у једном временском интервалу не производи више од једног производа.

11. Истовремена производња у истом простору, уз употребу затворених система биоферментора, прихватљива је за производе као што су моноклонска антитијела и производи добијени рекомбинантном ДНК-техником.

12. Производни поступци после извршене бербе могу да се спроводе истовремено, у истом производном простору, с тим да су предузете мјере предострожности да се спријечи кросконтаминација. За инактивисане вакцине и токсоиде такав паралелни производни процес може да се изводи искључиво после инактивација културе или после детоксикације.

13. Простори под позитивним ваздушним притиском треба да се користе за производњу стерилних производа, али специфични простори у којима постоји изложеност патогенима треба да имају негативан притисак у циљу изолације. Кад се простори под негативним притиском или коморе користе за асептични поступак производње патогена, они морају бити у окружењу стерилне зоне под позитивним притиском.

14. Уређаји за филтрацију ваздуха морају бити специфични за одговарајуће производне просторе. Не смије доћи до кружење ваздуха из простора у којима се рукује живим патогеним организмима.

15. Распоред и дизајн производних простора и опреме треба омогућити ефикасно чишћење и деконтаминацију, нпр. фумигација. Поступци чишћења и деконтаминације треба да буду валидиране.

16. Опрема која се користи током руковања живим организмима треба бити пројектована тако да одржава културе у чистом стању, односно неконтаминирани из спољних извора.

17. Систем цјевовода, вентили и вентилациони филтери морају бити правилно пројектовани тако да олакшају чишћење и стерилизацију. Треба користити системе у којима је могуће „чишћење на мјесту“ и „стерилизација на мјесту“. Вентили на судовима за ферментацију треба да буду такви да могу потпуно да се стерилишу воденом паром. Филтери за ваздух треба да буду хидрофобни и валидирани за прописани рок трајања.

18. Примарна изолација мора бити пројектована и контролисана тако да се докаже да не постоји опасност од пропуштања.

19. Отпадни материјали који могу садржавати патогене микроорганизме, морају бити ефикасно деконтаминирани.

20. Услјед промјенљивости биолошких производа или процеса, неки адитиви, односно друге супстанце морају се одмјеравати током производног процеса, (пуфери и сл.). У тим случајевима мале залихе ових супстанци могу се привремено одложити у производном простору.

Простори за животиње и брига о животињама

21. За производњу многих биолошких производа употребљавају се животиње. На пример, за Polio вакцину-мајмуни, за змијски противотров- коњи и козе, за вакцине против бјеснила-кунји, мишеви и хрчци, за серумски гонадотропин-коњи. Животиње се користе и при испитивању квалитета већине серума и вакцина. На пример, вакцина против великог кашља-мишеви, испитивање присуства пирогена-кунји, контрола VCG- вакцина-заморци.

22. Основни предуслови за одјељење за чување животиња, његу и карантин, дати су у

Директиви 86/6097EES. Простори за чување животиња које се користе за производњу и испитивања квалитета биолошких лијекова, морају бити одвојени од простора у којима се врши производња и спроводе испитивања квалитета. Здравствено стање животиња од којих се добијају неки полазни материјали, као и оних животиња које се користе при испитивању квалитета и за испитивање безбједности, морају се стално пратити и биљежити. Особљу запосленом у овим просторима мора да буде обезбијеђена посебна одјећа и просторије за пресвлачење. Кад се за производњу или испитивање квалитета користе мајмуни захтијева се посебна пажња, као што је дато важећим захтевима WHO (Свјетске здравствене организације) за биолошке супстанце број 7.

Документација

23. Спецификације за полазне материјале биолошког поријекла могу да захтијевају додатну документацију о извору, поријеклу, поступцима производње, методама испитивања квалитета које се примјењују, а посебно о методама микробиолошког испитивања.

24. Рутински се захтијевају спецификације за биолошке међупроизводе и полупроизоде.

Производња

Полазни материјали

25. Извор, поријекло и погодност полазних материјала морају бити јасно дефинисани. Кад неопходна испитивања квалитета трају дуже вријеме, може се дозволити употреба полазних материјала прије него што се добију резултати испитивања. У таквим случајевима, пуштање у промет готовог производа зависи од задовољавајућих резултата тих испитивања.

26. Кад се захтјева стерилизације полазних материјала, она треба да се изврши топлотом, кад год је то могуће. Када је потребно и друге одговарајуће методе стерилизације могу се користити за инактивацију биолошких материјала (нпр. метода зрачењем).

Систем извора сјемена и систем банке ћелија

27. Да би се спријечила нежељена одступања особина која могу да произађу из поновљених субкултура или вишеструких генерација, производња биолошких лијекова добијених из микробиолошких култура, ћелијских култура или размножавањем у ембриона и животињама, мора да се заснива на систему главних, односно матичних и радних извора сјемена, односно систему банке ћелија.

28. Број генерација (дуплирање, пасажа) између примарног извора сјемена или банке ћелија и готовог производа треба бити у сагласности са документацијом достављеном за добијање дозволе за стављање у промет. Развој производног процеса (повећање) не смије да изазове промјену тог основног односа.

29. Извор сјемена и банке ћелија морају бити адекватно окарактерисане и испитане на присуство контаминаната. Њихова погодност за употребу треба бити доказана на основу досљедности особина и квалитета узастопних серија лијека. Извор сјемена и банке ћелија морају бити припремљени, чувани и коришћени на такав начин да се у највећој могућој мјери смањи ризик од контаминације или замјене.

30. Припремање извора сјемена и банке ћелија мора да се спроводи у одговарајуће контролисаној средини, како би се заштитио извор сјемена и банке ћелија и ако је то могуће, ради заштите особља које рукује са њима. У поступку припремања извора сјемена и банке ћелија, не смије се истовремено руковати неким другим живим или

инфективним материјалом (нпр. вирусима, ћелијским линијама или ћелијским врстама) у истом простору, нити од стране истог особља.

31. Подаци о стабилности и обнављању извора сјемена и банкама станица морају бити документовани. Контејнери за чување извора сјемена морају бити херметички затворени, јасно означени и одржавани на одговарајућој температури. Евиденција мора да буде детаљно вођена. Температура складиштења у хладним коморама треба се непрекидно евидентирати и мора се стално провјеравати течни азот. Свако одступање од дозвољених граница и свака корективна активност мора бити забиљежена.

32. Само овлашћеном особљу је дозвољено да рукује материјалом и то руковање мора бити под надзором одговорне особе. Приступ ускладиштену материјалу мора бити контролисан. Различити извори сјемена или банке ћелија треба да се чувају на такав начин да се избјегне забуна или кросконтаминација. Пожељно да се раздвоје извори сјемена и банке ћелија и да се њихови дијелови складиште на различитим мјестима, како би се смањио ризик од потпуног губитка.

33. Сви судови са главним или радним банкама ћелија и изворима сјемена морају се складиштити на идентичан начин. Кад се једном изнесу из складишта, судови се више у њега не смију враћати.

Производни поступци

34. Морају да се докажу карактеристике подлога, као што су нпр. храњива својства.

35. Додавање материјала или култура у ферменте и друге судове, као и узимање узорака, мора да се спроводи под пажљиво контролираним условима, како би се спријечила појава контаминације. Треба да се води рачуна да су судови исправно повезани када се изводи додавање материјала или узорковање.

36. Центрифуге и мијешање производа може довести до стварања аеросола, па је често потребно да се, ради спречавања преноса живих микроорганизама, ове производне операције изолују.

37. Ако је могуће, подлоге треба да се стерилишу „на лицу мјеста“, тзв. *in situ*. Треба да се користе, кад год је то могуће, у производну линију уграђени тзв. *in line* стерилизациони филтери за рутинско додавање гасова, подлога, киселина или база, антипјенећих средстава и сл. у ферменте.

38. Пажљиво треба да се размотри валидација било каквог неопходног уклањања или инактивација вируса.

39. У случајевима кад се процеси инактивације или уклањања вируса изводе у току производње, потребно је предузети посебне мјере предострожности којима се спречава ризик поновне контаминације третираних производа производима који нису претходно третирани.

40. Веома разноврсна опрема користи се за хроматографију и таква опрема треба, по правилу, бити намијењена за пречишћавање само једног производа као и да буде стерилисана или дезинфикована између серија. Треба да се избјегава коришћење исте опреме у различитим фазама производње. Морају се дефинисати критеријуми прихватљивости, рок употребе, поступци дезинфекције или стерилизације колоне.

Контрола квалитета

41. Процесна контрола има посебно важну улогу за обезбјеђење досљедности процеса производње, односно квалитета биолошких лијекова. Испитивања која су битна за квалитет (нпр. уклањање вируса), а које је немогуће спровести на готовом производу, морају да се спроведу у одговарајућој фази производње.

42. У неким случајевима потребно је да се сачувају узорци међупроизвода у довољним количинама и под одговарајућим условима складиштења како би се омогућило

повнављање испитивања квалитета, ради евентуалне поновне потврде квалитета серије.

43. Континуирано праћење одређених производних поступака је неопходно, као нпр. у случају ферментације. Ови подаци чине дио документације о серији.

44. Кад се користи континуирана култура, посебну пажњу треба обратити на оне захтјеве испитивања квалитета који проистичу из специфичног производног поступка.

ДОДАТАК 3

ПРОИЗВОДЊА РАДИОАКТИВНИХ ЛИЈЕКОВА

Начела

Производња и руковање са радиофармацеутицима је потенцијално опасно. Степен опасности зависи од врсте зрачења и полувремену живота радиоактивних изотопа. Посебну пажњу треба посветити спречавању кросконтаминације, задржавању загађивача и одлагања отпада. Посебну пажњу треба посветити малим шаржама које су честа појава за многе радиофармацеутске производе. Због кратког полувремена живота неки се радиофармацеутици одобравају прије завршетка свих испитивања од стране Контроле квалитета. У таквим је случајевима од посебног значаја стална провјера дјелотворности система осигурања квалитета. Производња мора бити усклађена са EURATOM упутствима у којима су наведени основни стандарди заштите здравља јавности и радника од опасности јонизирајућег зрачења, а морају се поштовати и остали одговарајући национални прописи.

Особље

1. Сви запослени на простору гдје се производе радиоактивни производи морају проћи додатну специфичну едукацију за ту врсту производа. Запослени морају бити подробно обавијештени и обучени за заштиту од зрачења.

Простори и опрема

2. Радиоактивне производе треба складиштити, производити, опремати и контролисати користећи се намјенским и одвојеним уређајима. Опрема која се користи мора бити резервисана само за ту врсту производа.

3. Ради задржавања радиоактивних честица у просторима гдје су производи може бити потребно одржавати ваздушни притисак на нижем нивоу у поређењу са околним подручјем. Потребно је, међутим, заштитити производ од контаминације из околине.

4. У случају стерилних производа радни простор у којем су производи или контејнери морају одговарати захтјевима у вези са чистим просторима описаним Додатку 1. Производња стерилних лијекова. Овај захтјев може се испунити примјеном радних мјеста са обезбјеђеним протоком HEPA ваздушног филтера и постављањем ваздушних пропусника. Производни простори морају да се налазе у окружењу које одговара најмање класи Д.

5. Није дозвољена поновна циркулација ваздуха усисаног из просторија гдје се ради са радиоактивним производима, ваздушни филтери требају бити такви да спречавају могућу контаминацију околине, радиоактивним гасовима и честицама. Потребно је обезбиједити систем који у случају престанка рада вентилатора за избацивање ваздуха, онемогућава улазак чистог ваздуха кроз излазне цеви.

Производња

6. Потребно је избјегавати производњу разних радиоактивних производа у истом простору

и у исто вријеме ради смањења ризика од кросконтаминације и замјене.

7. Валидација поступка, међуфазна контрола и параметри праћења процеса и околине важни су у случајевима када треба донијети одлуку о одобравању или одбијању шарже или производа прије завршетка свих испитивања.

Контрола квалитета

8. Захтјев за испоруком производа прије завршетка свих испитивања не ослобађа од обавезе одговорну особу да донесе одлуку, евидентирану записом о усклађености шарже са захтјевима. У овом случају мора да постоји писана упутства са детаљима у вези са производним и контролним подацима које треба размотрити прије отпреме шарже. Поступак треба да садржи и мјере које предузима одговорно лице у случају добијања незадовољавајућих резултата након отпреме шарже.

9. Референтни узорци сваке шарже морају се чувати, осим ако није другачије наведено у дозволи за маркетинг.

Дистрибуција и опозив

10. Потребно је водити детаљну евиденцију испорука и морају постојати поступци са описом мјера које треба предузети за заустављање употребе неисправних радиофармацеутских производа. Методе опозива треба да буду дјелотворне у кратком року.

ДОДАТАК 4

ПРОИЗВОДЊА ЛИЈЕКОВА БИЉНОГ ПОРИЈЕКЛА

Начела

Због сложеног и промјенљивог састава и мале количине активних састојака, контрола сировина, складиштење и прерада су од посебног значаја у производњи лијекова биљног поријекла.

Простори

Складишни простор

1. Сирово (тј. непрерађено) биље треба складиштити у одвојеном простору. Складишни простор треба да има добар систем провјетравања и бити опремљен на начин који онемогућава улазак инсектима и осталим животињама, посебно глодарима. Потребно је предузети делотворне мјере за спречавање ширења било које врсте тих животиња или микроорганизама унијетих са биљем, као и мјере за спречавање кросконтаминације. Контејнери са биљем морају бити размјештени на начин који омогућава слободну циркулацију ваздуха.

2. Посебну пажњу треба обратити на чистоћу и добро одржавање складишног простора, посебно у случајевима када долази до стварања прашине.

3. Складиштење биља, екстраката, тинктура и осталих препарата може захтијевати специјалне услове с обзиром на влагу, температуру или заштиту од свјетла. Такве услове треба обезбиједити и контролисати.

Производни простор

4. Током узорковања, вагања, мијешања и прераде сировог биља када се ствара прашина, треба предузети специфично осигурање од прашење ради лакшег чишћења и спречавања

крос контаминације, нпр. екстракција прашине, намјенске просторије, итд.

Документација

Спецификације сировина

5. Осим података из Општих услова спецификација за непрерађено биље мора да укључује сљедеће и то до највише могуће границе:

- ботаничко име (и према потреби име утемељитеља класификације);
- податке о поријеклу (земља или подручје поријекла и према потреби узгој, вријеме жетве, поступак сакупљања, могуће пестициде, итд.);
- податак да ли се користи цијела биљка или само дио;
- код куповине сушеног биља потребно је специфицирати систем сушења;
- опис биљке уз макро и микроскопску контролу;
- тестове идентификације, када одговара тестове идентификацију познатих активних састојака или маркера. На располагању мора бити аутентичан узорак ради идентификације;
- када је потребно, садржај састојака познатог терапијског дјеловања или маркера;
- одговарајуће методе за одређивање могуће контаминације пестицидима уз дозвољено одступање од граничних вриједности;
- испитивања ради одређивања контаминације гљивицама, односно микроба, укључујући афлатоксини и загађености штеточинама уз прихваћене граничне вриједности;
- испитивања на отровне метале и могуће контаминанте и узрочнике кварења;
- испитивање на стране примјесе.

Потребно је документовати све предузете активности у циљу смањења загађености гљивицама, односно бактерија. Потребно је обезбиједити спецификације уз навођење детаља поступака, испитивања и граничних вриједности.

Упутства за прераду

6. У упутствима морају бити описане различите операције прераде биља као што су сушење, мрвљење и просијавање уз назнаку времена и температуре сушења, те метода за контролу величине дијелова биљака или честица. Потребно је описати методу просијавања или друге методе које се користе за уклањање страних примјеса.

Код производње лијекова из поврћа, упутства морају садржавати подробности о бази или растварачу, времену и температури екстракције, детаље о свакој фази концентрисања и примијењеним методама.

Узорковања

7. Када се ради о сировини која је група индивидуалних биљака које садрже елемент хетерогености, узимање узорака треба спровести пажљиво и то од стране особа са посебним степеном стручности. Свака шаржа мора имати сопствену документацију.

Контрола квалитета

8. Особе које раде у Контроли квалитета морају имати стручна знања о лијековима на бази биља како би могле правилно спровести сва испитивања идентификације и уочити замјену, присуство раста гљивица, загађеност штеточинама, неуједначеност сировог биља унутар пошилке, итд.

9. Идентитет и квалитет љековитих препарата на бази поврћа и готових производа треба испитати у складу са упутствима у „Квалитет лијекова биљног поријекла“.

ДОДАТАК 5

УЗОРКОВАЊЕ СИРОВИНА И МАТЕРИЈАЛА ЗА ПАКОВАЊЕ

Начела

Одмјеравање је поступак у којем се узима само мали дио поједине шарже. Ваљани закључци не могу се заснивати на испитивањима која су спроведена на нерепрезентативним узорцима. Стога је исправно узорковање битан дио осигурања квалитета.

1. Особе које узимају узорке морају имати почетну и сталну редовну едукацију у дисциплинама које се односе на правилно узимање узорака. Едукација мора обухватати сљедеће:

- планове узорковања;
- писане процедуре узорковања;
- технике и опрему за узорковање;
- ризике од унакрсне контаминације;
- мјере опреза које се предузимају у погледу нестабилних, односно стерилних супстанција;
- важност разматрања визуелног изгледа материјала, контејнера и етикета;
- важности евидентирања било којих неочекиваних или неуобичајених догађаја.

Особље

1. Особље које врши узорковање треба да прође редовну почетну и континуирану обуку из области релевантних за исправно узорковање. Обука укључује:

- планове узорковања;
- писане процедуре узорковања;
- методе и опрему за узорковање;
- ризике од унакрсне контаминације;
- мјере предострожности које треба предузети у односу на нестабилне, односно стерилне супстанце;
- значај визуелног прегледа материјала, контејнера и етикета;
- значај биљежења свих неочекиваних или неуобичајених догађаја.

