

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

#### Članak 47.

(Puštanje serije lijeka na tržište)

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

#### Članak 48.

(Stabilnost medicinskih plinova)

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

### POGLAVLJE IX - UGOVORENE AKTIVNOSTI

#### Članak 49.

(Ugovorne GMP relevantne aktivnosti)

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

### POGLAVLJE X - PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

#### Članak 50.

(Blži uvjeti prostora, kadra i opreme)

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

#### Članak 51.

(Usklađivanje poslovanja)

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

#### Članak 52.

(Stupanje na snagu)

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

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

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

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

## ПРАВИЛНИК О ДОБРОЈ ПРОИЗВОЂАЧКОЈ ПРАКСИ ЗА МЕДИЦИНСКЕ ГАСОВЕ

### ПОГЛАВЉЕ I - ОСНОВНЕ ОДРЕДБЕ

#### Члан 1.

(Предмет Правилника)

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

#### Члан 2.

(Дефиниције)

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

- регулисање истицања гаса при атмосферском притиску и собној температури.
- в) **Цертификати анализе** су документи у којима су сумирани резултати тестирања узорка производа или материјала, те процјењена њихова усклађеност са одобреном, припадајућом спецификацијом квалитета.
- г) **Цистерна** је термички изолиран spremnik фиксиран на возило, намијењен за транспорт течног и криогеног гаса.
- д) **Гас** је свака супстанца која се при условима притиска од 1.013. бара и температуре + 20°C. налази у гасовитом стању или има напон пара већи од 3 бара при температури од + 50°C.
- ђ) **Главна документација о производном мјесту** (енгл. Site Master File, SMF) је документ који се користи у фармацеутској индустрији и који садржи информације о ГМП активностима произвођача.
- е) **Извјештаји** су документи којима се потврђује провођење одређене активности или истраге, заједно са резултатима, закључцима и препорукама.
- ж) **Компримовани гас** је гас који се, када је напуњен под притиском за транспорт, налази у гасовитом стању на температурама изнад – 50°C.
- з) **Криогена посуда за кућну употребу** је мобилна криогена посуда која садржи криогени кисик и из које се дозира гасовити кисик у пацијентовом дому.
- и) **Криогени гас** је гас који се налази у течном стању при вриједности притиска од 1.013. бара и температуре испод -150°C.
- ј) **Медицински гас** је гас или мјешавина гасова, класификован као лијек.
- к) **Мобилна криогена посуда** је изолирани spremnik дизајниран тако да одржава садржај у течном стању. Под овим појмом се не подразумијевају резервоари.
- л) **Производња активне супстанце** обухвата све фазе производње и прочишћавања гаса.
- љ) **Производња медицинског гаса** обухвата активности за примања активне супстанце, пуњења у одговарајуће spremнике, те дистрибуције медицинског гаса до мјеста његове примјене.
- м) **Производ** представља произведену активну супстанцу, односно медицински гас.
- н) **Протокол** је документ у којем су садржане инструкције за провођење и евидентирање проведене операције.
- њ) **Разлагање ваздуха** (енгл. *Air Separation*) је процес компримовања и утјечавања ваздуха при екстремно ниским температурама и његовог разлагања на саставне компоненте методом фракционе дестилације.
- о) **Резервоар** је статички spremnik намијењен за складиштење течног или криогеног гаса.
- п) **Спецификација** је документ којим су детаљно описани захтјеви са којима производ и полазни материјал треба бити усклађен.
- р) **Сpremник** је посуда која је у директном контакту са гасом и која је намијењена за складиштење и транспорт активне супстанце, односно посуда у коју се пуни медицински гас.
- с) **Батерија боца** представља више, заједно причвршћених боца, са заједничким прикључком, кој се превозе и користе као једна цјелина.
- т) **Течни гас** је гас који се, када је напуњен за транспорт, налази дјеломично у течном (или чврстом) стању на температурама изнад -50°C.
- аа) **Уговори о квалитету** је писани уговор којим се уређују уговорене ГМП активности између даваоца и примаоца уговора, а који укључује све аспекте који могу утицати на квалитет производа. Њиме су дефинисане улоге и одговорности даваоца и примаоца уговора, а у циљу осигурања усклађености са ГМП.
- бб) **Упутства за производњу, паковање и контролу квалитета** су документи који дају податке о кориштеним полазним материјалима, опреми и компјутеризованим системима и који дају детаљна упутства како ће се проводити активности производње, паковања, узорковања и контроле квалитета.
- вв) **Вакуумирање** је процес одстрањивања резидуалног гаса из spremника/система, при притиску нижем од 1.013. бара уз кориштење вакуум система.
- гг) **Записи** су документи у којима су евидентирани различите активности подузете у циљу документовања усклађености са одобреним инструкцијама.

