

На основу члана 29. став 2. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", бр. 84/04 и 85/05 - др. закон),
Министар здравља доноси

Смернице Добре произвођачке праксе

*Смернице су објављене у "Службеном гласнику РС", бр.
28/2008 од 18.3.2008. године.*

І. УВОД

Фармацеутска индустрија у Европској унији (ЕУ) одржава висок стандард обезбеђења квалитета у развоју, производњи и контроли лекова. Поступком за издавање дозволе за стављање лека у промет обезбеђена је усаглашеност лекова са важећим захтевима у погледу безбедности, квалитета и ефикасности, коју процењују надлежне институције. Поступком за издавање дозволе за производњу обезбеђено је да сви лекови који имају дозволу за стављање у промет на европском тржишту буду произведени од стране произвођача који поседују дозволу за производњу и који су редовно инспектовани од стране надлежне институције. Дозвола за производњу неопходна је свим произвођачима лекова на територији Европске заједнице, без обзира да ли је лек у промету у заједници или ван ње.

Две директиве које прописују принципе и смернице Добре произвођачке праксе (GMP) за лекове, усвојене су од стране Комисије Европске уније. Директива 2003/94/ES се односи на лекове који се користе у хуманој медицини, док се Директива 91/412/EEС односи на лекове који се користе у ветеринарској медицини. У сагласности са овим директивама објављене су детаљне смернице Добре произвођачке праксе, које се користе приликом процене документације за издавање дозволе за производњу лекова и као основа за инспекцију произвођача лекова.

Принципи Добре произвођачке праксе и детаљне смернице се односе на све производне поступке за које је потребна дозвола према члану 40. Директиве 2001/83/ES и члану 44. Директиве 2001/82/ES измењене и допуњене Директивом 2004/27/EEС, односно 2004/28/ES. Смернице Добре произвођачке праксе односе се и на све остале фармацеутске производне поступке, као што су производња лекова у болницама и производња лекова намењених за клиничка испитивања.

Државе чланице ЕУ и индустрија су се сагласиле да се у производњи лекова који се користе у ветеринарској медицини примењују исти захтеви смерница Добре произвођачке праксе који се примењују и у производњи лекова који се користе у хуманој медицини. Извесне разлике у смерницама Добре произвођачке праксе дате су у два посебна анекса намењена лековима који се користе у ветеринарској медицини и имунолошким ветеринарским лековима.

Смернице Добре произвођачке праксе се састоје од два дела Основних захтева и посебних анекса. Део I даје принципе Добре произвођачке праксе за лекове. Део II представља смернице Добре произвођачке праксе за активне супстанце које се употребљавају као полазне супстанце у производњи лекова.

Поглавља из Основних захтева Дела I заснивају се на принципима Добре произвођачке праксе у производњи лекова који су дефинисани у Директивама 2003/94/ES и 91/412/EEС. Поглавље 1 "Управљање квалитетом" даје основни концепт обезбеђења квалитета који се примењује у производњи лекова. У сваком следећем поглављу дати су принципи који дају кратак преглед циљева обезбеђења квалитета који се односе на то поглавље и део текста који произвођачу обезбеђује довољно детаља како би био упознат са значајним принципима за њихово остваривање.

Део II смернице Добра произвођачка пракса је скорије установљен као такав. Његову основу чини ICH смерница, објављена као ICH Q7a смерница о "активним

фармацеутским састојцима" и која је као анекс 18 смерница Добре произвођачке праксе препоручена за добровољну примену 2001. године. На основу измењеног члана 47. и члана 51. Директиве 2001/83/ES, односно Директиве 2001/82/ES, које су допуњене, Комисија ЕУ је прописала и објавила детаљне смернице и принципе Добре произвођачке праксе за активне супстанце које се употребљавају као полазне супстанце у производњи лекова. Текст ранијег анекса 18. сада представља нови, Део II смерница Добре произвођачке праксе која се примењује за хумане и ветеринарске лекове.

Основним захтевима Добре произвођачке праксе, представљеним у Делу I и Делу II, додати су посебни анекси у којима су дати детаљни захтеви у вези са специфичним подручјима примене. За неке производне процесе, примењују се различити анекси истовремено (нпр. анекс о стерилним производима и анекс о радиофармацеутским, односно биолошким производима).

Речник неких термина који се користе у смерницама Добре произвођачке праксе налази се после анекса а неки од анекса садрже свој речник.