Полазни материјали

2. Идентитет комплетне серије сировина може се утврдити једино ако се узму појединачни узорци из свих контејнера и ако се на сваком узорку спроведе испитивање идентитета. Дозвољено је узорковати само дио контејнера када је валидиран поступак који обезбјеђује да ни један контејнер са сировином није неправилно означен.

3. Ова валидација мора обухватити најмање сљедеће:

- природу и статус произвођача и добављача, те њихово разумијевање GMP захтјева за фармацевтску индустрију;
- систем Осигурања квалитета произвођача сировина;
- услове произвођача у којима је сировина произведена и контролисана;
- природу сировине и медицинских производа у којима ће бити употребљена.

Примјењујући такав систем, могуће је валидиран поступак који дозвољава изузимање испитивања идентитета сваког улазног контејнера са сировином прихватити за:

- сировине које долазе од појединог произвођача или погона;

- сировине које долазе директно од произвођача или у запечаћеном контејнеру произвођача гдје постоји историјат о поузданости и гдје редовну контролу система Осигурања квалитета произвођача обавља купац (произвођач медицинских производа) или неко надлежно тијело.

Не постоји могућност одговарајуће валидације поступка за:

- сировине које је добио посредник, те гдје је извор производње непознат или није провјерена инспекцијом;
- сировине за примјену у парентералним производима.

4. Квалитет једне серије сировина може се оцијенити узимањем и испитивањем репрезентативног узорка. У ту сврху се могу користити узорци који су узети за испитивање идентитета. Број узорака узетих за припрему репрезентативног узорка треба одредити статистички и специфицирати у плану узорковања. Такође је потребно одредити број појединачних узорака који се могу заједно помијешати да би се добио здружени узорак, узимајући у обзир природу материјала, познавање добављача и хомогеност комплексног узорка.

Паковни материјали

5. План узорковања за паковни материјал мора узети у обзир најмање сљедеће: примљену количину, захтијевани квалитет, природу материјала (нпр. примарни паковни материјал и/или штампани (секундарни) материјал за паковање), методе производње и оно што је познато о систему Осигурања квалитета произвођача паковног материјала на основу спроведених инспекција. Број узорака треба одредити статистички и специфицирати у плану узорковања.

ДОДАТАК 6

ПРОИЗВОДЊА ТЕКУЋИНА, КРЕМА И МАСТИ

Начела

Течности, креме и масти могу бити посебно осјетљиве на бактерије и друго загађење током производње. Због тога се морају предузети посебне мјере ради спречавања контаминације.

Простори и опрема

1. Препоручује се употреба затворених система за поступке производње и преноса да би се производ заштитио од контаминације. Производни простори у којима су изложени производи или отворени чисти контејнери морају се ефикасно снабдијевати филтрираним зраком.
2. Резервоари, контејнери, цјевоводи и пумпе морају бити изведени и инсталирани на начин који омогућава брзо чишћење и ако је потребно санитацију. Посебно је важно да код распореда опреме буде што мање мртвих углова или мјеста гдје се могу сакупљати остаци и тако допринијети даљем развоју микроорганизама.
3. Употребу стаклених апарата треба избјегавати гдје је могуће. Нерђајући челик високог квалитета је често материјал избора за дијелове који долазе у додир са производима

Производња

4. Хемијски и микробиолошки квалитет воде која се користи у производњи мора бити специфициран и праћен. Потребно је обратити пажњу на одржавање система за воду како

би се избјегла опасност од размножавања микроорганизама. Након сваке хемијске санитације система за воду, потребно је примијенити валидирани поступак испирања млазом да би се обезбиједило дјелотворно уклањање средстава за санитацију.

5. Квалитет материјала примљених у цистернама мора се провјерити прије њиховог пребацивања у складишне цистерне.

6. Код преноса материјала цјевоводима треба пазити да се исти преносе на право одредиште.

7. Материјалима за које се претпоставља да могу да испуштају влакна или друге загађиваче, није дозвољен улаз у простор гдје су изложени производи или чисти контејнери.

8. Посебну пажњу треба посветити одржавању хомогености мјешавина, суспензија итд. током процеса пуњења. Процесе мијешања и пуњења треба валидирати. Посебно се мора пазити на почетку процеса пуњења, након застоја и на крају процеса како би се обезбиједило одржавање хомогености.

9. За случајеве када готови производ не иде одмах на паковања, потребно је специфицирати и придржавати се максималног периода складиштења и услова складиштења.

ДОДАТАК 7

ПРОИЗВОДЊА АЕРОСОЛ ПРИПРАВАКА У ДОЗАТОРИМА ЗА ИНХАЛИРАЊЕ

Начела

Производња аеросол производа под притиском за инхалирање са одмјереним вентилима захтијева посебну пажњу због особите природе овог облика производа. Производња се мора обављати у условима који смањују на минимум опасност од микробиолошке контаминације, као и контаминације честицама. Такође је од посебног значаја осигурање квалитета компоненти вентила, а у случају суспензија, хомогеност материјала.

Општи дио

1. Тренутно постоје двије уобичајене методе за производњу и пуњење:

а) Систем пуњења у два корака (пуњење под притиском). Активна супстанца се додаје у пунилац са високом тачком кључања, доза се пуни у боцу, поставља се вентил, а пунилац са нижом тачком кључања се убризгава кроз цијев вентила како би се направио финални готов производ. Суспензија активне супстанце у пуниоцу се одржава на хладном, како би се смањио губитак испаравањем.

б) Поступак пуњења у једном кораку (хладно пуњење). Активна супстанца се додаје у мјешавину пунилаца и држи се или под високим притиском или на ниској температури, или под оба услова. Суспензија се онда пуни директно у боцу у једном потезу.

Простор и опрема

2. Ако је могуће, производњу и пуњење треба обављати у затвореном систему.

3. Простор у којем се налазе производи или чисте компоненте треба снабдијевати ваздухом преко филтера који треба да одговара захтјевима средине најмање класе Д и у њега треба да се улази кроз ваздушне пропуснике.

Производња и контрола квалитета

4. Вентили за аеросоле са дозиметром су сложенији технички дијелови од већине дијелова који се користе у фармацеутској производњи. О томе треба да се води рачуна код спецификација, узорковања и испитивања. Провјера система осигурања квалитета произвођача вентила је од посебне важности.

5. Све течности (нпр. течни или гасни пуниоци) треба да се филтрирају како би се отклониле честице веће од 0,2 микрона. Ако је могуће, пожељно је и додатно филтрирање непосредно прије пуњења.
6. Чишћење боца и вентила треба да се спроводи по валидираној процедури, која је у складу са намјеном производа, како би се обезбиједило одсуство непожељних микробиолошких загађивача, или помоћних средстава за израду боца и вентила (нпр. средстава за подмазивање). Након чишћења вентиле треба чувати у чистим, затвореним контејнерима и треба предузети посебне мјере опреза како не би дошло до контаминације током даљег руковања, нпр. узорковања. Боце треба стављати на линију за пуњење у чистом стању или их треба очистити на линији непосредно прије пуњења.
7. Требају се предузети мјере опреза у моменту пуњења да би се обезбиједила хомогеност суспензије током цијелог процеса пуњења.
8. Када се користи процес пуњења у два корака, неопходно је да се обезбиједи да тежина буде тачна у оба корака како би се добио исправан састав. У ту сврху често је пожељна 100% провјера тежине у свакој фази.
9. Контрола након пуњења треба обезбиједити да нема непожељног цурења. Испитивање „тест на цурење“, треба да се спроведе тако да се избјегне контаминација микроорганизама и резидуална влага.

ДОДАТАК 8

РАЧУНАРСКИ СИСТЕМИ

Начела

Увођење рачунарских система у производњу, укључујући складиштење, дистрибуцију и контролу квалитета не умањује потребу за примјеном принципа наведених у смјерницама Добре произвођачке праксе.

Уколико рачунарски систем замјењују мануелне операције, ни у ком случају не смије доћи до опадања квалитета производа или система осигурања квалитета. Посебна пажња треба да се обрати на ризик губитка аспеката претходног система који може настати услед смањења учешћа оператера у систему.

Особље

1. Врло је важно да постоји сарадња руководећег, тзв. кључног особља и особља укљученог у процесе са компјутеризованим системом. Особе на одговорним мјестима требају проћи одговарајућу обуку за управљање и употребу компјутеризованих система у оквиру њиховог дјелокруга одговорности. То значи да се мора обезбиједити адекватан степен стручности при консултацијама у погледу пројектовања, валидације, инсталације и рада компјутеризованог система.

Валидација

2. Обим потребне валидације зависиће од низа фактора укључујући подручје примјене система, од тога да ли ће валидација бити проспективна или ретроспективна, и да ли су, или не, уграђени нови елементи. Валидација треба да се посматра као дио комплетног животног циклуса рачунарског система. Овај циклус обухвата фазу планирања, одређујући програмирања, тестирања, стављања у функцију, документовања, рада, надзора и модификовања.

Систем

3. Опрема се мора смјестити у одговарајуће услове тако да спољни чиниоци не би утицали

на рад система.

4. Мора се написати детаљан опис система (укључујући по потреби и дијаграме) који треба редовно ажурирати. Овај опис треба да опише принципе, сврху, мјере обезбјеђења и подручја примјене система, основно упутство о начину употребе рачунара, као и начин како тај систем утиче на друге системе и поступке.

5. Софтвер је критична компонента компјутеризованог система. Корисник софтвера мора предузети потребне кораке у припреми софтвера у складу са системом осигурања квалитета.

6. Систем мора да располаже на одговарајућим позицијама уграђен систем провјере тачног уноса и обраде података.

7. Прије него што се систем који користи рачунар уведе у употребу мора се у потпуности тестирати, да би било потврђено да је у стању постићи жељене резултате. Уколико се врши замјена мануелног система компјутеризованим системом, као дио тестирања и валидације треба да се оба система одређено вријеме користе паралелно.

8. Унос и измјену података могу да врше искључиво за то овлашћене особе. Одговарајуће методе за спречавање неовлашћеног уноса података обухватају употребу хардвер кључева, приступних картица, идентификационих шифри и ограничавање приступа компјутерским терминалима. Мора се дефинисати процедура за издавање, поништавање и измјену овлашћења за унос и измјену података, укључујући и промјену личних лозинки. Посебна пажња треба се посветити системима који обезбјеђују евидентирање сваког покушаја приступа систему од стране неовлашћених лица.

9. Када се критични подаци уносе ручно (нпр. одмјерена тежина, број серије неког састојка током размјеравања и сл.) мора се обезбиједити додатна провјера тачности уноса података. Ову провјеру може да обави други оператер или се она врши уз помоћ валидиране електронске опреме.

10. Систем мора да евидентира идентитет оператора који уноси или потврђује тачност уноса критичних података. Овлашћење за измјену или допуну унијетих података треба ограничити само на одређене особе. Свака измјена уноса критичних података мора се одобрити и евидентирати уз образложење за измјену. Посебна пажња мора се посветити уградњи у систем компоненте за формирање прецизне евиденције свих уноса и измјена „трага за потребе надзора“.

11. Све измјене на систему или компјутерском програму могу да се врше искључиво у складу са дефинисаном процедуром која треба да садржи прописе за валидацију, провјере, одобравање и имплементацију измјена.

12. За потребе редовне провјере квалитета мора се обезбиједити могућност принтања читких копија електронски сачуваних података.

13. У складу са тачком 4.9 у основним захтјевима смјерница GMP, подаци треба да се физичким или електронским средствима заштите од намјерних или случајних оштећења. Мора да се провјери доступност, трајност и тачност сачуваних података. Ако се предлажу промјене компјутерске опреме или рачунарских програма, наведене провјере се врше учесталосту адекватном за медијум који се користи за архивирање података.

14. Заштита података стварањем резервних копија (Back-up data) у редовним временским интервалима је обавезна. Резервне копије података се чувају на одвојеном и безбједном мјесту, док је то неопходно.

15. Треба да постоје одговарајући алтернативни системи који ће преузети функције овог система који морају бити оперативни и у случају пада, односно квара система. Вријеме потребно за укључивање алтернативних структура мора да се усклади са потенцијалном хитношћу потребе да се користе. Нпр., информације неопходне за реализацију повлачења лијекова из промета морају бити доступне, као кратка порука, у најкраћем року.

16. Морају да се дефинишу и валидирају процедуре по којима се поступа у случају

отказивања или квара система. Сви кварови и извршене поправке морају да се евидентирају.

17. Мора да се установи процедура за евидентирање и анализу грешака, као и за предузимање корективних мјера.

18. Уколико сервисирање рачунара врше спољне уговорне компаније, мора се склопити званичан писани уговор којим се јасно дефинишу одговорности уговорних страна (Глава VII).

19. Кад се испорука или пуштање серије у промет обавља коришћењем компјутеризованог система, тај систем мора омогућити само квалификованој особи (QP) да пушта серије лијека у промет, као и да се јасно идентификује и евидентира лице које врши пуштање серија у промет.

ДОДАТАК 9

ПРОИЗВОДЊА ЛИЈЕКОВА НАМИЈЕЊЕНИХ ЗА КЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА

Начела

Производња лијекова намијењених за клиничка испитивања требају се обављати у складу са принципима и детаљним упутствима смјерница GMP за лијекове. Требају се узети у обзир и друге смјернице и упутство издато од Европске комисије, тамо гдје се оне могу примјенити, и одговарајуће су у односу на фазу развоја лијека. Процедуре треба да одговарају фази развоја лијека и да буду такве да се могу мијењати како се знање о процесу повећава.

У клиничким испитивањима може постојати додатни ризик за учеснике у испитивању у односу на пацијенте који употребљавају лијекове који имају дозволу за стављање у промет. Примјена смјерница GMP у производњи лијекова у фази испитивања има за циљ да обезбиједи да се учесници у испитивању не излажу ризику и да на резултате клиничких испитивања не утичу неодговарајућа безбједност, квалитет или ефикасност лијека, настали усљед непрописне производње. Намјера је, такође, да се обезбиједи коензистентност серија истог лијека које се употребљавају у истом или различитим клиничким испитивањима и да се промјене настале током развоја лијека адекватно документују и оправдају.

Повећана сложеност поступака производње лијекова у фази испитивања, у поређењу са регистрованим лијековима, усљед недостатка рутинских поступака, разноврсности у дизајну клиничких испитивања, дизајну материјала за паковање, честе потребе за рандомизацијом и прикривањем идентитета производа, повећаног ризика од унакрсне контаминације и мијешања производа. Такође, може бити недовољно знања о јачини и токсичности лијека, недостатак потпуне валидације процеса или се могу испитивати регистровани лијекови који су препаковани или модификовани на неки начин.

Оваквим изазовима може да одговори особље са основним познавањем и обуком о примени GMP у производњи лијекова намијењених клиничком испитивању. Неопходна је сарадња са спонзорима клиничких испитивања који преузимају крајњу одговорност за све аспекте клиничког испитивања укључујући и квалитет лијекова намијењених клиничком испитивању.

Повећана сложеност производних поступака захтијева изузетно дјелотворан систем квалитета.

Овај додатак садржи и упутства о наручивању, достављању и повраћају лијекова који се клинички испитују, која су међусобно повезана и у складу са смјерницама GMP у клиничком испитивању.

Напомена:

Учесницима у испитивању могу се доставити и производи који нису намијењени клиничком испитивању, плацебо или компаративни производи. Ови производи се користе као помоћни или лијекови за превентиву, у дијагностичке или терапеутске сврхе, односно требају обезбиједити пружање адекватне медицинске његе испитанику. Ови производи се не сматрају лијековима намијењеним за клиничко испитивање и може их доставити спонзор или истраживач. Спонзор треба обезбиједити да су они у складу са одобрењем за спровођење испитивања, да су одговарајућег квалитета, у сврхе испитивања узимајући у обзир извор материјала, без обзира да ли су или нису регистровани, или су препаковани. За овакве одлуке препоручује се укључивање квалификоване особе.

РЈЕЧНИК

Слијепо клиничко испитивање је поступак којим се обезбјеђује да једна или више страна укључених у клиничко испитивање нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко слијеп приступ значи да испитаник нема увид у припадност терапијским групама, а двоструко слијепи приступ значи да увид у припадност терапијским групама немају испитаник, односно испитаници, истраживач, односно истраживачи, монитор, односно монитори, а у неким случајевима и особа која врши обраду података у вези са клинички испитивањем. У односу на лијекове намијењене клиничком испитивању, слијепо клиничко испитивање представља намјерно прикривање идентитета тих лијекова у складу са упутствима спонзора. Откривање означава поступак којим открива идентитет „маскираних“ производа.

Клиничко испитивање је било које системско испитивање лијекова на људима, са циљем да се открију или потврде клинички, фармаколошки, односно други фармакодинамски ефекти лијекова који се испитују или да се идентификују нежељене реакције на те лијекове, односно да се испитају ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лијекова који се испитују како би се установила безбједност или ефикасност тих лијекова.

Компаративни лијек је лијек који се испитује или који је у саобраћају (нпр. активна контрола), или плацебо са којима се упоређује лијек који се клинички испитује.

Испитивани производ је фармацеутски облик активне супстанце или плацебо који се испитује или са којим се референтна супстанца пореди у клиничком испитивању. Испитивани производ може бити и регистрован лијек када се користи на другачији начин од онога који је одобрен у дозволи за стављање у промет, када се испитује за нову неодобрену индикацију или када се испитивање спроводи ради добијања више информација о одобреној употреби лијека.

Унутрашње паковање је контејнер или други материјал за паковање са којим је лијек или лијек намијењен клиничком испитивању у непосредном контакту.

Истраживач у клиничком испитивању је особа одговорна за спровођење клиничког испитивања.