#### Члан 3.

(Обавеза прибављања дозволе од Агенције)

- Дјелатност производње активних супстанци гасова и медицинских гасова могу обављати само правна лица која посједују дозволу за производњу лијекова издату од Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине (у даљем тексту Агенција), без обзира да ли ће њима прометовати у Босни и Херцеговини или изван ње.
- Граница између производње активне супстанце и медицинског гаса мора бити јасно разграничена и дефинисана у документацији о лијеку.
- Производња и фазе прочишћавања гаса су подручје производње активне супстанце. Гасови улазе у фармацеутско подручје у моменту првог складиштења гаса намијењеног за фармацеутску употребу.
- Изузетно, у случајевима континуиране производње, када се гас не складишти између фаза производње активне супстанце и производње лијека, цијели процес (од улазних сировина које се користе у производњи активне супстанце до производње лијека) се сматра дијелом производње лијека.
- Наведено у ставовима (1) до (4) мора бити јасно дефинисано у документацији о лијеку.

#### Члан 4.

(Изузеци)

- Одредбе овог Правилника се не односе на производњу и руковање медицинским гасовима у болницама, изузев када се производња у болници посматра као индустријска припрема или производња.
- У случају производње у болници, релевантни дијелови овог Правилника и Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове служе као основа за ове активности.
- На аспекте сигурности радника запосленог у производњи примјењују се мериторни законски прописи који уређују ову област.

## ПОГЛАВЉЕ II - СИСТЕМ УПРАВЉАЊА КВАЛИТЕТОМ

### Члан 5.

(Фармацеутски систем квалитета/Систем управљања квалитетом)

Произвођач активних супстанци гасова и медицинских гасова је обавезан осигурати имплементираност система управљања квалитетом у складу са релевантним одредбама Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

## ПОГЛАВЉЕ III - ОСОБЉЕ

### Члан 6.

(Запослени)

Произвођач активних супстанци гасова и медицинских гасова је обавезан да, изузев одредбе за едукованост кључних радника, осигура испуњеност свих захтјева везаних за ангажовано радника, дефинисаних кроз одредбе Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

### Члан 7.

(Образованост кључних запосленика)

- (1) Сходно специфичним захтјевима у производњи медицинских гасова, кључно особље у производњи и контроли квалитета треба посједовати универзитетско образовање, ВСС VII степен или еквивалент са најмање 240 ЕЦТС бодова.
- (2) Одговорна особа за производњу треба бити дипломирани инжењер машинства или хемије или друге сродне струке са адекватним знањем и искуством, потребним за надзирање припреме производње, израду и складиштење активне супстанце, односно медицинског гаса у свим фазама производње. Едкованост одговорне особе треба бити документована.
- (3) Одговорна особа за контролу квалитета треба бити магистар фармације или дипломирани инжењер хемије са адекватним знањем и искуством за обављање послова контроле квалитета активне супстанце, односно медицинског гаса. Едукованост одговорне особе треба бити документована.
- (4) Одговорна особа за пуштање серије медицинског гаса у промет треба бити магистар фармације са адекватним знањем о цјелокупној производњи и контроли квалитета гасова и додатним знањем за испитивање лијекова. Зависно од обима активности, одговорна особа за пуштање серије лијека у промет, може обављати послове и одговорне особе за контролу квалитета. Едукованост одговорне особе треба бити документована.

## ПОГЛАВЉЕ IV - ПРОСТОР И ОПРЕМА

### Члан 8.

(Простор и опрема)

Произвођач је обавезан осигурати да су простори намијењени за производњу, контролу квалитета, те складиштење активне супстанце и медицинских гасова, смјештени, изведени, прилагођени и одржавани на начин који одговара поступцима за које су намијењени.

### Члан 9.

(Производна опрема)

- (1) Произвођач треба да обезбиједи производну опрему адекватну за примјенењени процес производње.
- (2) Производна опрема се треба користити само унутар квалификованог радног опсега.
- (3) Фиксни цјевоводи морају бити јасно означени садржајем и смјером тока.

### Члан 10.

(Одржавање производних постројења)

- (1) Периодично одржавање производних постројења (ремонт) треба се одвијати у складу са одобреним планом одржавања.
- (2) Планом из става (1) овог члана морају бити дефинисане активности које се том приликом реализују.
- (3) Одржавање производних простора проводи само едуковани радник, чија едукација мора бити документована.

### Члан 11.

(Радионице за одржавање spremника)

Радионице за одржавање spremника требају бити одвојене од производних простора и опремљене у складу са активностима које се проводе.