Смернице Добре произвођачке праксе не обухватају аспекте безбедности особља запосленог у производњи, што је од изузетног значаја у производњи неких лекова као што су високо реактивни, биолошки и радиоактивни лекови. Ова питања посебно се разматрају у другим прописима Европске заједнице или у националним прописима.

Смернице Добре произвођачке праксе подразумевају да су, од стране произвођача, захтеви из дозволе за стављање лека у промет који се односе на безбедност, квалитет и ефикасност, системски инкорпорирани у све производне, контролне и поступке пуштања серије лека у промет.

Производња лекова се у току дугог периода обавља у складу са смерницама 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 нахођењу, као инструмент за увођење система квалитета у фармацеутски сектор. CEN/ISO стандарди су узети у обзир приликом припреме ових смерница, али не и терминологија која се у њима користи.

Смерницама Добре произвођачке праксе узето је у обзир да постоје прихватљиве методе, поред оних које су у њима описане, којима се могу достићи принципи обезбеђења квалитета. Смерницама се не жели спречити развој нових приступа или нових технологија које су валидиране и које обезбеђују задовољавајући ниво обезбеђења квалитета, а у најмањем исти као онај захтеван смерницама. Смернице Добре произвођачке праксе се редовно ажурирају.

1. ДЕО - ОСНОВНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА

I. УПРАВЉАЊЕ КВАЛИТЕТОМ

Принципи

Носилац дозволе за производњу лекова (у даљем тексту: произвођач) мора да обавља производњу на начин којим је обезбеђено да лекови квалитетом одговарају предвиђеној намени, захтевима дозволе за стављање лека у промет и да у погледу безбедности, квалитета и ефикасности не представљају опасност по здравље пацијента. За испуњење свих захтева квалитета одговорно је руководство произвођача, а у њиховој реализацији активно учествује особље из различитих организационих делова и различитог нивоа одговорности, као и сви добављачи и дистрибутери који сарађују са произвођачем. Да би захтеви квалитета били испуњени, мора да постоји свеобухватно пројектован и коректно спроведен систем обезбеђења квалитета који обухвата Добру произвођачку праксу (GMP), а самим тим и контролу квалитета. Систем обезбеђења квалитета треба да буде у потпуности документован, а његова ефикасност се редовно проверава. Сви сегменти система обезбеђења квалитета треба да располажу одговарајућим, компетентним особљем, одговарајућим и довољним простором и опремом. Постоје

и додатне законске обавезе за носиоца дозволе за производњу и квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет.

1.1. Основни концепти система обезбеђења квалитета, Дobre произвођачке праксе и контроле квалитета међусобно су повезани. Они су овде описани на начин којим желе да се нагласе њихови међусобни односи и пресудан значај у производњи и контроли квалитета лекова.

Обезбеђење квалитета

1.2. Обезбеђење квалитета обухвата све значајне елементе који појединачно или заједно утичу на квалитет производа. То је скуп свих организованих поступака предузетих у циљу обезбеђења таквог квалитета лекова који је неопходан за њихову намеравану употребу, због чега, поред Дobre произвођачке праксе, обухвата и друге факторе који су изван предмета ових смерница.

Систем обезбеђења квалитета у производњи лекова мора да обезбеди:

1) да су развој и формулација фармацеутског облика лека у сагласности са захтевима Дobre произвођачке праксе (GMP) и Дobre лабораторијске праксе (GLP);

2) да су поступци производње и контроле квалитета лека јасно дефинисани уз одговарајућу примену смерница Дobre произвођачке праксе;

3) да су одговорности руководиоца јасно утврђене;

4) да су извршене припреме за производњу, набавку и употребу исправних полазних супстанци и материјала за паковање;

5) да су обављене све неопходне контроле међупроизвода, процесне контроле и валидације;

6) да се готови производи производе на одговарајући начин и контролишу према дефинисаним поступцима;

7) да се лекови не продају, нити испоручују пре него што квалификовано лице потврди да је свака серија лека произведена и контролисана у складу са захтевима дозволе за стављање у промет и свим другим захтевима који се односе на производњу, контролу квалитета и пуштање серије лека у промет;

8) да постоје одговарајући услови који обезбеђују, колико год је могуће, да складиштење, дистрибуција и руковање лековима не утичу на промену њиховог квалитета у току предвиђеног рока употребе;

9) да су дефинисане процедуре за интерне провере, односно провере квалитета на основу којих се редовно процењује ефикасност и применљивост система обезбеђења квалитета.