Главни истраживач је особа одговорна за руковођење тимом истраживача, ако испитивање спроводи истраживачки тим.

Произвођач, односно увозник лијека намијењеног за клиничко испитивање је носилац дозволе за производњу, односно увоз из члана 13.1 Директиве 2001/20/EU.

Налог је захтјев за производњу, паковање, односно испоруку одређене количине јединичних паковања лијека који се испитује.

Спољно паковање је амбалажа у којој се налази унутрашње паковање лијека.

Производни досије лијека је референтна документација која садржи или упућује на документацију која садржи све информације потребне за састављање детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, методе испитивања квалитета, критеријуме за пуштање серија у промет и испоруку лијекова намијењених клиничком испитивању.

Рандомизација је поступак сврставања испитаника у терапијску или контролну групу коришћењем елемента случајности при редослиједу укључивања, са циљем избјегавања пристрасности истраживача.

Шифра рандомизације је списак на коме су назначене терапије додијелене сваком од лица која се подвргавају клиничком испитивању.

Испорука је отпремање тачне количине поручених лијекова намијењених за клиничка испитивања.

Спонзор је појединац, предузеће, организација или институција која сноси одговорност за почетак, спровођење, односно финансирање клиничког испитивања.

Управљање квалитетом је систем квалитета, осмишљен, уведен и одобрен од стране произвођача или увозника, који треба да буде описан писаним процедурама доступним спонзору, узимајући у обзир начела GMP и друге смјернице примјенљиве на лијекове у фази испитивања. Спецификације производа и упутства за производњу могу се мијењати током фазе развоја лијека, али треба обезбиједити пуну контролу и слједивост тих измјена.

Особље је особље укључено у производњу лијекова намијењених испитивању и треба бити адекватно обучено у складу са захтјевима који су специфични за ову врсту лијекова.

Квалификована особа је особа одговорно за пуштање серије лијека намијењеног за клиничка испитивања, одговорна је, прије свега, за обезбјеђење система који испуњава захтјеве дате у овом Додатку и стога треба да посједује широко знање из области фармацеутског развоја и процедуре клиничког испитивања.

Простори и опрема

Токсичност, јачина и сензибилизирајућа својства лијекова у фази испитивања нису у потпуности познати, што повећава потребу за смањењем на најмању могућу мјеру свих ризика од кросконтаминације. Опрема и просторије треба да буду пројектоване као и методе испитивања и дозвољене граничне вриједности након чишћења, тако да буду у складу са природом ових ризика. Када је то неопходно, кампањска производња може бити прихватљива. Приликом одабира средстава за чишћење мора се водити рачуна о растворљивости љековите супстанце и ексципијената.

Документација

Спецификације и упутства

Спецификације полазних материјала, примарног паковног материјала, међупроизвода, полупроизвода и готових производа, производне формуле, упутства за производњу и упутства за паковање треба да буду што је могуће разумљивије и у складу са фазом развоја производа. Њих треба током развоја производа периодично поново процјењивати и по потреби модернизирати. Свака нова верзија треба да обухвати најновије податке, коришћену технологију и законске и фармакопејске захтјеве, уз позивање на претходну верзију тако да се обезбиједи слједивост са претходном документацијом. Било каква измјена треба бити спроведена према писаној процедури и са знаком утицаја спроведених промјена на квалитет производа, нпр. на стабилност и биоеквиваленцију. Разлози за измјене морају бити записани, а утицај тих измјена на квалитет производа и клиничка испитивања која су у току, треба да се испита и документује.

Налог

Једино спонзор испитивања може да изда произвођачу лијека који се испитује, налог за производњу, односно паковање одређеног броја јединица лијека, односно њихову испоруку. Налог треба бити у писаном облику (и ако може да се пошаље електронским путем) и довољно прецизан како би се избјегла било каква двосмисленост. Треба да буде званично одобрен и мора се позивати на производни досије лијека и у одговарајућем случају на одређени протокол клиничког испитивања.

Производни досије лијека

Производни досије лијека (видети рјечник) треба непрестано ажурирати у складу са развојем производа, уз обезбјеђену сљедивост са претходном верзијом. Досије треба обухватити или треба да упућује на сљедећа

документа:

- спецификације и методе испитивања полазних материјала, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових производа;
- производне поступке;
- процесну контролу и методе;
- примјерак одобрене етикете;
- релевантне протоколе клиничког испитивања и шифре рандомизације;
- релевантне техничке уговоре (уговоре о пословно-техничкој сарадњи);
- податке о стабилности;
- услове чувања и транспорта.

Списак побројаних докумената није коначан и непромјенљив. Садржина списка може се мијењати у зависности од врсте производа и фазе развоја производа. Ове информације треба да представљају основу за процјену и пуштање одређене серије производа од стране квалификоване особе и стога би требало да му буду доступне. У случају када се различите фазе производње обављају на различитим мјестима производње под одговорношћу различитих квалификованих лица, прихватљиво је да се воде одвојени досијеи са информацијама од значаја за активности на појединачним мјестима производње.

Производна формула и упутство за производњу

За сваки производни поступак или испоруку треба да постоји јасно и одговарајуће писано упутство и записи. У случају када производни поступак није поновљив, тада није потребно израдити главну формулу и упутство за производњу. Записи су нарочито важни за припрему коначне верзије докумената који ће се користити у рутинској производњи након добијања дозволе за стављање лијека у промет. Информације из производног досијеа лијека треба користити за израду детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, контролу квалитета, услове чувања и транспорта.

Упутство за паковање

Лијекови намијењени за клиничка испитивања се обично пакују појединачно за сваког испитаника укљученог у клиничко испитивање. Број јединица лијека које треба запаковати треба да одредити прије почетка паковања, узимајући у обзир и број јединица лијекова потребних за испитивање квалитета, као и број контролних узорака лијека који ће се чувати. На крају сваке фазе производње треба да дође до усклађивања добијених и теоријских приноса.

Евиденције о производњи и паковању серије лијека

Евиденције о свакој операцији током производње и паковања серије лијека треба водити детаљно како би се редосљед поступака могао прецизно слиједити уназад. Евиденције треба да садрже све важне напомене које оправдавају коришћене поступке и сваку извршену промјену, треба да допринесе повећању нивоа знања о производу и омогући побољшање производних поступака. Евиденције о производњи и паковању треба да се чувају најмање током периода прецизираног у Директиви 91.356, која је допуњена одредбама за лијекове намијењене клиничком испитивању.

Производња

Материјал за паковање

Спецификације и испитивање квалитета треба да обухвати мјере заштите од ненамјерног откривања идентитета производа због различитог изгледа материјала за паковање код различитих серија.

Производни поступак

Током фазе развоја лијека треба да се одреде критични параметри, а процесна контрола треба првенствено да се спроводи у циљу контроле процеса. Привремени процесни параметри и параметри процесне контроле могу се одредити на основу претходних искустава, укључујући искуства из раних фаза развоја лијека. Кључно особље мора обратити посебну пажњу при изради неопходних упутстава о производним поступцима, као и њиховог сталног прилагођавања у складу са новим искуствима стеченим у току производње. Одређивање и контролу параметара треба базирати на знању које је доступно у том тренутку. У току фазе развоја лијека, производни поступци не морају бити валидирани у обиму који је неопходан за рутинску производњу али је неопходна валидација, односно квалификација просторија и опреме. Код стерилних производа валидација процеса стерилизације мора бити извршена по истим стандардима као за регистроване лијекове. Исто тако, када се то захтијева, уз поштовање научних принципа и техника које су дефинисане у смјерницама одговарајућим за ову област треба доказати инактивацију, односно уклањање вируса и других нечистоћа биолошког поријекла да би се осигурала безбједност биотехнолошки добијених производа. Валидација асептичних поступака представља посебан проблем када се производи мала серија. У таквим случајевима број асептично напуњених јединица може истовремено бити и максималан број произведених јединица производа. Ако је то изводиво у пракси, током симулације процеса, треба напунити већи број јединица храњивом подлогом како би се обезбиједила већа поузданост добијених резултата. Пуњење и затварање контејнера се често обавља ручно или полуаутоматски, што у великој мери представља опасност по стерилност, тако да је неопходно да се посвети већа пажња обуци оператера и валидирању асептичних поступака појединачних оператера.

Принципи примјенљиви на компаративни лијек

Ако је промијењен лијек који је регистрован, морају бити доступни подаци који потврђују да ове промјене не мијењају значајно првобитне карактеристике квалитета производа (нпр. стабилност, компаративну растворљивост, биорасположивост). Рок употребе компаративног лијека назначен на његовом оригиналном паковању је одговарајући само за лијек у том паковању и не мора бити примјенљив за лијек када је он препакован у друго унутрашње паковање које не пружа једнаку заштиту, или није компатибилно са производом. Рок употребе компаративног лијека, узимајући у обзир

природу производа, карактеристике унутарашњег паковања и услове чувања производа, треба да одреди спонзор или то треба да буде одређено у његово име. Рок употребе треба да буде потврђен, не може бити дужи од рока назначеног на оригиналном паковању и мора бити компатибилан са трајањем клиничког испитивања.

Слијено клиничко испитивање

Потребно је успоставити систем који омогућава откривање идентитета „маскираних“ производа када је то потребно, укључујући и број серије производа прије слијепог испитивања. Такође, у хитном случају, треба омогућити брзу идентификацију производа.

Шифра рандомизације

Процедуре требају описивати настанак, заштиту, дистрибуцију, руковање и чување сваке шифре рандомизације која се користи при паковању лијека који се испитује, као и механизме за откривање шифара. Треба чувати одговарајуће евиденције.

Поступак паковања

Током паковања лијекова који се испитују некада је неопходно да се истовремено рукује различитим производима на истој линији за паковање. Ризик од замјене производа мора бити сведен на минимум коришћењем одговарајућих процедура, односно специјалне опреме уз одговарајућу обуку особља. Поступак паковања и обиљежавања лијекова који се испитују, а нарочито у случају када се користе „маскирани“ производи сличног изгледа, су много сложенији и подложнији грешкама (које је теже открити) него код регистрованих лијекова. Неопходно је да се појачају мјере опреза у циљу спречавања погрешног обиљежавања и то обрачуном броја етикета, провјером рашчишћености линије за паковање и процесном контролом коју обавља адекватно обучено особље. Паковање мора обезбиједити да лијек који се испитује остане у непромијењеном стању током транспорта и складиштења. Сваки покушај отварања или оштећења спољашњег паковања мора бити уочен и евидентиран.

Означавање

Напомена: у Табели 1. су сумирани чланови од 26 до 30.

26. Обиљежавање треба бити у складу са захтјевима Директиве 91/356 која је допуњена одредбама за лијекове намијењене клиничком испитивању. Етикете треба да садрже сљедеће податке, осим ако се њихово изостављање може оправдати нпр. коришћењем централизованог електронског система рандомизације:

- a) Име, адресу и број телефона спонзора, назив уговорне истраживачке организације за клиничка испитивања или истраживача (контакт за информације о лијеку, клиничком испитивању и брзом откривању шифре рандомизације);
- b) Фармацеутски облик лијека, начин примјене, појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лијека и дозу, односно јачину;
- c) Број, односно шифру серије која идентификује производ и поступак паковања;
- d) Референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификацију испитивања, мјеста клиничког испитивања лијека, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом мјесту;
- e) Идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посјете;
- f) Име истраживача (ако није претходно наведено);

g) Упутство за употребу (упутство је намијењено испитанику или лицу које испитанику даје лијек);

h) Ознаку „само за употребу у клиничком испитивању“ или сличну фразу;

i) Услове чувања лијека;

j) Рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или датум ретестирања у одговарајућем случају) недвосмислено означен у форми мјесец и година;

к) „Чувати ван дохвата дјете“, осим за лијекове који се испитују у болничким условима.

27. Адреса и број телефона главне контакт особе за информације о производу, клиничком испитивању или за сврхе хитног откривања шифре рандомизације не морају бити назначени на етикети када су испитанику дати ови подаци у писаној форми и када му је наложено да ове информације увијек има код себе.

28. Подаци треба да буду написани на службеном језику земље у којој се испитивање спроводи. Подаци наведени у ставу 26. треба да се налазе на унутрашњем и спољашњем паковању (осим унутарашњег паковања из случајева описаних у ставовима 29. и 30.).

Прописани садржаји етикете на унутрашњем и спољашњем паковању резимирана су у Табели 1. Информације могу бити написане и на другим језицима.

29. Када се испитанику, или лицу које даје лијек, лијек доставља у унутрашњем паковању заједно са спољним паковањем на којем се налазе информације из тачке 26, на унутрашњем паковању (или средству за дозирање које је саставни дио унутрашњег паковања) морају бити доступни сљедећи подаци:

а) име спонзора, уговорне истраживачке организације за спровођење испитивања или истраживача;

б) фармацеутски облик лијека, начин примјене (може да се изостави за чврсте фармацеутске облике), појединачну дозу и у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лијека и дозу, односно јачину;

с) број, односно шифру серије лијека ради идентификовања производа и поступка паковања;

д) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, мјеста гдје се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом мјесту;

е) идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посјете.

30. Ако је унутрашње паковање у облику блистер или малих појединачних јединица паковања као што су ампуле, на којима се подаци из става 26. не могу приказати, тада на спољњем паковању треба обезбиједити етикету са наведеним подацима. Унутрашње паковање мора да садржи бар сљедеће информације:

а) име спонзора уговорне истраживачке организације ангазоване за спровођење испитивања или истраживача;

б) начин примјене (може се изоставити за чврсте фармацеутске облике) и дозу, односно јачину;

с) број, односно шифру серије лијека ради идентификовања производа и поступка паковања;

д) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, мјеста гдје се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом мјесту;

е) идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посјете.

31. У циљу појашњења поменутих информација могу се користити симболи и пиктограми. Додатне информације, упозорења, односно упутство за руковање такође се могу приказати.

32. За клиничка испитивања са карактеристикама одређеним у члану 14. Директиве

2001/20/ЕС треба додати сљедеће податке на оригинални контејнер, али се тиме оригинална етикета не смије учинити нејасном:

I. Име спонзора, организације ангазоване за спровођење испитивања или истраживача;
II. Референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање мјеста испитивања, истраживача и испитаника.

33. Ако је потребно да се промијени рок употребе лијека за клиничка испитивања треба се обиљежити додатном етикетом која садржи нови рок употребе и поновљени број серије. Ова додатна етикета може бити стављена преко старог рока употребе, али због контроле квалитета не смије да покрива оригинални број серије. Овај поступак додатног обиљежавања може се изводити на одобреном мјесту производње. Међутим, када је то оправдано, овај поступак може да се изведе на мјесту испитивања лијека под надзором фармацеута из тима који спроводи клиничка испитивања или другог медицинског стручњака у складу са националним прописима. У случајевима када ово није могуће, поступак додатног обиљежавања може извршити монитор клиничког испитивања који је за то обучен. Поступак треба извршити у складу са принципима GMP, специфичним и стандардним оперативним поступцима, као и у складу са уговором ако је то потребно. Поступак треба да провјери друга особа. Ово додатно означавање треба бити документовано, како у документацији о извођењу клиничког испитивања, тако и у документацији о производњи серије лијека.

Контрола квалитета

С обзиром да производни процеси нису стандардизовани и потпуно валидирани, Контрола квалитета готовог производа значајно доприноси обезбјеђивању усаглашености сваке серије са спецификацијом. Контрола квалитета треба да се обавља у складу са производним досијеом лијека и у складу са информацијама објављеним у члану 9. (2) Директиве 2001/20/ЕС. Потребно је извршити и евидентирати потврђивање дјелотворности „маскирања“ производа. Узорци сваке серије лијека који се испитује, укључујући и „маскиране“ производе требају се задржати и чувати у току периода који је одређен Директивом 91/356 која је измијењена и допуњена одредбама за лијекове намијењене клиничком испитивању. Треба се размотрити могућност чувања узорака из сваког процеса паковања током цијелог периода испитивања све док се не састави завршни клинички извјештај, како би се омогућило потврђивање идентитета производа у случају недоследности резултата испитивања, као дио истраге у вези с тим.

Одобравање серије лијека

Одобравање серије лијека који се клинички испитује не смије бити извршено прије него што квалификована особа потврди да су испуњени услови из члана 13.3 Директиве 2001/20/ЕС (види став 39). Квалификована особа мора узети у обзир елементе наведене у ставу 40. Дужности квалификоване особе у вези са лијековима у фази испитивања су условљене различитим околностима које могу да настану, а поменуте су у даљем тексту. У Табели 2. резимирани су елементи који се могу сматрати најчешћим околностима:

а) ако је лијек произведен у оквиру ЕУ а нема дозволу за стављање у промет, дужности квалификоване особе су утврђене чланом 13.3 (а) Директиве 2001/20/ЕС;

б) Ако је лијек у слободном промету у оквиру ЕУ у складу са чланом 80. (б) Директиве 2001/83/ЕС и у складу са дозволом за стављање у промет у ЕУ без обзира на мјесто производње, дужности су горе наведене, међутим обим сертификације може бити ограничен само да би се осигурало да су производи у складу са захтјевом за одобрење за спровођење испитивања и свим каснијим поступцима „маскирања“, паковања и обиљежавања

специфичних за одређена испитивања. Обим производног досијеа лијека биће ограничен на сличан начин.

Ако је лијек увезен из треће земље, дужности квалификоване особе су утврђене чланом 13.3 (б) Директиве 2001/20/ЕС. Када је лијек намијењен клиничком испитивању увезен из треће земље а предмет је споразума између ЕУ и те земље, нпр. споразум о узајамном признавању, примјењују се једнаки стандарди GMP под условом да је такав споразум одговарајући за лијек који је у питању. У недостатку споразума о узајамном признавању, квалификована особа треба утврдити да се примјењују еквивалентни стандарди GMP уз познавање система квалитета произвођача лијека. Ово познавање се обично стиче кроз учествовање у провјери система квалитета произвођача. У сваком случају квалификована особа може да изда потврду на основу документације коју је доставио произвођач из треће земље.