### Члан 12.

(Остали захтјеви за простор и опрему)

Произвођач је обавезан осигурати испуњеност и осталих захтјева везаних за простор и опрему, дефинисаних кроз одредбе Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

## ПОГЛАВЉЕ V - ДОКУМЕНТАЦИЈА

### Члан 13.

(Документација)

Произвођач активних супстанци гасова и медицинских гасова је обавезан израдити, одржавати и управљати документацијом, у складу са релевантним одредбама Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

## ПОГЛАВЉЕ VI - КОМПЈУТЕРСКИ СИСТЕМИ

### Члан 14.

(Компјутерски системи)

Произвођач активних супстанци гасова и медицинских гасова је обавезан, гдје је примјениво, осигурати испуњеност захтјева за компјутерске системе, дефинисане кроз релевантне одредбе Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

## ПОГЛАВЉЕ VII - ПРОИЗВОДЊА АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ

### Члан 15.

(Начела)

- (1) Активна супстанца се производи поступком хемијске синтезе или процесом раздвајања ваздуха на саставне компоненте.
- (2) Код производње активне супстанце процесом раздвајања ваздуха, произвођач је обавезан успоставити процес којим осигурава добијање активне супстанце захтијеваног квалитета, без обзира на квалитет ваздуха и промјене у његовом квалитету.
- (3) Произвођач мора тачно одредити тачку у којој процес производње почиње.

### Члан 16.

(Контрола квалитета активне супстанце)

- (1) Током производње, произвођач мора обезбиједити адекватан систем надзора над квалитетом активне супстанце.
- (2) Произвођач мора израдити и одржавати процедуру за провођење контроле квалитета (укључујући и процесну контролу квалитета), евидентирање и евалуирање добијених резултата.
- (3) Када производња активне супстанце представља континуирани процес (нпр. разлагање ваздуха) произвођач мора обезбиједити континуирано праћење квалитета.

- (4) Резултати континуираног праћења квалитета морају се чувати на начин који омогућава њихову евалуацију и праћење тренда.
- (5) Завршна контрола квалитета активне супстанце се врши након утакања у резервоар.
- (6) Резултати проведених контрола морају бити забиљежени и евалуирани.
- (7) Произвођач не смије одобрити активну супстанцу уколико иста не задовољава захтјеве спецификације квалитета.
- (8) Произвођач није у обавези чувати узорке активне супстанце.

#### Члан 17.

(Производна документација)

- (1) Произвођач мора израдити и одржавати процедуру за преглед и одобравање производне документације и записа о контроли квалитета сваке серије активне супстанце, укључујући означавање резервоара у којем се иста складишти, прије него активна супстанца буде одобрена и дистрибуирана, а у циљу потврде њене усклађености са одобреном спецификацијом квалитета.

#### Члан 18.

(Складиштење активне супстанце)

- (1) Резервоари за складиштење активне супстанце морају бити периодично прегледани од стране тијела надлежног за посуде под притиском.
- (2) На резервоарима намијењеним за складиштење активне супстанце мора постојати јасна ознака гаса који је ускладиштен и евидентиран серијски број и датум производње.

#### Члан 19.

(Стабилност активне супстанце)

- (1) Произвођач није у обавези проводити континуиране (*on-going*) студије стабилности у циљу потврде услова чувања и ретест период уколико су иницијални подаци о стабилности засновани на библиографским подацима.

### ПОГЛАВЉЕ VIII - ПРОИЗВОДЊА МЕДИЦИНСКИХ ГАСОВА

#### Члан 20.

(Простор за складиштење)

- (1) Простор за складиштење мора бити одговарајућег капацитета, изведен на начин којим је ризик од замјене гасова смањен на најмању могућу мјеру, односно којим је омогућено правилно складиштење: спремника, штампаног материјала, различитих гасова-готових производа, производа у карантену, те одобрених, одбијених, враћених или производа опозваних из промета.
- (2) Складишни простор мора осигурати:
  - а) одвојена, означена мјеста за различите гасове,
  - б) јасну раздвојеност и идентификацију боца/мобилних криогених посуда у различитим фазама процеса (нпр. "чекају провјеру", "чекају пуњење", "карантин", "одобрено", "одбијено").
- (3) За раздвајање и идентификацију ових простора, примјењује се приступ заснован на природи, опсегу и сложености радног процеса. Неки од прикладних начина су: исцртавање подних површина, постављање преграда, баријере и сл.
- (4) Када је статус карантена осигуран складиштењем у одвојеним просторима, приступ карантену је дозвољен само овлашћеним радницима.
- (5) Било какав други систем који замјењује физичку карантену мора осигурати исти ниво сигурности.