Добра произвођачка пракса за лекове (GMP)

1.3. Добра произвођачка пракса (GMP) је онај део обезбеђења квалитета који обезбеђује да се производи доследно производе и контролишу у складу са стандардима квалитета одговарајућим за њихову намеравану употребу и захтевима дозволе за стављање лека у промет или спецификацијама производа.

Добра произвођачка пракса се односи и на производњу и на контролу квалитета. Основни захтеви Дobre произвођачке праксе су следећи:

1) да су сви производни поступци јасно дефинисани, систематски проверавани на основу стеченог искуства и да обезбеђују доследну производњу лекова захтеваног квалитета, а према спецификацији;

2) да су критичне фазе производног процеса и значајне измене процеса валидиране;

3) да су обезбеђени сви неопходни услови за примену Дobre произвођачке праксе, укључујући: одговарајуће квалификовано и обучено особље, одговарајуће објекте и простор, одговарајућу опрему и одржавање, исправне полазне супстанце, материјал за паковање и етикете, одобрене стандардне оперативне поступке и упутства и одговарајући начин чувања и транспорта;

4) да су упутства и стандардни оперативни поступци написани инструктивним, јасним и недвосмисленим језиком и прилагођени постојећим условима;

5) да је особље обучено за коректно спровођење оперативних поступака;

6) да се у току производног процеса воде записници, ручно, односно електронски, а којима се потврђује да су све фазе, дефинисане процедурама и упутствима, у потпуности извршене и да квантитет и квалитет производа одговарају очекиваном. Свако значајно одступање мора бити записано и испитано;

7) да је документација о производњи, укључујући и дистрибуцију, на основу које је могућа следивост одређене серије лека, вођена на одговарајући начин;

8) да је ризик од оштећења квалитета лекова у току дистрибуције сведен на минимум;

9) да је обезбеђен систем за повлачење било које серије лека из промета;

10) да су рекламације на квалитет лека у промету и узроци настанка недостатка у погледу квалитета испитани, као и да су предузете одговарајуће корективне мере и мере за спречавање понављања таквих случајева.

Контрола квалитета

1.4. Контрола квалитета представља део Дobre произвођачке праксе који се односи на узорковање, спецификације и испитивања, као и на организовање, документовање и прописивање поступака који обезбеђују спровођење свих неопходних и релевантних метода испитивања квалитета полазних супстанци и готових лекова пре њихове употребе, односно пуштања у промет.

Основни захтеви контроле квалитета су следећи:

1) да постоји одговарајућа опрема, обучено особље и одобрене процедуре за узорковање, испитивање и анализу полазних супстанци, материјала за паковање, међу, полу (bulk) и готових производа, као и праћење амбијенталних услова када је то неопходно у сврху Дobre произвођачке праксе;

2) да узимање узорака полазних супстанци, паковног материјала, међу, полу (bulk) и готових производа врши обучено особље, по методама одобреним од стране контроле квалитета;

3) да су методе испитивања валидиране;

4) да се воде записи, ручно или електронски, којима се потврђује да су све захтеване процедуре за узорковање и испитивања стварно обављене. Свако одступање мора бити у потпуности записано и испитано;

5) да готови производи садрже активне супстанце које квалитативно и квантитативно одговарају спецификацији из документације достављене за добијање дозволе за стављање лека у промет, да су захтеваног степена чистоће, да су у одговарајућем паковању и исправно обележени;

6) да извештаји о резултатима испитивања и сертификати анализе полазних супстанци, међу, полу (bulk) и готових производа и формално одговарају спецификацијама. Процена квалитета производа обухвата преглед и евалуацију одговарајуће производне документације и процену одступања од предвиђених процедура;

6) да ниједна серија производа није пуштена у промет пре него што квалификованог лица за пуштање серије лека у промет одобри, односно потврди да је квалитет производа у потпуности усаглашен са захтевима спецификације из дозволе за стављање лека у промет;

7) да се чува довољан број референтних узорака полазних супстанци и готових производа како би, у случају потребе, било могуће обавити поновна испитивања квалитета производа, као и да се производи чувају у њиховом оригиналном паковању, осим у случајевима када је паковање изузетно велико.