За увезене компаративне лијекове гдје се не може добити адекватно увјерење ради потврде да је свака серија произведена у складу са еквивалентним стандардима GMP, дужност квалификоване особе је дефинисана у члану 13.3 (с) Директиве 2001/20/ЕС.

Процјена сваке серије лијека ради потврђивања прије пуштања може да обухвата:

- 1) Документацију о производњи серије укључујући извјештаје о контроли, записе о процесној контроли и изјаву о пуштању серије која потврђује усклађеност са производним досијеом лијека, налог, протокол и шифру рандомизације. Ова документација треба да обухвати сва одступања или планиране измјене, као и све касније додатне провјере или испитивања која су у складу са системом квалитета, евидентирана и овјерена од стране овлашћених лица;
- 2) услове производње;
- 3) валидациони статус постројења, процеса и метода;
- 4) контролу квалитета готовог производа;
- 5) резултате сваке анализе или испитивања обављеног након увоза када је то примјениво;
- 6) извјештаје о стабилности;
- 7) поријекло и потврду услова складиштења и транспорта;
- 8) извјештаје о контроли система квалитета произвођача;
- 9) документа којима се потврђује да произвођач има дозволу за производњу лијекова за клиничка испитивање или компаративних лијекова намијењених извозу издата од стране надлежних органа земље извоза;
- 10) У одговарајућем случају, законом прописане услове за издавање дозволе за стављање лијека у промет, примјенљиве GMP стандарде и све званичне потврде о усклађености са GMP;
- 11) Све друге факторе које квалификована особа треба знати, а од значаја су за квалитет серије лијека.

Важност поменутих елемената зависи од земље поријекла производа, произвођача и статуса лијека (има или нема дозволу за стављање у промет у ЕУ или трећој земљи) као и од фазе развоја производа.

Спонзор треба да обезбиједи да су елементи које је квалификована особа узела у обзир приликом пуштања серије лијека усклађени са информацијама сходно члану 9. (2) Директиве 2001/20/ЕС.

Када се лијекови намијењени клиничком испитивању производе и пакују на различитим мјестима, под надзором различитих квалификованих лица, треба да се поштују препоруке наведене у Додатку 12 смјерница GMP, ако су примјениве.

Када се паковање или обиљежавање, ако је то дозвољено националним прописима, изводи на месту клиничког испитивања под надзором фармацеута из тима за клиничка испитивања

или другог медицинског стручњака коме је то дозвољено према овим прописима, није неопходно да квалификована особа потврди поменуте поступке. Спонзор је одговоран за обезбјеђивање адекватног документовања спроведеног поступка и извођења у складу са начелима смјерница GMP и у вези с тим треба потражити савјет квалификоване особе.

Испорука

Испорука лијекова намијењених клиничком испитивању треба да се изврши у складу са налогом који даје спонзор, или онај кога је спонзор овластио да то уради у његово име. Лијекови намијењени клиничком испитивању треба да буду под контролом спонзора све до завршетка двостепене процедуре пуштања: пуштање серије од стране квалификоване особе и пуштање након испуњења услова из члана 9. (почетак клиничког испитивања) Директиве 2001/20/EU. Спонзор треба обезбиједити да су они у складу са појединостима које разматра квалификована особа. Обе фазе пуштања требају се евидентирати и требају се сачувати у одговарајућем досијеу о клиничком испитивању који води спонзор или се води на његово име.

Начин декодирања треба да буде доступан овлашћеним особама прије него се лијекови намијењени испитивању доставе истраживачу.

Треба да се води детаљна листа испорука које је извршио произвођач или увозник са наведеним адресама свих примаоца испорука.

Пренос лијекова који се испитују са једног на друго мјесто испитивања треба да се обавља само у изузетним случајевима. Такви преноси морају бити предвиђени стандардним оперативним процедурама. Начин руковања лијеком када је он ван контроле произвођача, нпр. кроз извјештаје о надзору испитивања и евиденције услова складиштења на мјесту испитивања, треба размотрити у оквиру процјене подобности преноса лијека и том приликом треба тражити савјет квалификоване особе. Када је потребно извршити додатно обиљежавање, производ треба да врати произвођачу тог лијека, или неком другом овлашћеном произвођачу као и квалификованој особи на поновно одобравање. Неопходно је да се чувају евиденције тих поступака и обезбиједи потпуна сљедивост.

Рекламације

Закључке о спроведеним испитивањима у вези рекламација на квалитет лијека треба да размотри произвођач или увозник са спонзором (ако нису иста лица). Квалификована особа и особа одговорна за спровођење клиничког испитивања треба да размотре ове закључке како би се процијенио потенцијални утицај на даљи ток испитивања развоја лијека и утицај на испитанике.

Повлачење и повраћај

Повлачење

Процедуре повлачења лијека који се клинички испитује, као и документовање ових повлачења треба да утврди спонзор у сарадњи са произвођачем или увозником (ако нису у питању исте особе). Истраживач и монитор морају знати своје одговорности у оквиру процедуре повлачења. Спонзор треба да обезбиједи да снабдјевач компаративног лијека или другог лијека који ће се користити у клиничком испитивању, посједује систем путем кога може да обавијести спонзора о потреби повлачења било ког од лијекова које је доставио.

Поврат

Лијекови који се испитују могу се вратити под условима које је спонзор прецизирао у одобреним стандардним оперативним процедурама. Враћене лијекове намијењене клиничком испитивању треба јасно обиљежити као такве и чувати у одговарајућем,

намјенском простору под контролом. Требају се водити и чувати евиденције о враћеним лијековима.

Уништавање

Спонзор је одговоран за уништавање неупотребљених лијекова за клиничка испитивања. Испитиване производе не треба уништавати без писаног одобрења спонзора. Спонзор треба да евидентира и обрачуна количине испоручених, искоришћених и враћених лијекова или то треба да се уради у његово име за свако мјесто испитивања и сваку фазу испитивања. Уништавање неискоришћених лијекова за клиничко испитивање треба обавити за свако мјесто клиничког испитивања, након обрачуна количина употријебљеног лијека који мора бити образложен и одобрен и комплетирања завршног извештаја клиничког испитивања. Уништавање треба да се евидентира тако да сви поступци уништавања буду оправдани. Ове евиденције треба чувати спонзор. Спонзор треба доставити потврду са датумом извршеног уништавања лијекова за клиничка испитивања или потврду о пријему лијекова на уништавање. Ови документи треба омогућити сљедивост серије лијека који се испитује, односно бројеве испитаника као и стварне количине лијека које су уништене.

ТАБЕЛА 1.

Обиљежавање унутрашњег и спољњег паковања лијека за клиничка испитивања
(од 26. до 30.)

<p>a) Име, адреса и број телефона спонзора, уговорне истраживачке организације или истраживача (главни контакт за информације о производу, клиничко испитивање и хитно откривање);</p> <p>b) Фармацеутски облик лијека, начин примјене појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лијека и дозу, односно јачину;</p> <p>c) Број, односно шифра серије лијека ради идентификације производа и поступка паковања;</p> <p>d) Референтна шифра протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, мјеста гдје се спроводи испитивање истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом мјесту;</p> <p>e) Идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посјете;</p> <p>f) Име истраживача (ако није наведено под (a) или (d));</p> <p>g) Упутство за употребу (упутство је намијењено испитанику или лицу које испитанику даје лијек);</p> <p>h) „Само за употребу у клиничком испитивању“ или слична фраза;</p> <p>i) Услове чувања лијека;</p> <p>j) Рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или датум ретестирања у одговарајућем случају) недвосмислено означен у форми мјесец и година;</p> <p>k) „Чувати ван дохвата дјецe“, осим за лијекове који се испитују у болничким условима.</p>	<p>ОПШТИ СЛУЧАЈ за вањско и унутрашње паковање (став 26)</p> <p>подаци a¹ до к</p> <p>УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ када унутрашње и вањско паковање остају заједно</p> <p>(став 29)⁵</p> <p>a², b³, c, d, e</p> <p>УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ блистери или мала паковања (став 30)</p> <p>a², b^{3,4}, c, d, e</p>
---	--

¹ адреса и број телефона главног контакта за информације о производу, клиничком испитивању и за хитно откривање не морају да се прикажу на етикети када је испитанику дата картица која пружа ове податке, а он има упутство да ове податке чува код себе сво вријеме (став 27).

² адреса и број телефона главног контакта за информације о производу, клиничком испитивању и за хитно откривање не морају да се прикажу на етикети.

³ начин употребе може се изоставити за чврсте фармацеутске форме за оралну употребу.

⁴ фармацеутски облик и појединачна доза могу се изоставити.

⁵ у случају да спољно паковање садржи податке наведене у ставу 26.

ТАБЕЛА 2
ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ПРОИЗВОДА

ЕЛЕМЕНТИ КОЈИ СЕ УЗИМАЈУ У ОБЗИР ⁽³⁾	ПРОИЗВОД ДОСТУПАН НА ТРЖИШТУ ЕУ		ПРОИЗВОД УВЕЗЕН ИЗ ТРЕЋЕ ДРЖАВЕ		
	Производ је произведен у ЕУ, а нема дозволу за стављање у промет	Производ има дозволу за стављање у промет и доступан је на тржишту ЕУ	Производ без дозволе за стављање у промет у оквиру ЕУ	Производ има дозволу за стављање у промет у оквиру ЕУ	Компаративни лијек, за који документација која потврђује да је свака серија произведена у складу са условима који су бар једнаки условима утврђеним у Директиви 91/356/ЕЕА не може да се добије
ПРИЈЕ ПОСТУПКА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА					
а) Услови транспорта и складиштења	да				
б) Сви релевантни фактори (1) који показују да је свака серија произведена и пуштена у складу са: Директивом 91/356/ЕЕА, или стандардима GMP који су бар једнаки стандардима утврђеним у Директиви 91/356/ЕЕА.	да		(2) да		
с) Документација која показује да је свака серија пуштена у оквиру ЕУ у складу са стандардима ЕУ GMP (види Директиву 2001/83/ЕС, члан 51), или документација која показује да је производ доступан на тржишту ЕУ и да је обезбјеђен у складу са чланом 80 (б) Директиве		да			

2001/83/EC					
d) Документација која показује да су испуњени прописани законски услови за добијање дозволе за стављање у промет у земљи произвођача и документација која показује да је производ доступан на тржишту у тој земљи					да
e) Резултати свих анализа, тестова и провјера извршених да би се процијенио квалитет увезених серија су у складу са: дозволом за стављање у промет (види Директиву 2001/83/EC, члан 51б), или производним досијеом лијека, налогом, поступком подношења регулаторним тијелима на темељу члан 9.2. Када ове анализе и тестови нису извршени у ЕС, онда ово треба оправдати, а квалифицирана особа мора потврдити да су оне изведене у складу са стандардима GMP који су бар једнаки стандардима утврђеним у Директиви 91/356/EEA.			- да да	да - да	- да да
НАКОН ПОСТУПКА КЛИНИЧКИХ ИСПИТИВАЊА					
f) Поред процјене прије поступка клиничког испитивања, сви даљни битни фактори (1) који показују да је свака серија произведена у сврху слијепог клиничког испитивања, паковања специфичног за клиничка испитивања, обиљежавања и тестирања су у складу са: Директивом 91/356/EEA, или стандардима GMP који су бар једнаки стандардима утврђеним у Директиви 91/356/EEA.	да -		(2) да		

- (1) Ови фактори су резимирани у ставу 40.
- (2) Када се Споразумом о узајамном признавању или сличним уговором којим су обухваћени ови производи признаје да се примјењују једнаки стандарди GMP.
- (3) У свим случајевима, када информација, сходно члану 9. став (2) Директиве 2001/20/ЕС треба бити у складу са факторима које разматра квалификована особа која сертифицира серију прије пуштања.

ДОДАТАК 10

ПРОИЗВОДЊА ЛИЈЕКОВА ДОБИЈЕНИХ ИЗ КРВИ ИЛИ ИЗ КРВНЕ ПЛАЗМЕ

Начела

У складу са Директивом 75/318/ЕЕС2 за биолошке лијекове добијене из људске крви или плазме, полазни материјали, односно супстанце садрже изворне материјале као што су ћелије или течности укључујући и крв или плазму. Лијекови добијени из људске крви или плазме имају одређене посебне особине које произилазе из биолошке природе изворног материјала. Нпр. изворни материјали могу да контаминирају агенси који преносе болести, посебно вируси. Безбједност тих производа према томе зависи од контроле изворних материјала и њиховог поријекла, као и од производних поступака укључујући и отклањање и инактивацију вируса.

Основни захтјеви смјерница GMP односе се на лијекове добијене из људске крви или плазме, осим ако није другачије наведено. Могу се примијенити и још неки од додатака смјерница као нпр. додаток о производњи стерилних лијекова, употреба јонизујућег зрачења у производњи лијекова, производња биолошких лијекова и компјутеризовани системи.

С обзиром да на квалитет готових лијекова утичу сви производни поступци укључујући и прикупљање крви или плазме, све поступке треба спровести у складу са одговарајућим системом осигурања квалитета и важећим GMP.

У складу са Директивом 89/381/ЕЕС1 неопходно је предузети потребне мјере за превенцију преношења заразних болести и примјенити захтјеве и стандарде монографија Европске фармакопеје у дијелу који се односи на фракционирање плазме и на лијекове добијене из људске крви и плазме. Ове мјере односе се и на примјену сљедећих докумената: Препоруке Савјета ЕУ од 29. јуна 1998. године „О погодности даваоца крви и крвне плазме и о прегледу крви даваоца у ЕУ (98/463/ЕС)3, „Смјернице за припрему, употребу и обезбјеђење квалитета компоненти крви,, (Pres Вијећа Европе) и на Извештај Експертског комитета WHO (Свјетске здравствене организације) о биолошкој стандардизацији (УНО Technical Report Series 840, 1994) и Смјерницама усвојеним од стране CPMP, посебно смјерницама „Лијекови добијени из плазме“ (CPMP/BWP/269/95). Одредбе овог додатка односе се на лијекове добијене из људске крви и плазме. Оне не обухватају компоненте крви које се користе у трансфузијској медицини, с обзиром да ове за сада нису обухваћене Директивама Европске уније о лијековима. Али ипак, многе од ових одредаба могле би се примијенити на ове компоненте, а надлежни органи могу захтијевати усаглашеност са њима.

РЈЕЧНИК

Крв је пуна крв прикупљена од једног даваоца, обрађена или за трансфузију или за даљу прераду.

Компоненте крви су терапијске компоненте крви (еритроцити, леукоцити, плазма, тромбоцити) које могу да се припреме центрифугирањем, филтрацијом и замрзавањем,

употребом конвенционалне технике банке крви.

Лијек добијен из крви или плазме има исто значење као и оно добијено из директиве 89/381/ЕЕС.

Управљање квалитетом

1. Осигурање квалитета треба да покрива све фазе које воде ка готовом производу, од прикупљања (укључујући селекцију даваоца, кесе за крв, односно контејнере за крв, антикоагулантне растворе и комплете, односно сетове, односно китови за испитивање крви) до складиштења, транспорта, производње, контроле квалитета и испоруке готовог производа а све у складу са текстом и документима датим у уводу овог додатка;
2. Крв или плазму који се користе као изворни материјал за производњу лијекова треба да прикупљају установе и треба да их испитују лабораторије које су инспектоване и одобрене од стране надлежних органа;
3. Установа која прикупља крв од донатора треба да документује процедуре на основу којих се утврђује погодност даваоца да дају крв или плазму, који ће се користити као изворни материјал за производњу лијекова и резултате испитивања њихових донација. Ова документација мора бити доступна произвођачу лијека;
4. Праћење квалитета лијекова добијених из људске крви или плазме треба да се спроводи на начин који омогућава откривање било каквог одступања квалитета од спецификација;
5. Неискориштене лијекове добијене из људске крви или плазме који су враћени не треба поново пуштати у промет (видјети 5.65 основних захтјева).

Простори и опрема

6. Просторије које се користе за прикупљање крви или плазме треба да су одговарајуће величине, конструкције и локације како би омогућиле правилно спровођење одговарајућих поступака, чишћење и одржавање. Сакупљање, процесирање и испитивање крви и плазме не треба да се спроводи у истој зони. Треба да постоји погодан простор за интервјуисања давалаца, гдје је обезбјеђена приватност.
7. Опрема за производњу, сакупљање и испитивање крви треба да је дизајнирана, квалификована и одржавана на начин да служи својој намјени и не треба да представља било какву опасност. Редовно одржавање и калибрација опреме се мора документовати у складу са успостављеним процедурама.
8. У производњи лијекова добијених из плазме, предузимају се поступци уклањања и инактивација вируса и треба да се предузму кораци да би се спријечила унакрсна контаминација третираних са нетретираним производима. За третиране производе треба да се користе намјенске и одвојене просторије и опрема.

Прикупљање крви и крвне плазме

9. Између произвођача лијека добијеног из људске крви или плазме и установе која је овлашћена за прикупљање крви или плазме или организације одговорне за прикупљање, потребно је сачинити стандардни уговор. Смјерница о садржају овог стандардног уговора је дата у „Допринос делу II досијеа за добијање дозволе за промет - контрола полазних материјала за производњу деривата крви III/5272/94“.
10. Сваки давалац мора да буде позитивно идентификован при пријему и потом прије венепункције; видјети и Препоруку Савјета од 29. јуна 1998. године о погодности даваоца крви и плазме и о прегледу добровољно дате крви у ЕУ (98/463/ЕЦ) 4.
11. За дезинфекцију коже даваоца треба дефинисати методу, која мора да се покаже дјелотворном. Надаље се мора примјењивати та метода.
12. Етикете са бројем донације морају да се независно провјеравају како би се

потврдила идентичности етикета на кесама крви, тубама узорака и евиденцијама о донацији.