#### Члан 21.

(Складиштење боца и криогених посуда)

- (1) Празне боце и криогене посуде за кућну употребу након разврставања или одржавања и напуњене боце и криогене посуде за кућну употребу морају се складиштити наткривене, осигуране од непожељних временских услова.
- (2) Напуњене боце/мобилне криогене посуде морају бити складиштене и заштићене током транспорта, на начин који осигурава њихову испоруку купцима у чистом стању, а у складу с окружењем у којем се примјењују.

#### Члан 22.

(Специфични услови за складиштење)

- (1) Произвођач је у обавези, у складу са захтјевима дозволе за стављање лијека у промет, осигурати специфичне услове складиштења (нпр. за гасне мјешавине код којих долази до раздвајања фаза приликом замрзавања).

#### Члан 23.

(Чишћење складишног простора)

- (1) Складишни простори као и простори за пријем спремника за пуњење и испоруку напуњених спремника, морају се чистити и бити наткривени, изузев када се врши претакање или пуњење у цистерне и мобилне криогене посуде.

#### Члан 24.

(Издвојено складиште)

- (1) Произвођачу је дозвољено да поседује складиште дислоцирано изван производних простора, намијењено за складиштење одобрених серија медицинских гасова пуњених у боце или батерије боца.
- (2) Дислоцирано складиште мора бити наведено у производној дозволи.
- (3) Надзор над активностима које се проводе у овим складиштима врши особа одговорна за складиштење и испоручивање медицинских гасова. Ова одговорност мора бити јасно дефинисана у опису послова особе која је од стране произвођача именована одговорном особом за складиштење и испоручивање медицинских гасова.

#### Члан 25.

(Штампани материјал)

Произвођач мора обезбиједити сигурно и безбједно чување штампаних материјала.

#### Члан 26.

(Контаминација)

- (1) Произвођач мора да подузме активности за спречавање контаминације (или унакрсне контаминације другим гасовима) која се током производње медицинских гасова у затвореном систему може појавити код поновне употребе спремника за пуњење.
- (2) Захтјеви који се односе на боце примјењују се и на батерије боца.

#### Члан 27.

(Производни простори)

- (1) Простор за провјеру, припрему, пуњење и складиштење боца и мобилних криогених посуда мора бити одвојен од простора у којима се производе немедицински гасови. Мијешање боца, односно мобилних криогених посуда између ових простора мора бити онемогућено.
- (2) Дозвољено је да се провјера, припрема, пуњење и складиштење других гасова одвија у истим просторима, под условима који осигуравају да је квалитет тих гасова у складу са спецификацијом квалитета за медицинске гасове, те да се производни поступци одвијају у складу с ГМП.

## Члан 28.

## (Производна опрема)

- (1) Производна опрема мора бити пројектована тако да осигурава да се одговарајући гас пуни у за то одговарајући spremnik.
- (2) Унакрсни спојеви између цијеви кроз које пролазе различити гасови се морају избјегавати. Уколико су унакрсни спојеви ипак потребни (нпр. за пуњење гасних мјешавина), произвођач је у обавези да квалификацијом опреме и валидацијом процеса потврди да не постоји ризик од унакрсне контаминације између различитих гасова.
- (3) Додатно, рампе за пуњење морају бити опремљене одговарајућим прикључцима који су у складу са националним или интернационалним стандардима.
- (4) Произвођач је у обавези пажљиво контролисати употребу прикључака, усклађених са различитим стандардима, а који се користе на истом мјесту пуњења као и употребу адаптера који се код специфичних система за пуњење користе као премосница.
- (5) Дијелови производне опреме који долазе у контакт с гасом не смију бити реактивни, адитивни или абсорптивни до границе која може утицати на квалитет производа.

## Члан 29.

## (Резервоари и аутоцистерне)

- (1) Резервоари и аутоцистерне морају бити намијењени за складиштење и транспорт једне врсте гаса дефинисаног квалитета.
- (2) Дозвољено је да се медицински гасови складиште или транспортују у резервоарима и другим spremnicima који се користе за складиштење, односно транспорт истог али немедицинског гаса, под условом да је његов квалитет најмање једнак квалитету медицинског гаса и да су ГМП захтјеви испоштовани. Овакво поступање мора бити базирано на процјени ризика који може утицати на квалитет медицинског гаса.
- (3) Произвођач мора кроз процедуре и/или упутства дефинисати поступке које је неопходно подузети када се аутоцистерна или друга посуда која се примјењивала за транспорт немедицинског гаса (под раније дефинисаним условима) или након операција редовног одржавања, пренамјени у посуду за медицински гас. Овај поступак мора укључити аналитичка испитивања.

## Члан 30.

## (Систем за допремање гаса)

Заједнички систем за допремање гаса до прикључних рампи за пуњење медицинских и немедицинских гасова је дозвољен само ако је метода којом се онемогућава поврат гаса из линије за немедицинске гасове према линији за медицинске гасове валидирана.