Преглед квалитета производа

1.5. У циљу потврђивања конзистентности производног процеса и усаглашености квалитета полазних супстанци и готових производа са спецификацијама, треба да се спроводе редовни или периодичне прегледи квалитета свих производа који имају дозволу за стављање лека у промет, укључујући и оне који су намењени искључиво извозу. Овакви прегледи треба да се обављају и документују на годишњем нивоу, узимајући у обзир и претходне прегледе, што подразумева

праћење тренда и идентификовање побољшања квалитета производа и процеса. Они треба да обухвате најмање:

1) прегледе полазних супстанци и материјала за паковање који се користе у производњи, посебно у случају промене произвођача;

2) преглед критичних процесних контрола и резултата испитивања готовог производа;

3) преглед свих серија производа које не одговарају утврђеној спецификацији;

4) преглед свих значајних одступања или неусаглашености, одговарајућих испитивања и ефикасност спроведених корективних и превентивних мера;

5) преглед свих измена процеса или аналитичких метода;

6) преглед варијација дозволе за стављање лека у промет поднетих, одобрених, односно одбијених, укључујући и оне у регистрационим досијеима за треће земље;

7) преглед резултата програма праћења стабилности са приказом било каквих неповољних трендова;

8) преглед свих повраћаја, рекламација и повлачења производа из промета због неодговарајућег квалитета, као и правовремено спроведених испитивања;

9) преглед оправданости претходно спроведених корективних мера у вези са производним процесом или опремом;

10) за нове дозволе за стављање лека у промет и варијације дозвола за стављање лека у промет, преглед испуњавања обавеза везаних за квалитет лека после пуштања у промет;

11) преглед статуса квалификације релевантне опреме и помоћних система за производњу нпр. HVAC, системи за воду, компримоване гасове и друго;

12) преглед техничких уговора у циљу потврђивања њихове ажурираности.

Произвођач и носилац дозволе за стављање лека у промет, ако није у питању исто правно лице, морају да анализирају резултате ових прегледа и изврше процену да ли треба да се предузму корективне или превентивне мере или да се изврши било каква ревалидација. Разлози за такве корективне мере морају да буду документовани. Одобрене корективне и превентивне мере морају да буду спроведене ефикасно и у одређеном временском року. Треба да постоје процедуре за континуирано управљање и извештавање о корективним и превентивним мерама, а ефикасност тих процедура треба да се провери током интерних провера. Прегледи квалитета производа могу да буду груписани према врсти производа или фармацеутским облицима (нпр. чврсти, течни фармацеутски облици, стерилни производи итд).

У случају да носилац дозволе за стављање лека у промет није и произвођач тог лека, мора да постоји технички уговор који утврђује одговорност сваке од уговорних страна у припреми прегледа квалитета. Квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет, заједно са носиоцем дозволе за стављање лека у промет, гарантује да је преглед квалитета производа урађен на време и да је тачан.

II. ОСОБЉЕ

Принципи

Успостављање и одржавање одговарајућег система обезбеђења квалитета у производњи лекова зависи од особља. За извођење свих задатака за које је одговоран, произвођач лекова мора да обезбеди довољно квалификованог особља. Индивидуална одговорност мора бити документована и јасно схваћена од стране сваког појединца. Целокупно особље мора да буде упознато са принципима Добре произвођачке праксе који се на њих односе и подвргнуто почетној и континуираној обуци, укључујући и упутства о хигијени, у складу са њиховим потребама.

Општи део

2.1. Произвођач мора да располаже довољним бројем особља са неопходном квалификацијом и искуством. Одговорност сваког појединца не сме да буде толико свеобухватна да представља ризик по квалитет.

2.2. Произвођач мора да има организациону шему. Особе на одговорним радним местима морају да имају дефинисане одговорности наведене у писаној форми у опису радног места и одговарајуће овлашћење за спровођење својих одговорности. Њихове дужности могу да буду пренете само оним заменицима који имају одговарајућу квалификацију. Не сме да буде празнина или необјашњивих преклапања у одговорностима особља задуженог за примену Добре произвођачке праксе.

Кључно особље

2.3. Кључне особе су руководилац производње и руководилац контроле квалитета, а у случају да ни једна од тих особа није квалификована за задужења предвиђена важећим прописима за одговорну особу за пуштање серије лека у промет (наведене у члану 51. Директиве 2001/83/ES), тада се као кључна особа именује и квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет (QP). На кључним позицијама може да ради само особље са пуним радним временом. Руководиоци производње и контроле квалитета морају да буду независни један од другог. У великим организацијама задужења предвиђена тачкама 2.5, 2.6 и 2.7 ових смерница, могу да се пренесу на друге особе.