13. Кесе за крв, односно контејнере и систем за аферезе, прије употребе за сакупљање крви или плазме, потребно је испитати на оштећење или контаминацију. Број серије кеса за крв и система за аферезе треба да се евидентира, како би се обезбиједила слједивост.

Сљедивост и мјере које се предузимају након прикупљања

14. Уз пуно поштовање тајности, мора се поставити систем који осигурава слједивост пута сваке донације и унапријед од даваоца и уназад од добијеног готовог производа, укључујући и наручиоца (болница или здравствени радник). Обавеза наручиоца је да идентификује примаоца.

15. Мјере које се предузимају након прикупљања:

Да се успостави стандардна оперативна процедура са описом система узајамног информисања између установе за прикупљање крви, односно плазме и произвођача лијека, како би могли једни друге информисати у случају ако:

- се утврди да давалац није задовољио одговарајуће здравствене критеријуме за даваоце;
- да је у претходној донацији давалац био позитиван на било који вирусни маркер, што се утврдило накнадно;
- да се утврди да испитивање на вирусне маркере није спроведено у складу са утврђеним процедурама;
- да се код даваоца развила инфекција проузрокована агенсом који се потенцијално може пренијети производима добијеним из плазме (HBV, HCV, HAV и другим поп-А, поп-В, поп-С хепатитис вирусима, HIV 1 и 2 и другим агенсима у духу савремених сазнања);
- да је давалац оболио од болести Creutzfeldt-Jakobs (CJD или vCJD);
- да је прималац крви или крвне компоненте добио пост трансфузиону, односно инфузиону инфекцију, која слједивошћу указује уназад до донора.

Процедура која треба да се спроведе у случају настанка било којег од наведених догађаја документује се у стандардним оперативним поступцима. Трагање уназад састоји се од праћења уназад донација од најмање 6 мјесеци прије посљедње негативне донације. У случају појаве било којег од горе наведених догађаја, мора да се понови процјена документације серије. Потребно је да се пажљиво размотри потреба за повлачењем дате серије, узимајући у обзир критеријуме као што су присуство и учешће трансмисионог агенса, величину пула, вријеме протекло између донације и сероконверзије, природе производа и метода његове производње. Када постоје индикације да је донација придодата плазма пулу, инфицирана са HIV или хепатитис А, В или С вирусом, случај се мора пријавити надлежним органима за издавање дозволе за стављање лијека у промет са мишљењем произвођача у вези са наставком производње из захваћеног пула или у вези с могућношћу повлачења те серије из промета. Детаљније смјернице дате су у задњој верзији документа СРМР/ВWР/269/95.

Производња и контрола квалитета

16. Прије било које донације крви или плазме или употребе лијека добијеног из њих, потребно је да се испитају коришћењем валидиране методе испитивања одговарајуће осјетљивости и специфичности за слједеће маркере специфичних трансфузијских инфективних болести:

- HBsAg;

- антитијела на HIV 1 и HIV 2;
- антитијела на HCV.

Ако се у било ком од ових тестова појави поновљени позитивни резултат, донација није прихватљива (додатни тестови могу да се појаве у саставу националних прописа).

17. Спецификацијом утврђене температуре складиштења крви, плазме и међупроизводи при складиштењу и транспорту из установа за прикупљање до произвођача или између различитих производних локација, треба да се провјерава и валидира. Исто се односи и на испоруку ових производа.

18. Први хомогени плазма пул (нпр. након издвајања криопреципитата) треба да се испита валидираним методама испитивања, одговарајуће осетљивости и специфичности и треба да покаже негативне резултате, односно бити нереактивна на маркере трансфузијских инфективних болести:

- HBSAg;
- антитијела на HIV 1 и HIV 2;
- антитијела на HBV.

Потврђено позитивни пулови морају се одбацити.

19. Могу да се пуне у промет само серије добијене из плазма пулова испитаних технологијом амплификације нуклеинске киселине (НАТ) и употребом валидираних метода испитивања, одговарајуће осетљивости и специфичности, а које нису биле реактивне на HCV RNA.

20. Захтјеви који се односе на испитивање на присуство вируса или других инфективних агенаса треба да се посматрају у свјетлу сазнања о новонасталим инфективним агенсима и доступности одговарајућих метода испитивања.

21. Обилежавање на појединачним јединицама плазме, ускладиштеним за пулирање и фракционисање, мора бити у складу са одредбама монографије Европске фармакопеје „Хумана плазма и фракционисање“ и мора да има идентификациони број донације, име и адресу установе за прикупљање или референце службе за трансфузију крви одговорне за припремање, број серије контејнера, температуру складиштења, укупну запремину или количину плазме, врсту употријебљеног антикоагулантног средства и датум узимања, односно сепарације.

22. Да би се на минимум свела микробиолошка контаминација плазме за фракционисање или уношење страног материјала, отапање и пулирање треба спроводити у чистој зони најмање нивоа D, уз ношење одговарајуће одјеће и маске за лице и рукавица. Методе које се користе за отварање кеса, пулирање и отапање треба да се редовно прате, нпр. испитивањем биолошког оптерећења. Захтјеви у вези са чистим просторијама, за све друге поступке, треба да буду у складу са захтјевима из Додатка 1.

23. Потребно је успоставити методе за јасно разликовање производа или међупроизвода који су били подвргнути процесу уклањања или инактивација вируса од оних који нису.

24. Валидацију метода које се користе за отклањање или инактивацију вируса не треба спроводити у производним просторијама како се рутинска производња не би довела у ризик од контаминације вирусима који се користе за валидацију.

Чување узорака

25. Када је могуће, узорке појединачних донација треба складиштити како би се омогућила и олакшала било која претрага уназад. Ово би требало да буде одговорност установе за прикупљање. Узорке из сваког пула плазме треба складиштити под одговарајућим условима најмање годину дана након истека рока употребе готовог производа са најдужим роком трајања.

Одлагање одбачене крви, плазме или међупроизводи

26. Потребно је успоставити стандардну оперативну процедуру за сигурно и ефикасно одлагање крви, плазме или међупроизвода.

Напомена:

¹ Директива Савјета 89/381/ЕЕС од 14. јуна 1989. године која проширује садржај Директива 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС одредбама прописа који произилазе из закона, правилника или других административних аката у вези са заштићеним лијековима и која утврђује посебне одредбе за лијекове који се добијају из људске крви или људске плазме (ОЈ Но L 181 of 28.6.1989)

² Директива Савјета 75/318/ЕЕС, од 20. маја 1975. године, о приближавању закона држава чланица који се односе на аналитичке, фармакотоксиколошке и клиничке стандарде и протоколе при испитивању лијекова (ОЈ Но L 147 of 9/6/1975, п. 1) у складу са посљедњим измјенама и допунама у Директиви Савјета 93/39 / ЕЕС (ОЈ No L 214 of 24/8/1993, п. 22).

³ О.Ј. L 20321.7.1998 п. 14 rev.2), Студије валидације вируса: дизајн студије, допринос и извјештај студије о валидацији инактивације и отклањања вируса „публиковани у Волумен 3А серије“ Прописи којима се уређују лијекови у Европској унији ") као и Допринос Дијелу II регистрацијске документације, која се захтијева ради издавања дозволе за стављање лијека у промет – „контрола полазних материјала за производњу крвних деривата“ (III/5272/94).

⁴ О.Ј. L 20321.7.1998 п. 14

Ова документа се редовно ажурирају и референцу треба везати.

ДОДАТАК 11

КВАЛИФИКАЦИЈА И ВАЛИДАЦИЈА

Начела

1. Овај додаток описује принципе квалификације и валидације који се примјењују у производњи лијекова. Захтјевима GMP је прописано да произвођачи идентификују валидације које је потребно спровести како би се доказало да су критичне тачке у производним процесима под контролом. Све значајне промјене значајне измјене простора, опреме и производног процеса које утичу на квалитет производа потребно је валидирати. Неопходно је извршити процјену ризика, како би се одредио обим и размјере неопходне валидације.

Планирање валидације

2. Потребно је да се планирају све валидациони активности. Основни елементи валидационог програма треба јасно да се дефинишу и документују у главном плану валидације (у даљем тексту: VMP) или одговарајућим документима.
3. Главни план валидације (VMP) мора бити сажет документ, кратак, концизан и јасан.
4. VMP треба да садржи најмање сљедеће:
 - (а) политику валидације;
 - (б) структуру организације за валидациони активности;
 - (с) преглед опреме, простора, система и процеса који ће се валидирати;
 - (д) формат документације који ће се користити за протоколе и извјештаје;
 - (е) термин план (планирање и распоред);
 - (ф) контролу измјена;
 - (г) позивање на постојеће документе.
5. У случају великих пројеката, могу се направити посебни VMP.

Документација

6. Треба направити писани протокол у којем се наводи како се изводи квалификација и валидација. Протокол треба бити прегледан и одобрен. У протоколу се треба специфицирати критичне фазе и критеријуме прихватања.

7. Треба се направити извјештај квалификације и/или валидације повезан са протоколом у којем су сумирани добијени резултати, коментарисана сва добијена одступања, дати потребни цртежи, закључци и препоруке за измјене потребне да се коригују неусклађености. Било које измјене плана дефинисане у протоколу треба да буду документоване са одговарајућим образложењем.

8. Након завршетка одговарајуће квалификације, потребно је формално писано одобрење за сљедећи корак у квалификацији и валидација.

Квалификација

Квалификација дизајна, односно пројекта

9. Квалификација пројекта, односно дизајна (у даљем тексту: DQ) је први елемент у валидације нових простора, система или опреме.

10. Усклађеност дизајна са захтјевима GMP треба доказати и документовати.

Квалификација инсталисања

11. Квалификацију инсталисање (у даљем тексту: IQ) треба изводити на новим или измијењеним просторима, системима и опреми.

12. IQ укључује (али се не ограничава) на најмање сљедеће:

(а) провјеру инсталисања опреме, цјевовода, помоћних система и инструмената према важећим шемама (техничким пројектима) и спецификацијама;

(б) прикупљање и провјеру података о добављачу, упуштава за рад и захтјева за одржавање;

(с) захтјеве за калибрацију;

(д) верификацију коришћених конструкционих материјала.

Квалификација рада - Операциона квалификација

13. Операциона квалификација (у даљем тексту: OQ) треба да сљеди инсталациону квалификацију.

14. Операциона квалификација треба укључити, али се не своди само на сљедеће:

а) испитивања која су добијена на основу познавања процеса, система и опреме;

б) испитивања која укључују услове или сет услова који представљају горње и доње радне границе (граничне вредности), понекад означене као "најнеповољнији услови".

15. Успешно спроведена операциона квалификација мора да омогући финализацију процедура калибрације, радних и процедура чишћења, захтеве за обуку оператера и превентивно одржавање. Операционом квалификацијом се издаје формално "одобрење" за коришћење одређених простора, система и опреме.

Квалификација функционисања-перформанси

16. Квалификација перформанси - процесна квалификација (у даљем тексту: PQ) треба да слиједи успјешно обављену инсталациону и операциону квалификацију.

17. Квалификација функционисања перформанси треба да укључи, али не и да се ограничи на сљедеће:

а) тестирања, уз употребу полазних супстанци и материјала, одобрених замјена или симулираног производа (плацеба), која су развијена на основу познавања процеса и

погона, система или опреме;

b) испитивање услова или сетова услова који садрже горње и доње граничне радне вриједности.

18. Иако је PQ описана као посебна активност, у неким случајевима може се извести заједно са OQ.

Квалификација простора, система и опреме која је већ у употреби

19. Требају да постоје докази који дефинишу и верификују радне параметаре и граничне вриједности за критичне промјенљиве вриједности опреме и производних поступака. Требају се документовати калибрација, чишћење, превентивно одржавање, оперативни поступци и обука оператера, као и записи о обуци особља.

Валидација процеса

Општи дио

20. Захтјеви и принципи наведени у овом дијелу су примјењиви за производњу фармацеутских дозних облика. Они обухватају почетну валидацију нових процеса, валидацију модификованих процеса и ревалидацију.

21. Валидација процеса треба да се заврши прије пуштања у промет, односно продаје лијека (планирана тј. проспективна валидација). У изузетним ситуацијама, када то није могуће, може бити неопходно да се процес валидира током рутинске производње (текућа валидација). Процеси који су дуже вријеме у употреби треба такође да се валидирају (ретроспективна валидација).

22. Производне просторе, системе и опрему који се користе, потребно је претходно квалификовати, а аналитичке методе испитивања морају се валидирати. Особље које спроводи валидације треба претходно да прође одговарајуће обуке.

23. Производни простори, системи, опрема и процеси морају се периодично провјеравати како би се потврдило да они још увек задовољавају валидациони статус.

Проспективна валидација-Планирана валидација

24. Проспективна (планирана) валидација подразумијева, али се не ограничава само на сљедеће:

- a) сажет опис процеса;
- b) сажет опис критичних дијелова процеса производње, које треба размотрити;
- c) списак опреме, односно производних простора који ће се користити (укључујући калибрисан опрему за мјерење, праћење, односно евидентирање) заједно са њеним калибрационим статусом;
- d) спецификације готовог производа за пуштање у промет;
- e) списак аналитичких метода испитивања;
- f) предложене процесне контроле са критеријумима прихватљивости;
- g) додатна испитивања која треба да се проведу, са критеријумима прихватљивости и валидацијом аналитичких метода;
- h) план узорковања;
- i) методе за евидентирање и процену резултата;
- j) дужности и одговорности;
- k) предложен термин план (редосљед активности).

25. Коришћењем овог дефинисаног процеса (укључујући и назначене компоненте), низ серија готовог производа може се производити под уобичајеним рутинским условима. Потребно је обавити довољан број процесних циклуса са записима о свим запажањима, да би се теоретски утврдио обим варијација и трендови. Генерално је прихваћено да су

за валидацију процеса довољне три узастопне серије, односно циклуса оквиру коначно усаглашених параметара.

26. Серије производа коришћене за валидацију процеса треба да су исте величине, као и планиране производне серије лијека.

27. Уколико се планира продаја валидационих серија, услови под којима се оне производе треба да су потпуно у сагласности са смерницама GMP, укључујући и задовољавајуће резултата валидације и усаглашеност са дозволом за стављање лијека у промет.

Текућа валидација

28. У изузетним случајевима може се прихватити да се валидациони програм не заврши прије него што започне рутинска производња.

29. Одлука да се спроведе текућа валидација мора бити оправдана, документована и одобрена од стране овлашћеног особља.

30. Захтјеви за документацију код текуће валидације су исти као и они наведени за планирану (проспективно) валидацију.

Ретроспективна валидација

31. Ретроспективна валидација је прихватљива само код добро установљене процеса и неприхватљива је у случајевима измјена у саставу производа, оперативним поступцима или опреми.

32. Валидација таквих процеса треба да се заснива на подацима прикупљеним током дужег периода. То подразумијева припрему посебног протокола, као и извјештаја о резултатима на основу прегледа података, према којима се изводи закључак и препоруке.

33. Извор података за ову валидацију треба укључити, али не и да се ограничава само на:

- протоколе производње и паковања серије;
- листе контроле у току процеса производње;
- дневнике одржавања опреме;
- записе о промени особља;
- студије функционалности процеса;
- податке о готовом производу укључујући трендове;
- резултате стабилности при прописаним условима чувања и складиштења.

34. Серије одабране за ретроспективну валидацију треба да су репрезентативне за све серије произведене током посматраног периода, укључујући и серије које нису биле у складу са спецификацијама и треба их бити у довољном броју, како би се утврдила коензистентност процеса. Додатно испитивање контролних узорака може бити неопходно ради добијања потребне количине или врсте података за ретроспективну валидацију процеса.

35. За ретроспективну валидацију требало би узети податке из десет до тридесет узастопних серија и испитати их како би се проценила коензистентност процеса, али ако је оправдано може се испитати и мањи број серија.

Валидација чишћења

36. Валидација чишћења мора се спроводити како би се потврдила ефикасност поступка чишћења. Образложење за избор лимита-граничних вриједности за преношење трагова производа, агенаса за чишћење и микробиолошке контаминације, треба логично да се заснива на материјалима који су укључени у процес. Граничне

вриједности треба да буду остварљиве, да се могу доказати и верификовати.

37. Треба да се користе валидиране методе испитивања, које су довољно осјетљиве да могу детектовати резидуе или онечишћења-контаминанти. Гранична вриједност за детекцију сваке методе испитивања треба да је довољно осјетљива да може да детектује утврђени прихватљиви ниво резидуа или нечистоћа.

38. Потребно је да се валидира само поступци чишћења за површине опреме која долази у контакт са производом. Треба да се размотри питање чишћења неконтактних површина. Треба да се валидира интервали између употребе и чишћења, као и између чишћења и поновне употребе. Морају се одредити интервали и методе чишћења.

39. Сматра се прихватљивим да се за поступке чишћења код производа и процеса који су слични, изабере репрезентативни модел сличних производа и процеса. Може се спровести једна студија валидације заснована на приступу „најнеповољнији услови“, ради обухватање критичних тачака.

40. Да би се валидирао поступак чишћења потребно је да се изведу три узастопна одговарајућа чишћења.

41. Испитивање „све док није чисто“ не сматра се одговарајућом алтернативом валидација чишћења.

42. Производи који симулирају физичко-хемијска својства материје (супстанце) које треба уклонити могу се, у изузетним случајевима, употријебити умјесто самих супстанци, када су те супстанце токсичне или опасне.