## Члан 31.

## (Прикључне рампе за пуњење гасова)

- (1) Прикључне рампе за пуњење гасова морају бити намијењене само за једну врсту медицинског гаса или за једну мјешавину медицинског гаса.
- (2) Пуњење немедицинских гасова преко прикључне рампе за пуњење медицинских гасова је дозвољено само ако произвођач докаже да је поступак прихватљив и да се проводи под контролисаним условима. У овим случајевима, квалитет немедицинског гаса мора бити најмање једнак квалитету медицинског гаса а ГМП захтјеви испоштовани. Пуњење се тада проводи у циклусима.

## Члан 32.

## (Поправке и одржавање опреме)

- (1) Поправке и одржавање опреме (укључујући чишћење и испирање) не смију утицати на квалитет медицинских гасова.
- (2) Произвођач је у обавези да кроз процедуре и/или упутства дефинише мјере које је неопходно подузети након активности које могу довести до нарушавања интегритета система да би се осигурало да опрема није контаминирана на начин који негативно утиче на квалитет производа.
- (3) Записи о проведеним активностима се морају чувати.

## Члан 33.

## (Производна серија)

- (1) Произвођач је обавезан за операције пуњења дефинисати серију.
- (2) Прије пуњења у боце и мобилне криогене посуде, произведеној серији гаса се додјељује серијски број.
- (3) Свака произведена серија се контролише у складу са одобреном спецификацијом квалитета и одобрена за пуњење.
- (4) Свака боца или мобилна криогена посуда одређене серије мора бити на одговарајући начин означена.
- (5) Број серије и рок трајања морају бити назначени на етикетама.

## Члан 34.

## (Производна документација)

- (1) Подаци наведени у записима о производњи сваке серије боца/покретних криогених посуда, морају за сваки напуњени spremnik осигурати сљедивост кроз све фазе пуњења.
- (2) За сваку серију се мора документовати:
  - а) назив производа,
  - б) број серије,
  - в) датум и вријеме пуњења,
  - г) идентитет особе/а која је обавила сваки значајни корак (пријем, припрему прије пуњења, пуњење, итд.),
  - д) повезница са серијом гаса/гасова коришћеном/им у поступку пуњења, а у циљу потврђивања да је/су прије фазе пуњења серија идентификована/е, контролисана/е у складу са спецификацијом квалитета и одобрена/е за фазу пуњења,
  - ђ) опрема коришћена у фази пуњења (нпр. прикључна рампа),
  - е) број боца/покретних криогених посуда припремљених за пуњење, њихов серијски број и запремину,
  - ж) активности које су проведене прије пуњења,
  - з) кључне провјере којима се осигурава исправно пуњење боца/покретних криогених посуда у стандардним условима,
  - и) резултати одговарајућих провјера на основу којих се потврђује да су боце/покретне криогене посуде напуњене,
  - ј) узорак етикете на којој је евидентиран број произведене серије, рок трајања и други додатни подаци који се штампају,
  - к) спецификација квалитета готовог производа и резултати анализе контролисаних параметара квалитета (укључујући повезнице са калибрационим статусом коришћене лабораторијске опреме),
  - л) број одбијених боца/покретних криогених посуда, њихов серијски број и разлог за њихово одбијање,

- м) број напуњених/покретних криогених посуда и њихов серијски број,
- н) детаљи о сваком проблему или неубичајеном догађају, те за свако одступање од одобреног упутства за пуњење, потписано одговорне особе за производњу,
- њ) одлука QP-а о пуштању серије медицинског гаса у промет са датумом и потписом.

## Члан 35.

(Записи о испоруци)

- (1) О свакој серији медицинског гаса, намијењеној за испоруку у болничке резервоаре се чувају записи.
- (2) Ови записи садрже следеће податке:
  - а) назив производа,
  - б) број серије,
  - ц) идентификацијску референцу која представља повезницу са spremником (резервоар/цистерна) у којем је серија одобрена,
  - д) датум и вријеме пуњења,
  - е) име особе која је пунила цистерну,
  - ф) идентификацију возача који је цистерну возио и цистерне којом је медицински гас допремљен,
  - г) значајне податке који се односе на операцију пуњења,
  - х) спецификацију квалитета готовог производа и резултате анализе контролисаних параметара квалитета (укључујући повезнице са калибрационим статусом кориштене лабораторијске опреме),
  - и) детаље о сваком проблему или неубичајеном догађају, те за свако одступање од одобреног упутства за пуњење, потписано одговорне особе за производњу,
  - ј) одлуку QP-а о пуштању серије медицинског гаса у промет са датумом и потписом.