2.4. Дужности квалификованог лица одговорног за пуштање серије лека у промет (дате у члану 51. Директиве 2001/83/ES) могу да се резимирају на следеће:

1) квалификовано лице мора да потврди да је свака серија лека произведена и испитана, односно контролисана у складу са дозволом за стављање у промет и спецификацијом;

2) квалификовано лице мора да обезбеди контролу сваке увезене серије у земљи у коју се лек увози;

3) квалификовано лице мора, сертификатом или одобрењем за пуштање серије лека у промет, да потврди да произведена серија лека одговара захтевима спецификације одобрене у поступку стављања лека у промет, као и да су сва неопходна испитивања извршена пре стављања лека у промет.

У складу са Директивом 75/319/EES (сада Директива 2001/83/ES) и Одлуком (Случај 247/81) Суда Правде Европске заједнице, лекови који су исправно контролисани од стране квалификованог лица у Европској заједници, не морају да се поново контролишу у земљама чланицама Европске заједнице.

Лица одговорна за ове дужности морају да задовоље прописане захтеве у погледу квалификација који су дати у члану 49. Директиве 2001/83/ES, а како би доследно обављала своје дужности, она морају да буду стално и у континуитету на располагању носиоцу дозволе за производњу. Њихова одговорност може бити пренета, али само на друго/а квалификовано лице/а.

2.5. Руководилац одељења производње генерално има следећа задужења:

1) да у циљу постизања захтеваног квалитета лека обезбеди производњу и складиштење производа у складу са захтевима одговарајуће документације;

2) да одобри упутства која се односе на производне поступке и да обезбеди њихову доследну примену;

3) да обезбеди да је производна документација анализирана и потписана од стране овлашћеног лица пре него што је достављена одељењу контроле квалитета;

4) да проверава одржавање просторија и опреме у одељењу;

5) да потврди да су извршене одговарајуће валидације;

6) да потврди да је прописана почетна и континуирана обука производног особља извршена и да је прилагођена потребама.

2.6. Руководилац одељења контроле квалитета генерално има следећа задужења:

1) да одобри или одбије полазне супстанце, материјал за паковање, међу, полу (bulk) или готове производе, ако нису у складу са спецификацијом;

2) да процењује документацију сваке серије лека;

3) да обезбеди обављање свих предвиђених испитивања;

4) да одобри спецификације, упутства за узорковање, методе испитивања и друге поступке контроле квалитета;

5) да одобри и прати рад сваког извођача испитивања под уговором (сваку уговорну лабораторију за контролу квалитета);

6) да проверава одржавање одељења, просторија и опреме;

7) да потврди да су извршене одговарајуће валидације аналитичких метода;

8) да потврди да је прописана почетна и континуирана обука особља извршена и да је прилагођена потребама.

Друге дужности одељења контроле квалитета наведене су у Поглављу 6.

2.7. Руководиоци производње и контроле квалитета имају и заједничке дужности које се односе на квалитет, које могу да врше и заједнички. Те обавезе могу да обухвате:

1) одобравање писаних процедура и упутстава, укључујући и њихове измене;

2) праћење и контролу амбијенталних услова производње, односно хигијену погона;

3) валидацију процеса;

4) обуке и интерне провере;

5) одобравање и надзор добављача свих полазних материјала;

6) одобравање и надзор уговорних произвођача;

7) одређивање и контролу услова чувања полазних материјала и готових производа;

8) чување записа, извештаја и документације;

9) праћење усаглашености са захтевима Добре произвођачке праксе;

10) провере, испитивања и узорковања у циљу праћења свих чинилаца који могу да утичу на квалитет производа.

Обука

2.8. Произвођач мора да обезбеди обуку целокупном особљу које ради у производњи и лабораторијама за контролу квалитета (укључујући и техничко особље, особље задужено за одржавање и чишћење), као и за све остале чији рад може да утиче на квалитет производа.

2.9. Поред основне теоријске и практичне обуке о Доброј произвођачкој пракси, новозапослено особље мора да заврши и обуку везану за задужења за која су одговорни. Такође, треба да обезбеди и континуирану обуку, а периодично треба да врше провере њене практичне усвојености. Програм обуке мора да буде дефинисан и одобрен или од руководиоца производње или од руководиоца контроле квалитета. Потребно је да се воде записи о обуци.