Контрола измјена

43. Писаним стандардним оперативним процедурама морају се описати све активности које је потребно предузети у случају измјене полазних супстанци и паковног материјала, неког састојка производа, производне опреме, услова радне средине (или мјеста производње), производне методе или методе испитивања, или било које друге промјене која утиче на квалитет производа или репродуцибилност процеса производње. Процедура контроле измјене треба обезбиједити довољно података којима се потврђује да ће се модификованим процесом добити производ одговарајућег квалитета, у складу са одобреним спецификацијама.

44. За све измјене које могу утицати на квалитет производа или на репродуцибилност производног процеса мора да се има формално одобрење, на основу формално документованог захтјева. Могућ утицај промјене производног простора, система и опреме на производ, треба се процијенити, укључујући и анализу могућег ризика. Неопходно је да се одреди потреба и обим поновне квалификације и валидације (реквалификација и ревалидација).

Ревалидација

45. Производне просторе, системе, опрему и процесе, укључујући чишћење, треба периодично провјерити у смислу статуса валидације. Тамо гдје није дошло до значајних измјена валидационог статуса, извештај са доказима да су производни простори, системи, опрема и процеси у складу са прописаним захтјевима, задовољава потребу за ревалидацијом.

РЈЕЧНИК

Дефиниције израза употријебљених у овом додатку који се односе на квалификацију и валидацију, а које нису дате у рјечнику термина смерница GMP, дате су у наредном тексту.

Анализа ризика је метода којом се процјењују и карактеришу критични параметри у функционисању опреме или процеса.

Квалификација инсталисања (IQ) је документована потврда да просторни капацитети погона, системи и опрема, на начин на који су инсталирани или модификовани, одговарају одобреном пројекту и спецификацијама произвођача.

Контрола измјена је документовани систем у коме квалификовани представници одговарајуће стручности разматрају предложене или спроведене измјене, које би могле утицати на валидације производног простора, система, опреме или процеса, са намјером да се утврди потреба за спровођењем активности, којом се доказује да се систем одржава у валидиране статусу.

Квалификација функционисања – перформанси (PQ) је документована потврда да просторни капацитети погона, системи и опрема, на начин на који су повезани могу ефикасно и репродуцибилно да врше функцију на основу одобреног производног поступка и спецификације готовог производа.

Квалификација пројекта-дизајна (DQ) је документована потврда да је предложени пројекат просторног капацитета погона, система и опреме погодан за жељену сврху.

Најнеповољнији случај је услов или сет услова који обухватају горње и доње радне граничне случајеве и околности, у оквиру стандардних оперативних поступака, а које дају велику могућност да процес буде неусаглашен, у поређењу са оптималним условима. Такви услови не морају обавезно довести до неусаглашености производа или производног процеса.

Операциона квалификација (OQ) је документована потврда да просторни капацитети погона, система и опреме, на начин на који су инсталирани или модификовани, врше функцију намјенски кроз предвиђене операције свих производних поступака.

Планирана (проспективна) валидација је валидација спроведена прије рутинске производње производа намијењених за пуштање у промет, тј. продају.

Ретроспективна валидација је валидација процеса за производ који је пуштен у промет на основу прегледа прикупљених података из историјата о серији производа, односно података о производњи и испитивању квалитета серије.

Ревалидација је понављање валидације процеса производње, како би се утврдило да су промјене у процесу, односно опреми спроведене у складу са поступком за контролу измјене, и да не утичу нежељено на карактеристике процеса и квалитет производа.

Симулирани производ је супстанца која је по физичким својствима, а када је то практично, и хемијским карактеристикама слична производу подвргнуто валидација (нпр. исте вискозности, величине честица, рН итд.). У многим случајевима, може се користити плацебо серија производа.

Систем је интегрисана опрема која има заједничку одговарајућу намјену.

Текућа валидација је валидација која се спроводи током рутинске производње производа намењених за пуштање у промет, тј. продају.

Валидација чишћења је документован доказ да ће одобрени поступак чишћења обезбиједити опрему која је погодна за производњу лијекова.

Валидација процеса је документован доказ да се процесом производње, спроведеним у оквиру утврђених параметара, може ефикасно и репродуцибилно произвести лијек, који одговара претходно утврђеним спецификацијама и захтјевима квалитета.

ИЗДАВАЊЕ СЕРТИФИКАТА ИЛИ ОДОБРЕЊА ЗА ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ ОД СТРАНЕ КВАЛИФИКОВАНИХ ОСОБА И ПОСТУПАК ПУШТАЊА СЕРИЈЕ ЛИЈЕКА У ПРОМЕТ

1. Подручје примјене

1.1. Овај додаток, уз основне захтјеве смјерница Добре произвођачке пракса (GMP), даје додатно упутство у вези са издавањем сертификата или одобрења за пуштање серије у промет од стране одговорне особе (QP) за пуштање серије у промет и о поступку пуштања серије лијека у промет у оквиру Европске заједнице (ЕС) или Европске економске зоне (ЕЕА), за лијекове који имају дозволу за стављање у промет или који се производе за извоз.

Одговарајући захтјеви садржани су у члану 51. Директиве 2001/83/ЕС или члану 55. Директиве 2001/82/ЕС.

1.2. Овај додаток се посебно односи на оне случајеве када се различите фазе производње или контроле квалитета изводе на различитим мјестима производње или код различитих произвођача, као и у случајевима када се произведена серија у форми полупроизвода (производ код кога су завршене све фазе израде али не и финално паковање) или међупроизводи дијеле на више од једне серије готових производа. Овај додаток обухвата и пуштање серије лијека у промет када је она увезена у ЕС/ЕЕА, без обзира да ли или не постоји Споразум о узајамном признавању (MRA) између ЕС и трећих земаља у којима је лијек произведен. Додатак се може примијенити и на лијекове који су у фази испитивања, уз поштовање свих разлика у законским одобрењима и специфичним смјерницама.

1.3. У овом додатку нису описани сви законски прихватљиви аранжмани. Додатак није намијењен надлежним органима за контролу квалитета лијекова који издају посебна одобрења за серије имунобиолошких лијекова и производа из крви у складу са чланом 11. тачка 5.4 и чл. 109. и 110. Директиве 2001/83/ЕС.

1.4. Основни услови за пуштање серије лијека у промет су дефинисани у дозволи за стављање лијека у промет. Ниједна одредба овог додатка не сматра се важнијим и не може бити изнад прописаних услова из дозволе за стављање лијека у промет.

2. Начела

2.1. Свака серија готовог производа унутар ЕС/ЕЕА мора имати сертификат или одобрење потписано од стране квалификоване особе, прије него што буде пуштена у промет, за испоруку на тржиште ЕС/ЕЕА или за извоз.

2.2. Циљ овако контролисаног пуштања серије лијека у промет је сљедећи:

- да се обезбиједи да је свака серија лијека, прије пуштања у промет, произведена и испитана у складу са захтјевима одобрених спецификација из дозволе за стављање лијека у промет, смјерницама EU GMP или GMP трећих земаља која се признаје као еквивалентна према споразуму о узајамном признавању, као и свим другим законским прописима,
- у случају потребе да се испита недостатак или повлачење серије из промета, треба обезбиједити да се може лако идентификовати квалификована особа која је издала сертификат или одобрење за дату серију производа, као и одговарајућу документацију.

3. Увод

3.1. Производња, укључујући и испитивање квалитета серије лијека обавља се у фазама које могу да се одвијају на различитим мјестима производње (локацијама) и од стране

различитих произвођача. Свака фаза треба да се спроводи у складу са дозволом за стављање лијека у промет, смјерницама Добре произвођачка праксе и другим законским прописима, о чему треба водити рачуна квалификована особа која издаје сертификат или одобрење за пуштање серије лијека у промет.

3.2. У пракси често није могуће да једна квалификована особа за пуштање серије лијека у промет QP буде непосредно укључена у сваку фазу производње. Квалификована особа која издаје сертификат или одобрење за пуштање серије лијека у промет мора се дјелимично ослонити на одлуке других квалификованих лица. Квалификована особа мора обезбиједити поузданост тих података, било на основу личног познавања или на основу потврда датих од стране других QP у оквиру прихваћеног система осигурања квалитета.

3.3. Када се неке фазе производње обављају у трећој земљи и даље остаје захтјев да се производња и испитивање квалитета производа обављају у складу са дозволом за стављање лијека у промет, да произвођач има дозволу за производњу према законима, те земље и да се производња спроводи у складу са правилима добре произвођачке праксе која је најмање једнака оној која је важећа у EU.

3.4. Извесни термини у овом додатку имају специфично значење, а према дефиницијама датим у рјечнику на крају додатка.

4. Општи дио

4.1. Различите фазе производње, увоз, испитивање квалитета и складиштење једне серије готовог производа, могу се обављати на различитим мјестима прије пуштања у промет. Свако од ових мјеста мора бити одобрено на основу једне или више дозвола за производњу и треба имати на располагању најмање једну квалификовану особу. Међутим, комплетан поступак производње одређене серије готовог лијека, без обзира на колико се мјеста производње изводи, мора бити у потпуности предмет интересовања (QP) која, прије пуштања у промет, издаје сертификат или одобрење за пуштање серије готовог лијека.

4.2. Различите серије производа могу да се производе или увозе и пуштају у промет у различитим земљама на територији ЕС/ЕЕА. На примјер, у дозволи за стављање лијека у промет Европске заједнице може бити наведено више места пуштања серије лека у промет у оквиру ЕС, а националне агенције за лијекове могу, такође, да одобре више од једног мјеста на коме се може издавати сертификат или одобрење за пуштање серије готовог производа. У том случају носилац дозволе за стављање лијека у промет, као и свако наведено мјесто пуштања серије лијека у промет, треба бити у могућности да идентификује мјесто пуштања у промет сваке серије, као и квалификована особа која је издала сертификат или одобрење за ту серију.

4.3. Квалификована особа која издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа прије пуштања у промет, чини то на основу личног познавања свих мјеста производње и производних поступака који су примјењени, стручности особља које је укључено у процес производње и система квалитета у оквиру кога они раде. У супротном, квалификована особа може да се ослони на потврду једног или више квалификованих лица о усаглашености појединих фаза производње са прихваћеним системом осигурања квалитета. Потврда од стране других квалификованих особа мора бити добро документована и треба јасно да идентификује елементе који су предмет потврде. Аранжмани којима се ово постиже треба да се јасно дефинисати писаним уговором.

4.4. Уговор, поменут у тачки 4.3 је неопходан увијек када се квалификоване особа ослања на потврду друге квалификоване особе. Такав уговор треба, у основи, да буде у складу са Поглављем 7. основних захтјева смјерница GMP. Квалификована особа, која

издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа, мора обезбиједити да су верификовани сви аранжмани из уговора. Форма таквог уговора треба бити у складу са међусобним односом уговорних страна; на примјер, у форми стандардне оперативне процедуре ако су уговорне стране у оквиру исте компаније, или званичан уговор између различитих компанија чак и кад су у истој групи, односно концерну.

4.5. Уговор треба да садржи обавезу уговорне стране која набавља међупроизводе или полупроизводе да обавијести другу уговорну страну, тј. примаоца о свим одступањима, резултатима који су ван спецификације, о неусклађености са смјерницама GMP, испитивањима, рекламација или о другим факторима које QP, одговорна за сертификавање серије готовог производа, треба узети у обзир.

4.6. Код употребе компјутеризованог система за евидентирање издавања сертификата, тј. одобрења за пуштање серије у промет, потребно је посебно обратити пажњу на упутства дата у Додатку 8. смјернице GMP.

4.7. Издавањем сертификата од стране QP за пуштање серије готовог лијека у промет, према дозволи за стављање лијека у промет на територији ЕС, није потребно да се понавља испитивање квалитета за исту серију лијека, под условом да пуштена серија остане на територији ЕС/ЕЕА (серија одобрена у једној од земаља чланица не мора да се сертификирају у осталим земљама чланицама).

4.8. Какви год специфични услови да су уговорени у вези са издавањем сертификата, односно одобрења за пуштање серије у промет, потребно је да се сачува слједивост, односно да се омогући идентификовање и повлачење без одлагања из промета оних производа који због неодговарајућег квалитета могу представљати опасност за цијелу серију.

5. Испитивање и пуштање у промет серије лијекова произведених на територији ЕС/ЕЕА

5.1. Када се производња одвија на једном мјесту производње, за које постоји дозвола за производњу

Када се све фазе производње и испитивања квалитета, одвијају на једном мјесту, обављање извјесних провјера и контрола може бити повјерено другом лицу, али квалификована особа, која на овом месту производње издаје сертификат за серију готовог производа, нормално, задржава личну одговорност за то, у оквиру дефинисаног система квалитета. Међутим, квалификована особа може да се ослони на потврде других квалификованих особа које раде на том мјесту и које су одговорне за ту фазу.

5.2. Поједине фазе производње изводе се на различитим мјестима у оквиру исте компаније

Када се различите фазе производње серије лијека обављају на различитим мјестима производње, али унутар исте компаније (ова места производње могу, али и не морају, бити обухваћена истом дозволом за производњу), за сваку од тих фаза производње одговорна је QP. Систем за серију готовог производа мора издати квалификована лица носиоца дозволе за производњу, која је одговорна за пуштање серије лијека у промет, при чему може преузети личну одговорност за све фазе производње или може да узме у обзир потврду за раније фазе од стране квалификованих особа које су за њих одговорне.

5.3. Поједине фазе производње уговорни изводе друге компаније

Једну или више фаза производње и контроле квалитета може уговорно вршити носилац дозволе за производњу у другој компанији. QP даваоца уговора, може прихватити потврду за одговарајућу фазу производње, издату од стране QP примаоца уговора, али је одговорна да обезбиједи да се цијели, уговором повјерени поступак, обавља у складу

са условима писаног уговора. Сертификат или одобрење за пуштање серије лијека у промет издаје QR носиоца дозволе за производњу која је одговорна за пуштање серије у промет.

5.4. Серија полупроизвода се финализује (пакује) на различитим мјестима производње у неколико серија готовог производа, које се пуштају у промет под једном дозволом за стављање у промет.

То је случај, на пример, када постоји национална дозвола за стављање лијека у промет, при чему се сва мјеста производње (финализација) налазе у једној земљи чланици, или када постоји једна дозвола за стављање лијека у промет Европске заједнице при чему се мјеста производње (финализација) налазе у више земаља чланица.

5.4.1. Једна од могућности је да QR носиоца дозволе за производњу који производи серију полупроизвода, изда потврду или одобрење за све серије готовог производа прије пуштања у промет. У том случају QR може или да преузме личну одговорност за све фазе производње или да прихвати потврду издату од стране квалификованих особа са места на којима се врши завршни поступак производње (финализација) из серије полупроизвода.

5.4.2. Друга могућност је да QR, произвођача који је спровео завршни поступак производње (финализацију), изда сертификат за сваку серију готовог производа прије пуштања у промет. У том случају QR може или да преузме личну одговорност за све фазе производње или да прихвати потврду за серију производа у форми полупроизвода издату од стране QR произвођача, те серију полупроизвода.

5.4.3. У свим случајевима када се завршни поступак производње (финализација) врши на различитим мјестима производње, а према јединственој дозволи за стављање лијека у промет, треба да постоји једна особа, односно квалификована особа произвођача серије у форми полупроизвода, која је у свим сегментима одговорно за све „одobreне серије готовог производа“, произведене од једне серије полупроизвода. QR мора да има сазнање о свим евидентираним проблемима у погледу квалитета серија готовог производа и да координира свим неопходним активностима које се предузимају услед проблема са серијом у форми полупроизвода. Без обзира што није неопходно да буду исти бројеви серије полупроизвода и серија готовог производа, потребно је да постоји документована веза између ова два серијска броја, тако да се не изгуби сљедивост.

5.5. Серија у форми полупроизвода се финализује (пакује) на различитим мјестима производње у неколико серија готовог производа, које се пуштају у промет на основу различитих дозвола за стављање у промет.

Ово је случај када је, нпр. мултинационална компанија носилац националне дозволе за стављање у промет производа у неколико земаља чланица или када произвођач генеричких лијекова купује полупроизоде, врши њихову финализацију (паковање) и пушта у промет на основу своје дозволе за стављање датог лијека у промет.

5.5.1. QR произвођача који врши завршну фазу производње (финализацију), која издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа, може или преузети личну одговорност за све фазе производње или да прихвати потврду за серију полупроизвода, издату од стране QR произвођача серије у форми полупроизвода.

5.5.2. О свакој неусаглашености која се установи код било које серије готовог производа, а која потиче од серије полупроизвода, мора бити обавјештена QR одговорна за издавање сертификата, тј. одобрења за пуштање серије производа у форми полупроизвода. QR затим мора предузети потребне мјере, које се односе на све серије готовог производа произведене од те серије у форми полупроизвода, која је под сумњом. Ова могућност треба бити прецизно дефинисана писаним уговором.

5.6. Серија готовог производа се купује и пушта у промет преко носиоца дозволе за стављање лијека у промет, а у складу са његовом дозволом за стављање у промет.

Овај случај постоји, нпр., када једна „генеричка“ компанија која је носилац дозволе за стављање у промет лијека који производи друга компанија, купује готове производе за које није издат сертификат или одобрење за пуштање у промет према његовој дозволи за стављање у промет. Тада, за ове производе његова QP издаје сопствени сертификат, односно одобрење за пуштање серије готовог лијека у промет на основу сопствене дозволе за производњу и у складу са сопственом дозволом за стављање лијека у промет. У таквој ситуацији QP купца треба да изда сертификат или одобрење за пуштање у промет за серију готовог производа, а прије самог пуштања у промет. QP може преузети личну одговорност за све фазе производње или може прихватити потврду за серију издату од стране QP произвођача, односно продавца.

5.7. Мјесто контроле квалитета и мјесто производње су одобрени, односно наведени у оквиру различитих дозвола за производњу.