## Члан 36.

(Транспорт криогених и течних гасова)

- (1) Транспорт криогених и течних гасова из примарног складишта, укључујући контролу прије транспорта, мора се одвијати у складу с валидираним процедурама које онемогућавају контаминацију.
- (2) Цјевоводи морају бити опремљени непробратним вентилима или другим прикладним алтернативама. Флексибилна цријева, прикључне цијеви и прикључци се морају прије употребе пропухати гасом који се пуни.
- (3) Прикључне цијеви за пуњење цистерне или другог spremника морају бити опремљене спојницама специфичним за производ. Примјена адаптера који омогућавају спајање аутоцистерне или резервоара који нису намијењени за прикључак предметног гаса, мора бити адекватно контролисана.

## Члан 37.

(Претакање испорученог гаса)

Допуњавање резервоара је дозвољено само ако је испоручени гас истог, специфичног квалитета и ако је тестирањем узорка потврђен захтијевани квалитет. При томе се може узорковати испоручени гас или гас из резервоара, а након претакања испорученог гаса.

## Члан 38.

(Сpreмници и додаци)

- (1) Боце, мобилне криогене посуде и вентили морају одговарати захтијеваним техничким спецификацијама и другим релевантним захтијевима дозволе за стављање лијека у промет, те морају бити намијењени само за један медицински гас или мјешавину медицинских гасова.

- (2) Боце, мобилне криогене посуде и вентили морају бити провјерени прије прве употребе у производњи и требају бити одржавани на прописан начин.
- (3) Боја боце мора бити у складу с релевантним стандардима.
- (4) Произвођач је у обавези успоставити систем који осигурава сљедивост боца и мобилних криогених посуда.

## Члан 39.

(Провјера и одржавање spremника)

- (1) Поступци провјере и одржавања не смију утицати на квалитет и сигурност медицинског производа.
- (2) Вода која се користи за тестирање хидростатског притиска у боцама мора најмање задовољити захтјеве квалитета воде за пиће.
- (3) Да би се осигурало да нису контаминирани водом или другим контаминантима, као дио поступка провјере и одржавања, боце се прије уградње вентила морају подвргнути визуелном прегледу.
- (4) Провјера боца се проводи:
  - а) када се нове боце први пут стављају у употребу,
  - б) након сваког законски прописаног тестирања хидростатског притиска или еквивалентног тестирања при којем се вентил одстрањује,
  - ц) сваки пут када се врши замјена вентила.
- (5) Да би се избјегла контаминација боце, вентил након постављања мора бити затворен.
- (6) Када постоји сумња, везана за услове унутрашњости боце, вентил се мора одстранити и извршити визуелни преглед унутрашњости боце.

## Члан 40.

(Одговорност за одржавање spremника)

- (1) Одржавање и поправка боца, мобилних криогених посуда и вентила су одговорност произвођача лијека.
- (2) Подуговарање активности из става (1) овог члана мора бити засновано на уговору о квалитету потписаном са одобреним уговорним партнером.
- (3) Да би потврдио да су задовољени одговарајући стандарди, произвођач мора провести аудит уговорног партнера.

## Члан 41.

(Провјере прије пуњења)

- (1) Провјере које се проводе прије пуњења укључују:
  - а) Провјеру боца према дефинисаној процедури, а у циљу потврде постојања заосталог притиска у боци. Уколико се утврди да боца нема заостали притисак у себи потребно је извршити испирање боце у складу са валидираним поступком:
    1. Уколико је боца опремљена вентилом за одржавање минималног притиска, без индикатора присуства заосталог притиска, функционална исправност вентила мора бити провјерена. Уколико се установи да вентил не функционише правилно, боцу је потребно сервисирати.
    2. Када нема заосталог притиска у боци која није опремљена вентилом за одржавање минималног притиска, боца се мора издвојити ради додатних провјера, а у циљу потврђивања да боца није контаминирана водом или другим контаминантима. Додатна провјера обухвата интерну визуелну инспекцију након које слиједи чишћење валидираним поступком.

- б) провјеру да су све етикете о претходној производној серији одстрањене,
- в) провјеру да су оштећене етикете одстрањене и замијењене исправним етикетама,
- ф) визуалну провјеру вањског изгледа сваке боце, мобилне криогене посуде и вентила, а у циљу утврђивања постојања удубљења или других оштећења, као и очистићења уљем или мастима. У случају потребе исте је потребно очистити,
- д) провјеру да је прикључак сваке боце или криогене мобилне посуде одговарајући за предметни гас,
- ђ) провјеру да ли је проведено атестирање боце или покретне криогене посуде у складу с националним прописима,
- е) датум сљедећег тестирања вентила, гдје је примјењиво,
- ж) провјеру да су на боцама или мобилним криогеним посудама проведена сва тестирања у складу релевантним прописима (нпр. хидростатски притисак или еквивалентан тест за боце),
- з) провјеру да је боја боце у складу са дозволом за стављање лијека у промет.