2.10. Особљу које ради у производним зонама у којима постоји опасност од контаминације, нпр. у чистим просторима или просторима у којима се ради са високо активним, токсичним, заразним или сензибилизирајућим материјалима, треба да се обезбеди посебна обука.

2.11. Препоручљиво је да се, уколико је то могуће, посетиоци или особље које није прошло обуку, не уводе у просторије за производњу и контролу квалитета. У случају да то није могуће, они претходно морају да буду информисани о личној хигијени и прописаној заштитној одећи. Ове особе морају да буду строго надгледане.

2.12. Концепт обезбеђења квалитета и све мере које могу да унапреде његово разумевање и спровођење морају да буду потпуно разјашњени у току обуке.

Лична хигијена

2.13. Детаљан програм хигијене мора да буде успостављен и прилагођен различитим захтевима унутар фабрике. Програмом морају да буду обухваћене процедуре које се односе на здравље, правила хигијене и заштитну одећу особља. Ове процедуре морају да буду схваћене и веома прецизно извршаване од стране особља које своје радне обавезе извршава у производним просторијама контроле квалитета. Програм хигијене мора да буде представљен од стране руководиоца и детаљно објашњен током обуке.

2.14. Сви запослени, пре запошљавања, морају да буду подвргнути лекарском прегледу. Обавеза произвођача је да постави одговарајуће здравствене захтеве који могу битно да утичу на квалитет производа. Након првог лекарског прегледа, прегледи треба да се обављају периодично, у складу са потребама радног места и личног здравља.

2.15. Морају да се предузму практичне мере које ће да гарантују да у процесу производње лекова нису ангазоване особе са неком инфективном болешћу или особе које имају ране на откривеним деловима тела.

2.16. Свака особа која улази у производни простор мора да носи заштитну одећу која одговара радним поступцима које та особа обавља.

2.17. У производном и складишном простору морају да се забране јело, пиће, жвакање или пушење, односно држање хране, пића, прибора за пушење или личних лекова. Сваки нехигијенски поступак у производном простору или у било ком делу у коме може штетно да утиче на производ мора да буде забрањен.

2.18. Мора да се избегава директан контакт између руку оператера и неупакованог производа, као и сваког дела опреме који долази у контакт са производом.

2.19. Запослени морају да буду обучени да користе уређаје за прање руку.

2.20. Посебни захтеви за производњу специфичних група производа, као на пример стерилних производа, дати су у анексима.

III. ПРОСТОРИЈЕ И ОПРЕМА

Принципи

Просторије и опрема морају да буду смештени, пројектовани, конструисани, прилагођени и одржавани у складу са захтевима производних поступака. Њихов распоред и конструкција (изглед) морају да буду прилагођени потреби смањења ризика од грешке и обезбеђењу ефикасног чишћења и одржавања у циљу спречавања (унакрсне) контаминације, накупљања прашине и прљавштине, као и сваког могућег штетног утицаја на квалитет производа.

Просторије

Општи део

3.1. Просторије морају да буду смештене у таквој средини која је, узимајући у обзир и мере заштите производног процеса, најмање ризична у погледу контаминације полазних материјала или готових производа.

3.2. Просторије морају да буду правилно одржаване, тако да поправке и одржавања не представљају никакву опасност по квалитет производа. Просторије морају да буду чишћене и дезинфиковане према детаљно прописаним процедурама.

3.3. Осветљење, температура, влажност и вентилација морају да буду одговарајући и без штетног, директног или индиректног утицаја, како на лекове у току њихове производње и складиштења, тако и на исправно функционисање опреме.

3.4. Просторије морају да буду пројектоване и опремљене на начин који максимално спречава улазак инсеката или других штеточина.

3.5. Треба да се предвиде све неопходне мере којима би се забранио улаз неовлашћеним особама. У просторије за производњу, складиштење и контролу квалитета не смеју неовлашћено да улазе особе које у њима не раде.

Производни простор

3.6. У циљу смањења ризика од озбиљне опасности изазване унакрсном контаминацијом, морају да се обезбеде наменске и одвојене просторије за производњу одређених лекова, као што су високо сензибилизирајуће супстанце (нпр. пеницилини) или биолошки лекови (нпр. од живих микроорганизама).