QP која издаје сертификат или одобрење за пуштање серије готовог лијека у промет, може преузети личну одговорност за сва лабораторијска испитивања квалитета или може прихватити потврду од стране друге QP у погледу испитивања и резултата. Друга лабораторија и QP не морају бити из исте земље чланице као носилац дозволе за стављање лијека у промет који пушта у промет дату серију. У одсуству горе наведене потврде, потребно је да QP лично познаје лабораторију и поступке који се тичу испитивања готовог производа за који издаје потврду о пуштању у промет.

6. Испитивање серије и поступак пуштања у промет лијекова увезених из треће земље

6.1. Општи дио

6.1.1. Увоз готових производа треба да обави увозник, чија се дефиниција налази у рјечнику овог додатка.

6.1.2. Свака серија увезеног готовог производа треба да има одобрење за пуштање серије у промет издату од стране QP увозника прије њеног пуштања у промет на територији ЕС/ЕЕА.

6.1.3. Уколико не постоји уговор о узајамном признавању између Европске заједнице и треће земље, потребно је испитати квалитет узорака из сваке серије готовог производа која се жели пустити у промет на територији ЕС, прије издавања одобрења за пуштање серије у промет од стране квалификоване особе увозника. Увоз и само испитивање квалитета не морају да се обаве у истој земљи чланици.

6.1.4. Упутство из овог одјелка треба примијенити, кад је то могуће, и на увоз полупроизвода.

6.2. Увоз комплетне серије или једног дијела серије лијека

Серија или дио серије увезеног лијека мора, прије пуштања у промет, буде сертифицирана, односно одобрена од стране QP увозника. QP увозника може прихватити потврду која се односи на контроле, узорковање или испитивање квалитета увезене серије, а која је издата од стране QP другог носиоца дозволе за производњу (у оквиру ЕС/ЕЕА).

6.3. Дио серије готовог производа увози се након што је претходно дио исте серије увезен на исту или другу локацију

6.3.1. QP увозника који увози други део исте серије, може прихватити испитивање квалитета и сертификат који је издала QP за први део серије. У том случају, QP увозника мора обезбиједити, на основу доказа, да два дијела увезене серије заиста потичу од исте серије лијека, да је други дио увезене серије транспортован под истим условима као и први дио, као и да су испитани узорци били репрезентативни за цијелу серију лијека.

6.3.2. Услови из тачке 6.3.1. морају се поштовати у највећој могућој мјери када произвођач из треће земље и увозници са територије ЕС/ЕЕА припадају истој

компанији, која послује према корпоративном систему осигурања квалитета. Уколико QP увозника не може обезбиједити поштовање услова из тачке 6.3.1 треба спровести испитивање квалитета за сваки дио увезене серије лијека као да је у питању посебна серија.

6.3.3. Када се различити дијелови серије пуштају у промет на основу исте дозволе за стављање лијека у промет, једна QP обично увозника првог дијела серије, треба да преузме укупну одговорност и обезбиједи да се чувају евиденције о увозу свих дијелова серије и омогући да се свим увезеним дијеловима серије лијека који се дистрибуирају може ући у траг у оквиру тржишта ЕС/ЕЕА. QP увозника мора да има сазнања о било ком евидентираном недостатку у вези са квалитетом лијека, за било који дио серије и треба да координира свим неопходним активностима у вези са неусклађености производа и њиховим отклањањем. Ово се мора обезбиједити писаним уговором који закључују сви увозници који су у тај увоз укључени.

6.4. Мјеста за узимање узорка за испитивање квалитета у ЕС/ЕЕА

6.4.1. Узорци треба да буду репрезентативни за цијелу серију и да буду испитани у оквиру ЕС/ЕЕА. Да би се постигла њихова репрезентативност, неке узорке је најбоље узети током процеса производње у трећој земљи. На примјер, узорке за испитивање стерилности најбоље је узимати током процеса пуњења. Међутим, да би се остварила репрезентативност серије лијека послје складиштења и транспорта, потребно је узети узорке и након пријема серије на територији ЕС/ЕЕА.

6.4.2. Када се било који узорци лијека узимају у трећој земљи, потребно је да буду отпремљени под истим условима и заједно са серијом коју репрезентује или, уколико се шаљу одвојено, потребно је доказати да су узорци и даље репрезентативни, на примјер, дефинисањем и праћењем услова складиштења и транспорта. Када QP увозника жели да испитивање квалитета врши на узорцима узетим у трећој земљи, то мора бити оправдано технички.

7. Испитивање квалитета серије и пуштање у промет лијекова који су увезени из треће земље са којом ЕУ има споразум о узајамном признавању (MRA)

7.1. Осим ако није другачије одређено споразумом, споразум о међусобном признавању задржава захтјев да QP са територије ЕС/ЕЕА изда сертификат или одобрење за дату серију лијека, прије него се пусти у промет или испоручи у оквиру територије ЕС/ЕЕА. Зависно од појединих одредби из посебног споразума, QP увозника може прихватити потврду произвођача да је серија лијека произведена и квалитет испитан у складу са дозволом за стављање лијека у промет и стандардима GMP треће земље па није потребно поновити комплетно испитивање квалитета. QP увозника може издати сертификат или одобрење за пуштање серије лијека у промет ако је сагласна са одговарајућом потврдом произвођача, ако је серија лијека транспортована према прописаним условима, као и да је извршен пријем и да је ускладиштена на територији ЕС/ЕЕА од стране увозника како је дефинисано у дијелу 8. овог додатка.

7.2. Остали поступци, укључујући и оне који се односе на пријем и испитивање квалитета дијела серије увезене у различитим временским периодима, као и на различитим локацијама, треба да су идентични како је дефинисано у дијелу 6. овог додатка.

8. Рутинске дужности, односно одговорности квалификоване особе (QP)

8.1. Прије издавања сертификата или одобрења за пуштање у промет QP чија је то дужност, мора обезбиједити, у складу са претходно наведеним правилима, да су испуњени најмање сљедећи захтјеви:

а) серија и њена производња морају бити у складу са захтјевима из дозволе за стављање лијека у промет (укључујући дозволу која је потребна за увоз, ако се ради о увозу);

b) производња треба бити обављена у складу са смјерницама GMP или, у случају када се серија увози из треће земље, у складу са GMP која је бар еквивалентна смјерницама GMP у ЕУ;

c) главни производни и процеси испитивања квалитета треба да буду валидиране; при чему су узети у обзир стварни услови производње и евиденције о производњи серије;

d) било каква одступања или планиране промјене у производњи или контроли квалитета треба да буду одобрена од стране особа које су за то одговорне, у складу са утврђеним системом осигурања квалитета. О свим измјенама које захтијевају измјене и допуне (варијације) дозволе за стављање лијека у промет или дозволе за производњу, потребно је да се обавијесте надлежни органи који морају да те измјене и допуне одобрите;

e) све неопходне провјере и испитивања су извршена, укључујући свако накнадно узорковање, интерне провјере, испитивања или провјере које се предузимају у случају одступања или планираних измјена;

f) сва потребна документација о производњи и испитивању квалитета мора бити комплетна и потписана од стране за то одговорног особља;

g) све провјере су извршене у складу са утврђеним системом осигурања квалитета;

h) квалификована особа треба узети у обзир и све друге факторе о којима има сазнање да утичу на квалитет серије.

QR може имати додатне дужности у складу са националним прописима или административним процедурама.

8.2. QR која потврђује усаглашеност интермедијерне фазе производње, како је описано у тачки 4.3 има исте обавезе као и горе наведене, а које се односе на одговарајућу фазу производње, осим уколико није другачије одређено уговором са другим QR.

8.3. QR треба да усавршава своје знање и искуство у погледу техничког и научног прогреса и промјена у систему управљања квалитетом, који су од значаја за квалитет производа за које издаје сертификат или одобрење за пуштање серије у промет.

8.4. Ако се од QR тражи да изда сертификат или одобрење за пуштање у промет за серију оне врсте производа за које не посједује довољно знања, нпр., када произвођач за кога он ради увече у асортиман нови производ или у случају када почне да ради за другог произвођача, мора најприје обезбиједити стицање одговарајућег знања и искуства који су му потребни за обављање дужности из домена своје одговорности.

У складу са националним прописима од QR се може захтијевати да обавијести надлежне органе о важним измјенама задужења у оквиру његове одговорности и ако је то потребно QR треба бити додатно номинована за те дужности од надлежних институција.

9. РЈЕЧНИК

Поједине речи и изрази употријебљени у овом додатку имају специфична значења, која су наведена у овом рјечнику. Такође треба користити и рјечник у главном дијелу Водича.

Серија производа у форми полупроизвода је серија производа величине дефинисане у захтјеву поднијетом за добијање дозволе за стављање лијека у промет, која је прошла све фазе производње осим паковања у унутрашње паковање или паковања у спољно паковање. Серија у форми полупроизвода је серија произведеног течног фармацеутског производа у неподијељеном стању (чврсти фармацеутски облици као што су таблете и капсуле који нису упаковани у унутрашње паковање, или напуњене ампуле).

Сертификација, издавање одобрења за серију готовог производа је одобрење у регистру или сличном документу које издаје квалификована особа, према члану 51. Директиве 2001/83/ЕС и члану 55. Директиве 2001/82/ЕС, прије пуштања серије у промет или дистрибуцију.

Потврда је потписана изјава да је процес производње или испитивање квалитета производа извршено у складу са GMP и дозволом за стављање лијека у промет, према писаном уговору са QR одговорном за издавање потврде за серију производа прије пуштања у промет.

Серија готовог производа

У односу на контролу готовог производа, серија готовог производа дефинисана је у дијелу 1. Модула 3. тачка 3.2.2.5 Директиве 2001/83/ЕС и дијелу 2. одјељак F Директиве 2001/82/ЕС. У контексту овог додатка, израз нарочито означава серију производа у финалном паковању за пуштање у промет.

Увозник је носилац дозволе, према члану 40.3 Директиве 2001/83/ЕС и члану 44.3 Директиве 2001/82/ЕС, за увоз медицинских производа из трећих земаља.

Уговор о узајамном признавању је „одговарајући споразум“ између ЕУ и треће земље-извознице, који се помиње у члану 51. (2) Директиве 2001/83/ЕС и члану 55. (2) Директиве 2001/82/ЕС.

Квалификована особа (QR) је особа чије су дужности дефинисане чланом 48. Директиве 2001/83/ЕС и чланом 52. Директиве 2001/82/ЕС.

ДОДАТАК 13

ОДОБРАВАЊЕ НА ОСНОВУ ПРАЋЕЊА ПАРАМЕТАРА

1. Начела

1.1 Дефиниција појма одобравања на основу праћења параметара (у даљем тексту: PR) који се користи у овом додатку се базира на дефиницији коју је дала Европска организација за квалитет: "Систем одобравања лијека за промет којим се обезбјеђује да је производ прописаног квалитета на основу података прикупљених током процеса производње и на основу усаглашености са захтјевима смјерница GMP који се односе на PR."

1.2. Параметарско пуштање лијека треба бити у складу са основним захтјевима смјерница GMP, одговарајућим додацима и упутствима овог додатка.

2. Одобрење на основу праћења параметара

2.1. Постоји сагласност о томе да свеобухватна процесна испитивања и контроле у току процеса могу обезбедити усаглашеност готовог производа са спецификацијом у већој мери него што то може само испитивање готовог производа.

2.2. Дозвола за PR може да се да за неке специфичне параметре, као алтернатива рутинском испитивању готових производа. Дозволу за PR требају заједно да дају, одбију или повуку особе одговорне за процјену квалитета производа и GMP инспектори.

3. PR за стерилне производе

3.1. У овом додатку се разматра само онај дио PR серије, који се односи на рутинско пуштање готових производа, без претходно спроведеног испитивања стерилности. Неспровођење испитивања стерилности дозвољено је само ако се докаже да су остварени унапријед задати, валидирани услови, који у потпуности обезбјеђују стерилност производа.

- 3.2. Испитивање стерилности због статистичких ограничења методе даје могућност да се открију само значајни пропусти у поступку стерилизације.
- 3.3. PR серије лијека може бити одобрено ако евиденције о производњи серије показују исправност производње дате серије и пружају довољно доказа да је производни процес осмишљен и валидиран тако да је стерилност производа осигурана.
- 3.4. PR серије може се дозволити само за производе који се подвргавају завршној стерилизације у финалном паковању.
- 3.5. За PR могу бити узете у обзир методе стерилизације према захтјевима Европске фармакопеје: стерилизација сувом топлотом, стерилизација воденом паром и јонизирајућим зрачењем.
- 3.6. Није уобичајено да се разматра прикладност потпуно новог производа за PR серије, јер су задовољавајући резултати испитивања стерилности током одређеног временског периода дио критеријума за доношење одлуке о PR серије. Ако је „нови“ производ само мања варијација, са становишта осигурања стерилности, постојећи подаци о испитивању стерилности других производа могу се сматрати релевантним.
- 3.7. Неопходно је урадити анализу ризика система осигурања стерилности, која даје процјену могућности пуштања нестерилних производа.
- 3.8. Произвођач мора да има историјат добре усаглашености са захтјевима смјерница GMP.
- 3.9. Приликом процјене усаглашености са смјерницама GMP, треба узети у обзир претходно забиљежене случајеве нестерилности одређеног производа, као и резултате испитивања стерилности тог производа и производа који пролазе кроз исти или сличан систем за обезбјеђење стерилности.
- 3.10. Искусно, квалификовано особље за обезбјеђење стерилности и микробиолог, морају редовно да буду присутни на мјесту производње и стерилизације.
- 3.11. Дизајн и оригинална валидација одређеног производа морају да гарантују очување интегритета под свим релевантним условима.
- 3.12. У систему контроле измјена мора да се предвиди обавеза запослених, чија је одговорност обезбјеђење стерилности, да извјештавају о свакој измјени.
- 3.13. Мора да постоји систем за испитивање микробиолошке контаминираности производа прије стерилизације.
- 3.14. Мора да се искључи свака могућност мијешања стерилисаних и нестерилисаних производа. Физичке баријере или валидирани електронски систем могу спријечити такву могућност.
- 3.15. Потребно је кроз најмање два независна система провјерити да ли записи о стерилизацији одговарају спецификацији. Овај систем провјере могу да чине два оператера или валидирани компјутеризовани систем и једна особа која врши провјеру.
- 3.16. Прије PR сваке серије производа, потребно је да се потврди сљедеће:
- да је обављено планирано одржавање и рутинске провјере стерилизатора који се употребљава;
 - да су одговорне особе за обезбјеђење стерилности и микробиолог, одобрили све поправке и модификације;
 - да су сви инструменти калибрисани;
 - да је стерилизатор валидиран за одговарајући распоред пуњења и производ који је у њему био подвргнут поступку стерилизације.
- Након што се добије дозвола, односно одобрење за параметарско пуштање, одлука о пуштању или одбијању серије треба да се заснива на усклађености са одобреним спецификацијама. Неусклађеност са спецификацијом мора се узети у обзир за параметарско пуштање, без обзира на касније задовољавајуће резултате испитивања

стерилности.

Напомена:

Овај додатак треба примијенити заједно са CPMP/QWP/3015/99 који је Европска комисија за лијекове (CPMP) усвојило фебруара 2001.

ДОДАТАК 14

РЕФЕРЕНТНИ И КОНТРОЛНИ УЗОРЦИ

1. Обим

1.1 Овај додатак водичу за GMP даје смјернице за узимање и чување референтних узорака полазних материјала, материјала за паковање и готових производа, као и контролних узорака готових производа.

Посебни захтјеви за лијекове намијењене клиничком испитивању дати су у Додатку 9. Овај додатак такође садржи смјернице за узимање контролних узорака паралелно увезених, односно дистрибуираних лијекова.

2. Начела

2.1 Узорци се чувају из два разлога: прво да би се обезбиједио узорак за аналитичко испитивање и као друго, да би се обезбиједио примјерак готовог производа. Узорци се стога сврставају у две категорије:

- Референтни узорак: узорак серије полазног материјала, материјала за паковање или готовог производа који се чува ради анализе за вријеме рока трајања дате серије, уколико за тим буде потребе. У случају када њихова стабилност то дозвољава, треба да се чувају и референтни узорци из критичних фаза производње (нпр. они које је потребно аналитички тестирати и одобрити за даљу употребу) или узорци међупроизвода који су транспортовани ван контроле произвођача.

- Контролни узорак: узорак потпуно упакованог производа из серије готових производа. Овакав узорак се чува ради идентификације, нпр. изгледа, паковања, обиљежавања, сажетка карактеристика лијека, упутство за пацијента, броја серије, датума истека рока употребе, ако се појави потреба за тим током рока трајања дате серије. У изузетним случајевима, није потребно чувати дупле узорке нпр., када се пакују мале серије производа за различита тржишта или када је у питању веома скуп производ. За готове производе, у већини случајева референтни и контролни узорци су идентични, тј. чувају се као потпуно упаковане јединице производа. У тим случајевима, референтни и контролни узорци се могу сматрати међусобно замјењивим.

2.2. Неопходно је да се код произвођача, увозника или на пријављеном мјесту пуштања серије лијека у промет, како је дефинисано у Главама 7. и 8., чувају референтни, односно контролни узорци сваке произведене серије готовог производа, као и да произвођач чува референтни узорак серије полазног материјала (узети у обзир одређене изузетке (видјети став 3.2 у наставку), односно међупроизводи. Свако мјесто производње гдје се врши паковање треба чувати референтне узорке сваке серије материјала за паковање, унутрашњег и штампаног. Прихватљиво је чување узорака материјала за паковање као саставног дијела референтног, односно контролног узорка готовог производа.

3. Вријеме чувања

3.1. Референтни и контролни узорци сваке серије готовог производа треба да се чувају најмање годину дана након истека рока употребе. Референтни узорак треба да се чува у

свом оригиналном унутрашњем паковању или у паковању направљеном од истог материјала као и унутрашње паковање у којем се готов производ ставља у промет (за ветеринарске лијекове који не спадају у имунолошке производе).