#### Члан 42.

(Припрема spremника враћених на пуњење)

- (1) Боце враћене на поновно пуњење морају бити припремљене на начин који минимизира ризик од контаминације и који је у складу са процедурама дефинисаним у документацији о лијеку. Ове процедуре, које обухватају поступке вакумирања и/или испирања боца, морају бити валидиране.
  - (2) Мобилне криогене посуде враћене на поновно пуњење морају бити припремљене на начин који минимизира ризик од контаминације и који је у складу са процедурама дефинисаним у документацији о лијеку.
  - (3) Поступци који се користе за припрему мобилних криогених посуда без заосталог притиска морају бити валидирани.
- (3) Уколико у документацији о лијеку није другачије прописано, план узорковања и анализа гаса из боца морају бити у складу са сљедећим захтјевима:
- а) За једнокомпонентне медицинске гасове у боцама, напуњене на прикључним рампама, гас из најмање једне боце сваког циклуса пуњења се анализира на идентитет и садржај активне супстанце.
  - б) За једнокомпонентне медицинске гасове у боцама, напуњене у исто вријеме у непрекинутом циклусу пуњења, гас из најмање једне боце се анализира у циљу потврде идентитета и одређивања садржаја гаса. Примјер непрекинутог циклуса пуњења је једна смјена у којој производњу врши исто особље, истом опремом и истом, одобреном серијом гаса за пуњење.
  - в) У случају када се медицински гас производи мијешањем два или више гасова у боци, преко истог разводника, гас из сваке боце се анализира у циљу потврде идентитета и садржаја сваке компоненте гаса. У случају валидираног, аутоматизованог процеса пуњења дозвољено је контролисати мањи број боца.
  - г) За претходно измјешане гасове, код којих се врши континуирана контрола квалитета током процеса производње предметне мјешавине, примјењују се исти принципи као и за једнокомпонентне гасове.
  - д) За претходно измјешане гасове, код којих се не врши континуирана контрола квалитета током процеса производње предметне мјешавине, примјењује се исти принцип као и за медицинске гасове произведене мијешањем гасова у боци.
  - ђ) Уколико није другачије оправдано, потребно је вршити анализу садржаја воде.
- (4) Уколико произвођач посједује сертификат анализе садржаја аутоцистерне из које се врши претаканање, узорковање гаса из криогених посуда које су код купца (болнички резервоари или криогене посуде за кућну употребу), а које се на лицу мјеста допуњавају из аутоцистерне, није неопходно. Произвођач је у обавези документовати да је и након узастопних допуњавања, квалитет гаса у spremнику у складу са одобреном спецификацијом квалитета.

#### Члан 43.

(Исправност пуњења)

- (1) Произвођач је обавезан обезбиједити одговарајуће провјере којима се осигурава да је свака боца/мобилна криогена посуда исправно напуњена.
  - (2) Свака напуњена боца мора бити подвргнута тесту цурења кориштењем адекватне методе. Тест метода не смије довести до контаминације излаза вентила и када је могуће мора бити проведена након узимања узорка за контролу квалитета.
  - (3) Након пуњења, боце се пломбирају, а вентили на адекватан начин заштите од контаминације.
- (5) Другачији поступци узорковања и испитивања су прихватљиви само уколико је документовано да осигуравају најмање исти степен квалитета.
- (6) Чување узорака медицинских гасова се не захтијева.

#### Члан 46.

(Контрола квалитета медицинског гаса)

- (1) Током производње, произвођач је обавезан обезбиједити адекватан систем надзора над квалитетом активне супстанце.
  - (2) Произвођач је обавезан израдити и одржавати процедуру за провођење контроле квалитета, евидентирање и евалуирање добијених резултата.
  - (3) Свака серија медицинског гаса (боце, мобилне криогене посуде, болничке цистерне) мора бити контролисана складу са спецификацијом квалитета и одобрена за пуштање у промет.
  - (4) Уколико није другачије захтијевано у документацији о лијеку, приликом завршног испитивања мобилних криогених посуда, у свакој посуди се потврђује идентитет и садржај гаса. Тестирање по производној серији је дозвољено само ако се документује да је садржај гаса у сваком spremнику у складу са постављеним лимитом.
- (1) Произвођач је обавезан израдити и одржавати упутство за узорковање медицинских гасова.
- (2) Узорковање се проводи у складу са планом узорковања и документује.

#### Члан 44.

(Мјешавине гасова)

Када се медицински гас производи мијешањем два или више различитих гасова (у линији прије пуњења или директно у боцама), процес мијешања мора бити валидиран како би се осигурало да су гасови у свакој боци прописно измијешани, односно да је мјешавина хомогена.