Производња лекова, као што су поједини антибиотици, хормони, цитотоксичи, извесни високо активни лекови, не сме да се обавља заједно са производњом других производа у истом производном простору. Ови лекови, у изузетним случајевима, могу да се производе у истом производном простору само након спровођења неопходних мера предострожности и потребних валидација. Производња отрова, као што су пестициди и хербициди, не сме да се обавља у просторијама које се користе за производњу лекова.

3.7. Просторије треба да се распореде на начин који омогућава производњу у просторима логично повезаним у складу са редоследом производних поступака и потребним степеном чистоће.

3.8. Прилагођеност просторија за производњу и складиштење међупроизвода треба да омогући логичан распоред опреме и допремање полазних супстанци на начин који смањује ризик од замене различитих активних супстанци или њихових састојака, да би се избегла унакрсна контаминација и смањио ризик од пропуста или погрешне примене било ког поступка у производњи или процесној контроли.

3.9. Тамо где су полазне супстанце и материјали за паковање, међу или полу (bulk) производи смештени, унутрашњи зидови, под и плафон морају да буду глатки, без оштећења и отворених пукотина, без ситних честица и такви да омогућавају лако и ефикасно чишћење и, у случају потребе, дезинфекцију.

3.10. Цеви, осветљење, вентилација и друге пратеће инсталације морају да буду пројектоване и смештене тако да нема удубљења која су тешка за чишћење. Ако је могуће, они треба да буду доступни за одржавање са спољашње стране производног простора.

3.11. Сливник треба да буде одговарајућих димензија и са заштићеним одводом. Отворени канали треба да се избегавају тамо где је то могуће, али ако су они неопходни треба да буду плитки како би се олакшало чишћење и дезинфекција.

3.12. Производни простор треба да буде опремљен ефикасном и одговарајућом вентилацијом (опремом за контролу протока ваздуха, укључујући и контролу температуре, а где је неопходно, и влажности и филтрације), како за производе којима се рукује, тако и за поступке који се у простору спроводе, као и за спољашњу средину.

3.13. Одмеравање полазних супстанци треба да се обавља у посебним просторијама за мерење, прилагођеним овом производном поступку.

3.14. У случајевима када долази до стварања прашине (нпр. током узорковања, одмеравања, мешања и других производних поступака, као и паковања производа) треба да се предузму посебне мере како би се избегла унакрсна контаминација и олакшало чишћење.

3.15. Просторије за паковање лекова треба да буду пројектоване и распоређене тако да се избегну забуне или унакрсна контаминација.

3.16. Производни простор треба да буде добро осветљен, посебно тамо где се обавља визуелна контрола на линији.

3.17. Процесна контрола може да се врши у производном простору на начин који није ризичан за производњу.

Простори за складиштење

3.18. Простори за складиштење треба да буду довољног капацитета како би се омогућило прописно складиштење различитих категорија материјала и производа: полазних супстанци, материјала за паковање, међу, полу (bulk) и готових производа, производа у карантину, одобрених, одбијених, враћених или производа повучених из промета.

3.19. Простори за складиштење треба да буду пројектовани или прилагођени за обезбеђење добрих услова чувања и складиштења. Морају да буду чисти, суви, а температура треба да се одржава у оквиру прихватљивог опсега. Тамо где се захтевају посебни услови чувања производа (нпр. температура, влажност), они морају да се обезбеде, контролишу и прате.

3.20. У пријемном простору и простору за отпремање, полазни материјали и производи треба да се заштите од временских услова. Простори за пријем треба да буду конструисани и опремљени на начин који омогућава чишћење контејнера са полазним супстанцама пре складиштења, ако је то потребно.

3.21. Тамо где је карантин обезбеђен складиштењем у одвојеном простору, тај простор треба да буде јасно означен, а приступ треба да буде дозвољен само овлашћеним особама. Било који други систем који замењује физички карантин треба да обезбеђује исту сигурност.

3.22. За узорковање полазних супстанци треба да се предвиди одвојен простор. У случају да се узорковање обавља у делу простора за складиштење, оно треба да буде обављено на начин којим се избегава контаминација или унакрсна контаминација.

3.23. За складиштење полазних супстанци или готових производа који су одбијени, враћени или лекова повучених из промета треба да се обезбеде одвојени простори.

3.24. Високо активне полазне супстанце или готови производи треба да буду складиштени у безбедном и обезбеђеном простору.