3.2. Осим ако закон државе чланице, која је уједно и земља производње, не прописује дужи период, узорци полазних материјала (осим растварача, гасова или воде која се користи у процесу производње) треба да се чувају најмање двије године након пуштања лијека у промет. Тај период може бити скраћен уколико је период стабилности материјала краћи, како је наведено у релевантној спецификацији. Материјал за паковање треба чувати до истека рока употребе готовог производа.

4. Величина референтних и контролних узорака

4.1 Величина референтног узорка мора бити довољна да омогући, барем у два наврата, цјелокупно аналитичко испитивање те серије у складу са регистрационом документацијом, која је процијењена и одобрена од стране надлежног органа.

4.2. Национални прописи, тамо гдје су у примјени, који се односе на величину референтних узорака и ако је неопходно контролних узорака, треба да се поштују.

4.3. Референтни узорци треба да буду репрезентативни за серију полазног материјала, међупроизводи или готовог производа из којег су узети. Могу да се узимају и други узорци који служе за праћење најкритичнијих дијелова процеса (нпр. почетка или краја процеса). Када се серија пакује у два или више одвојених процеса паковања треба узети најмање по један контролни узорак из сваког процеса паковања. Било који предложени изузетак од напријед наведеног треба се образложити и са њим треба да се сложи релевантан надлежни орган.

4.4. Треба обезбиједити да сви неопходни аналитички материјали и опрема буду на располагању или да се могу лако набавити како би се могли извршити сви тестови дати у спецификацији до годину дана након истека рока употребе посљедње произведене серије.

5. Услови складиштења

5.1. Чување референтних узорака готових производа и активних супстанци треба бити у складу са важећом верзијом смјерница за одређивање услова чувања медицинских производа и активних супстанци.

5.2. Услови чувања треба да буду у складу са дозволом за стављање лијека у промет (нпр. чување у хладним коморама када је то потребно).

6. Писани уговори

6.1. Када носилац дозволе за стављање лијека у промет није исто правно лице за пријављено мјесто пуштања серије лијека у промет у оквиру ЕЕА, одговорност за узимање и чување референтних, односно контролних узорака треба се дефинисати у писаном уговору који потписују обје уговорне стране у складу са Главом VII правила GMP. Ово се примјењује и у случају када се неки од поступака производње или пуштање серије лијека у промет изводе на мјесту различитом од оног које има потпуну одговорност за серију лијека на ЕЕА тржишту, а писаним уговором између уговорних страна треба да буду дефинисане појединачне одговорности за узимање и чување референтних, односно контролних узорака.

6.2. QR која пушта серију лијека у промет треба обезбиједити да сви релевантни референтни и контролни узорци буду доступни у разумном временском року. У случају када је то потребно, морају да постоје писани уговори о оваквим договорима.

6.3. Када се производња готовог производа обавља на више производних мјеста, доступност писаних уговора је кључни елемент за контролу узимања и чувања

референтних и контролних узорака.

7. Референтни узорци - општи подаци

7.1. Референтни узорци служе за анализу и стога треба да буду доступни лабораторији која користи валидиране методе. За узорке полазних материјала који се користе за производњу лијекова у ЕЕА, то је место производње готовог производа. За узорке готових производа који су произведени у оквиру ЕЕА, то је мјесто производње готовог производа.

7.2. За готове производе произведене у земљи ван ЕЕА:

7.2.1. Тамо гдје важи Споразум о узајамном признавању (у даљем тексту: МРА), референтни узорци могу да се узму и чувају на мјесту производње готовог производа. Ово мора бити дефинисано у писаном уговору (као што је поменуто у претходној тачки 6) између увозника, односно мјеста пуштања серије лијека у промет и произвођача који се налази ван ЕЕА.

7.2.2. Тамо гдје не важи МРА, референтни узорци готовог производа могу да се узму и чувају од стране произвођача који има дозволу за производњу, а који се налази у оквиру ЕЕА. Ови узорци треба да се узимају у складу са писаним уговором или уговорима закљученим између свих уговорних страна. Ове узорке је најбоље чувати на мјесту гдје су обављена тестирања за увоз.

7.2.3. Референтни узорци полазних и материјала за паковање треба да се чувају на мјесту производње гдје су коришћени за производњу медицинских производа.

8. Контролни узорци - опште одредбе

8.1. Контролни узорци треба да буду репрезентативни за цијелу серију готових производа који се дистрибуирају у оквиру ЕЕА и намијењени су за испитивање у циљу потврђивања нетехничких особина које требају бити у сагласности са дозволом за стављање у промет или законском регулативом ЕУ. Због тога се контролни узорци требају чувати у оквиру ЕЕА. Најбоље је да се чувају на мјесту гдје се налази QP која пушта серију лијека у промет.

8.2. У складу са претходном тачком 8.1 када је на снази МРА и када се референтни узорци чувају код произвођача у земљи ван ЕЕА (наведено у тачки 7.2.2.), одвојени контролни узорци треба да се чувају унутар ЕЕА.

8.3. Контролни узорци треба да се чувају у објектима произвођача који има дозволу за производњу, како би се надлежним органима омогућио лакши приступ.

8.4. Када је више од једног мјеста производње унутар ЕЕА укључено у производњу, паковање, контролу, односно пуштање серије у промет, у зависности од производа, одговорност за узимање и чување контролних узорака треба да буде дефинисана писаним уговором закљученим између уговорних страна.

9. Референтни и контролни узорци за паралелно увезене, односно дистрибуиране производе

9.1. Када се спољашње паковање производа не отвара, треба да се чува само материјал за паковање који је коришћен, јер не постоји, или је низак ризик од мијешања производа.

9.2. Када се спољашње паковање отвара, нпр. да би се промијенила картонска кутија или упутство за пацијента, онда треба да се чува по један контролни узорак за сваки поступак паковања јер постоји ризик од замјене производа током препаковања. Важно је да се омогући брзо откривање одговорности у случају замјене производа (оригинални произвођач или препакивач у случају паралелног увоза производа) и одређивање обима повлачења из промета у случају да је то потребно.

10. Референтни и контролни узорци у случају престанка рада произвођача

10.1. Када произвођач престане са радом и када се дозвола за производњу укине, опозове или престане да важи, вјероватно ће бити у промету многе серије лијекова које је произвео тај произвођач, а којима рок употребе није истекао. Да би те серије производа могле остати у промету, произвођач мора да направи прецизне уговоре о преносу референтних и контролних узорака (и одговарајуће GMP документације) на овлашћено мјесто чувања. Произвођач треба да докаже надлежном органу да су уговори о чувању узорака задовољавајући и да ће узорци бити доступни, ако буде потребе за тим, за евентуално испитивање.

10.2. Уколико произвођач није у позицији да направи неопходне уговоре то може бити делегиране неком другом произвођачу. Носилац дозволе за стављање лијека у промет надлежан је да одреди другог произвођача и да пружи све неопходне информације надлежним органима. Осим тога, носилац дозволе за стављање лијека у промет, у вези са предложеним уговорима за чување референтних и контролних узорака, треба да консултује надлежни орган сваке од земаља чланица у којој је пуштена у промет било која серија којој није истекао рок трајања.

10.3. Ови услови се такође односе на случај престанка рада произвођача који се налази ван ЕЕА. У том случају увозник је одговоран да обезбједи закључивање таквих уговора и да консултује надлежне органе.

РЈЕЧНИК

Дефиниције овде наведене примјењују се за изразе који се користе у Водичу GMP. Оне могу имати друго значење у другим контекстима.

ЗРАЧНА УСТАВА

Затворен простор са двоје или више врата, који је смјештен између двије или више просторије, нпр. различитих класа чистоће, у сврху контролисања тока ваздуха између ових просторија. Може бити персонална (за запослене) или материјална (за материјале).

СЕРИЈА

Серија је одређена количина полазних супстанци, материјала за паковање или производа добијених у једном процесу или серији процеса тако да се може очекивати да су хомогени.

Напомена:

Ради завршетка неке фазе у одређеном поступку производње, могуће је да серија мора бити подијељена на неколико подсерија, које ће касније бити Сједињене у финалну хомогену серију. У случају континуиране производње серија мора одговарати тачно дефинисаном процесу производње који се карактерише очекиваном хомогеношћу. У дефиницији испитивања квалитета готовог производа датај у Додатку 1. Директиве 2001/83/ЕС, коју је замијенила Директива 2003/63/ЕС, под серијом лијека сматра се: „укупна количина готовог производа (финалног фармацеутског облика) произведеног од исте почетне количине полазних супстанци и које потичу од једне серије производних поступака или једног поступка стерилизације или, у случају континуиране производње, укупна количина готовог производа произведена у одређеном временском периоду“.

БРОЈ СЕРИЈЕ

Одређена комбинација бројева и/или слова која специфично идентификују серију.

БИОРЕАКТОР

Затворен систем, као нпр. ферментор, у који се биолошки агенси уводе заједно са другим супстанцама у циљу њиховог умножавања или производње супстанци реакцијом са другим једињењима. Биореактори су обично опремљени уређајима за подешавање услова, контролу, повезивање, додавање и испуштање супстанци.

БИОЛОШКИ АГЕНС

Биолошки агенси су микроорганизми који могу бити патогени или не, укључујући и микроорганизме добијене генетским инжењерингом, затим културе ћелија и ендопаразита.

ПОЛУПРОИЗВОД

Производ код ког су завршене све фазе израде, али не и финално паковање.

КАЛИБРАЦИЈА

Калибрација је скуп операција којима се, под одређеним условима, утврђује однос између вриједности које показује мјерни инструмент или мјерни систем, или вриједности представљених мјерења супстанци и одговарајућих познатих вриједности референтних стандарда.

КУЛТУРА ЋЕЛИЈЕ

Резултат *in vitro* раста ћелија изолованих из вишећелијских организама.

ЧИСТ ПРОСТОР

Простор са дефинисаном контролом контаминације средине честицама и микроорганизмима конструисан и коришћен на такав начин да смањи уношење, накупљање и задржавање контамината у ваздуху.

Напомена: Различити степени контроле средине дефинисани су у додатку смјерница за производњу стерилних медицинских производа - Додатак 1.

ЧИСТ ИЗОЛИРАНИ ПРОСТОР

Чист, односно изолован простор (чиста соба) је простор пројектован тако да се користи на начин који омогућава истовремено испуњавање услова чистог простора и ограниченог простора, односно чисте просторије (чиста соба).

ИЗОЛОВАЊЕ

Акција изоловања биолошког агенса или другог чиниоца унутар дефинисаног простора.

Примарно изоловање: Систем изоловања који спречава излазак биолошког агенса у непосредну радну средину. Оно укључује употребу затворених контејнера или сигурносних биолошких кабинета заједно са заштитним радним процедурама.

Секундарно изоловање: Систем изоловања који спречава излазак биолошког агенса у спољну средину или у други радни простор. Оно укључује употребу просторија са специјално дизајнираним манипулисањем ваздухом, постојање ваздушних устава или стерилизацију за излазак материјала и заштитним радним процедурама. У многим случајевима може се користити за повећање ефикасности примарне изолованости.

ИЗОЛОВАН ПРОСТОР

Простор који је конструисан и ради на такав начин (опремљен са одговарајућим системом за ваздух и филтрацијом) да спречава контаминацију спољне средине биолошким агенсима из тог простора.

КОНТРОЛИСАН ПРОСТОР

Простор који је пројектован тако да постоји контрола уноса потенцијалних контаминаната (довод ваздуха чији квалитет приближно одговара степену чистоће класе Д може бити одговарајући) и посљедице случајног ослобађања живих организама. Степен примјене контроле треба бити примјерен природи организама који се користе у процесу. У овом простору у најмањем мора се одржавати негативан притисак у односу на спољашњу средину и мора бити обезбјеђено ефикасно уклањање

мањих количина контаминаната ношених ваздухом.

РАЧУНАРСКИ СИСТЕМ

Систем који обухвата уношење података, електронску обраду и производњу информација које се користе за извјештаје или за аутоматску контролу.

КРОСКОНТАМИНАЦИЈА

Контаминација материјала или производа са другим материјалом или производом.

ЦРУДЕ ПЛАНТ

Свјежа или осушена љековита биљка или њени дијелови.

КРИОГЕНИ КОНТЕЈНЕР

Контејнер дизајниран за чување течног гаса на екстремно ниској температури.

ЦИЛИНДАР

Контејнер дизајниран за чување гаса под високим притиском.

ЕГЗОТИЧНИ ОРГАНИЗАМ

Биолошки агенс за који одговарајуће болести не постоји у датој земљи или географском подручју, или је болест предмет профилактичких мјера или је предузет програм искорјењивања болести у датој земљи или географском простору.

ГОТОВ ПРОИЗВОД

Медицински производ који је прошао све фазе производње, укључујући паковање у финални контејнер.

БИЉНИ МЕДИЦИНСКИ ПРОИЗВОД

Медицински производ који садржи, као активну компоненту, биљни материјал и/или биљни љековити препарат.

ИНФЕКТИВАН

Контаминиран са страним биолошким агенсом и због тога у стању да рашири инфекцију.

КОНТРОЛА У ТОКУ ПРОЦЕСА

Провјере које се изводе током производње да би се пратио, и ако је потребно, подесио процес и осигурало да је производ усклађен са спецификацијом. Контрола средине или опреме може се такође сматрати дијелом контроле у току процеса.

МЕЃУПРОИЗВОДИ

Дјелимично обрађен материјал који се мора подвргнути производним фазама прије него што постане полупроизвод.

ТЕЧНИ ГАСОВИ

Они гасови који на нормалној температури и притиску пуњења остају течни у цилиндру.

ЦИЈЕВ СА ВИШЕ ОТВОРА

Опрема или апарати дизајнирани да омогуће да се један или више контејнера са гасом пуне паралелно из истог извора.

ПРОИЗВОДЊА

Све активности у вези набавке полазних супстанци, паковног материјала и производа, процес производње, процесна контрола, одобравање супстанци и материјала за производњу, односно пуштање у промет готовог производа, складиштење, дистрибуција лијекова и одговарајућа испитивања квалитета готовог производа.

ПРОИЗВОЂАЧ

Носилац одобрења за производњу што је дато у члану 40. Директиве 2001/83/ЕЦ.

ЉЕКОВИТА БИЉКА

Цијела или дио биљке која се користи у медицинске сврхе.

ЛИЈЕК

Свака супстанца или комбинација супстанци која се користи за лијечење или спречавање болести код људи или животиња.

Свака супстанца или комбинација супстанци која се може аплицирати на људе или животиње у сврху медицинског дијагностицирања или обнављања, корекције или модификовања физиолошких функција код људи или животиња, такође се сматра лијеком.

ПАКОВАЊЕ

Све операције, укључујући пуњење и етикетирање, којима се полупроизвод подвргава да би прешао у готов производ тј. да би се завршио процес производње.

Напомена: Стерилно пуњење се не би требало посматрати као дио паковања, полупроизвод се пуни, али се не пакује завршно у примарни контејнер.

ПАКОВНИ МАТЕРИЈАЛ

Материјал који се користи за паковање лијека, изузев збирног паковања које се користи приликом транспорта или отпремања. Материјал за паковање може бити за унутрашње или спољно паковање у зависности од тога да ли ће бити у директном контакту са производом или не.

ПРОЦЕДУРЕ

Описи операција који се брину да су предузете све активности као и мјере које се директно или индиректно односе на производњу.

ПРОИЗВОДЊА

Све операције укључене у израду лијека, од пријема материјала, израде и паковања до његовог комплетирања као готовог производа.

КВАЛИФИКАЦИЈА

Документован поступак којим се потврђује да сва опрема и систем функционишу исправно и дају коензистентно очекиване резултате. Термин валидација се некад употребљавао и у ширем значењу обухватајући појам квалификације.

КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Видјети Главу I из Општих смјерница GMP.

КАРАНТИН

Статус стартних или паковних материјала, интермедијера, полупроизвода или готових производа одвојених физички или другим ефикасним средствима док се не донесе одлука о њиховом одобравању или одбијању.

РАДИОФАРМАЦЕУТИЦИ

“Радиофармацеутици“ су лијекови који када су припремљени за употребу садрже један или више радионуклеида (радиоактивних изотопа) коришћених у медицинску сврху (члан 1 (16) Директиве 2001/83/ЕС).

УСКЛАЂИВАЊЕ

Поређење између теоретски и актуелно произведеног или искориштеног производа или материјала.

ЗАПИС

Видјети Главу IV из општих смјерница GMP.

ДОРАДО

Увођење цијеле или дијела претходних серија захтјеваног квалитета у другу серију у одређеној фази производње.

ПОНОВНА ОБРАДА

Прерада цијеле или дијела серије производа неодговарајућег квалитета од одређене фазе производње тако да се њен квалитет може учинити прихватљивим једном или више додатних операција.

ПОВРАТ

Враћање лијека који може, а и не мора имати нарушен квалитет произвођачу или

дистрибутеру.

СПЕЦИФИКАЦИЈА

Видјите Главу IV из општих смјерница GMP.

СИРОВИНА

Свака супстанца која се користи у производњи лијека, искључујући паковне материјале.

СТЕРИЛНОСТ

Стерилност је одсуство живих микроорганизама. Услови теста стерилности дати су у Европској фармакопеји.

СИСТЕМ

Користи се у смислу регулација међусобних активности и технике које су обједињене да чине организовану цјелину.

ВАЛИДАЦИЈА

Документован поступак у складу са Додатком 11 смјерница Добре произвођачке праксе, којим се потврђује да методе, системи, опрема, процеси, одређени производни поступак или свеукупне активности у производњи неког лијека, полазне супстанце и паковни материјали доводе коензистентно до очекиваних резултата.