#### Члан 45.

(Узорковање медицинских гасова)

- (5) У случају континуираног процеса производње, у циљу осигурања усклађености гаса са одобреном спецификацијом квалитета, мора се обезбиједити адекватна процесна контрола квалитета.
- (6) Записи о проведеној контроли квалитета најмање садрже:
- назив производа
  - серијски број
  - референце на важећу спецификацију квалитета
  - резултате испитивање
  - датум испитивања
  - иницијале особе која је провела испитивање
  - иницијале особе која је потврдила резултате испитивање
  - јасну одлуку о квалитету - одобравању или одбацивању
- (7) Резултати проведених контрола морају бити забиљежени и евалуирани.
- (8) Резултати проведених контрола се чувају на начин који омогућава њихову евалуацију и праћење тренда.

## Члан 47.

(Пуштање серије лијека на тржиште)

- Произвођач мора израдити и одржавати процедуру којом су описне све активности које се проводе приликом пуштања у промет сваке произведене серије медицинског гаса.
- За сваку серију медицинског гаса QP је обавезан потписати одобрење за пуштање серије у промет.
- QP не смије пустити на тржиште серију која није произведена у складу са производном документацијом и која није усклађена са одобреном спецификацијом квалитета.
- QP води евиденцију о серијама пуштеним на тржиште.

## Члан 48.

(Стабилност медицинских гасова)

Континуирана (*on-going*) студија стабилности се не захтијева у случајевима када је иницијална студија стабилности замијењена библиографским подацима.

## ПОГЛАВЉЕ IX - УГОВОРЕНЕ АКТИВНОСТИ

## Члан 49.

(Уговорне ГМП релевантне активности)

Произвођач је обавезан да осигура да су све ГМП релевантне активности, чију је реализацију повјерио другом произвођачу, односно трећој страни, проведене и документоване у складу са релевантним одредбама Правилника о доброј произвођачкој пракси за лијекове.

## ПОГЛАВЉЕ X - ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

## Члан 50.

(Ближи услови простора, кадра и опреме)

Ентитетска министарства надлежна за послове здравља и Одјел за здравство Брчко Дистрикта ближе ће прописати критеријуме у погледу испуњености услова за простор, кадар и опрему, а у складу са одредбама овог правилника и у року од 90 дана од дана ступања на снагу истог.

## Члан 51.

(Усклађивање пословања)

Произвођачи су дужни да своје пословање и организацију рада ускладе са одредбама овог Правилника у року од 180 дана од дана његовог ступања на снагу.

## Члан 52.

(Ступање на снагу)

Овај Правилник ступа на снагу осмог дана од дана објаве у "Службеном гласнику БиХ".

Број 10-02.3-3305/18  
29. јуна 2018. године

Председавајући  
Стручног савјета  
Мр иур **Ведран Марчинко**, с. р.

## 680

Na osnovu člana 122, a u skladu sa članom 77. Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 58/08), Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine objavljuje

**SPISAK  
LIJEKOVA ZA KOJE SU IZDATE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKOVA U PROMET NA TRŽIŠTU  
BOSNE I HERCEGOVINE**

U periodu od 1. januara 2018. do 31. marta 2018. godine izdate su Dozvole za upis u Registar sljedećih lijekova:

Red. br.	Naziv lijeka	Proizvođač	INN	Oblik	Jacina	Pakovanje	Način izdavanja	Broj dozvole	Datum rješenja	Važi do
1	FOLESSA	BOSNALLJEK d.d.	folna kiselina	tableta	5 mg/1 tableta	20 tableta (2 PVC/PVDC//AI blistera sa po 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-3833/17	30.01.2018	29.01.2023
2	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	8 mg/1 tableta	30 tableta (3 OPA/AI/PVC//AI blistera po 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8710/16	16.01.2018	15.01.2023
3	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	4 mg/1 tableta	30 tableta (3 OPA/AI/PVC//AI blistera po 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8711/16	16.01.2018	15.01.2023
4	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	4 mg/1 tableta	20 tableta (2 OPA/AI/PVC//AI blistera po 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8712/16	16.01.2018	15.01.2023
5	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	4 mg/1 tableta	10 tableta (1 OPA/AI/PVC//AI blister sa 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8713/16	16.01.2018	15.01.2023
6	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	8 mg/1 tableta	20 tableta (2 OPA/AI/PVC//AI blistera po 10 tableta), u kutiji	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8714/16	16.01.2018	15.01.2023
7	DEXAMETHASON Krka	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	deksametazon	tableta	8 mg/1 tableta	10 tableta (1 OPA/AI/PVC//AI blister	Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept	04-07.3-1-8715/16	16.01.2018	15.01.2023