3.25. Штампани материјал за паковање сматра се критичним и посебна пажња треба да се обрати безбедном и сигурном складиштењу ових материјала, како не би дошло до замене.

Просторије контроле квалитета

3.26. Лабораторије за контролу квалитета треба да буду одвојене од производних простора. Ово је посебно битно за лабораторије за контролу биолошких и микробиолошких производа и радиоизотопа, које такође морају бити међусобно одвојене.

3.27. Лабораторије за контролу квалитета морају да буду пројектоване тако да одговарају операцијама које ће се у њима обављати. Мора да се обезбеди довољно простора како би се избегла замена и унакрсна контаминација. Оне морају да располажу одговарајућим простором за чување узорака и документације.

3.28. Ради заштите осетљивих инструмената од вибрација, електричних интерференција, влажности итд. треба да се предвиде одвојене просторије.

3.29. Неопходно је да се обезбеде посебни услови у лабораторијама у којима се ради са супстанцама као што су биолошки или радиоактивни узорци.

Помоћне просторије

3.30. Помоћне просторије и просторије за одмор морају да буду одвојене од других просторија.

3.31. Гардеробе, просторије за прање и тоалети морају да буду приступачни и прилагођени броју корисника. Тоалети не смеју да буду у директној комуникацији са производним простором или простором за складиштење.

3.32. Радионице за одржавање треба да буду, уколико је могуће, одвојене од производних простора. У случају да су делови опреме и алат смештени у просторијама за производњу, они морају да се чувају у за то намењеном простору или ормарима.

3.33 Просторије за животиње морају да буду изоловане од осталих просторија, са одвојеним улазом и вентилацијом.

Опрема

3.34. Опрема за производњу мора да буде пројектована, смештена и одржавана на начин који одговара њеној намени.

3.35. Поступци поправки и одржавања не смеју да представљају опасност по квалитет производа.

3.36. Производна опрема мора да буде пројектована на начин који омогућава њено лако и потпуно чишћење. Опрема мора да се чисти према детаљној, писаној процедури и чува искључиво у чистом и сувом стању.

3.37. Опрема за прање и чишћење мора да се одабере и користи на начин који не представља узрок контаминације.

3.38. Опрема мора да буде инсталирана на начин који спречава сваки ризик од грешке или контаминације.

3.39. Опрема за производњу не сме да представља опасност по производ. Делови производне опреме који долазе у контакт са производом не смеју да буду реактивни, односно апсорптивни у мери која може да утиче на квалитет производа и тако представља опасност по производ.

3.40. За производне и контролне поступке морају да се обезбеде ваге и други мерни инструменти одговарајућег опсега и прецизности.

3.41. Инструменти за различита мерења, ваге и инструменти за бележење и контролу квалитета морају да буду калибрисани и контролисани одговарајућим методама у дефинисаним временским интервалима. О извршеним калибрацијама морају да се воде одговарајући записи.

3.42. Фиксирани цевоводи морају да буду јасно обележени са знаком садржаја, и по могућности, смером протока.

3.43. Цеви за дестиловану воду, дејонизовану воду и ако је потребно за друге врсте воде, морају да буду дезинфиковане према писаној процедури која детаљно утврђује граничне вредности микробиолошке контаминације и мере које морају да се предузму у случају прекорачења граничних вредности.

3.44. Неисправна опрема мора да буде, ако је могуће, измештена из производних просторија за контролу квалитета или бар јасно обележена као оштећена и неисправна.

IV. ДОКУМЕНТАЦИЈА

Принципи

Документација представља основни део система обезбеђења квалитета. Јасно написани документи и одговарајуће вођена документација спречавају појаву грешки које могу настати у усменој комуникацији и омогућавају праћење серије лека. Спецификације, производне формуле, упутства, процедуре и записи морају да буду без грешака и доступни у писаном облику. Читљивост документације је од изузетног значаја.

Општи део

4.1. Спецификације детаљно описују захтеве којима производ или полазне супстанце и материјали који се користе или добијају у току производње морају да одговарају. Оне служе као основа за оцењивање квалитета. Производна формула и упутства за производњу и паковање, морају да обухвате све полазне материјале, као и опис свих поступака производње и паковања. Процедуре дају упутства за обављање појединих операција, нпр. чишћење, облачење, контролу амбијенталних услова, узорковање, испитивање, руковање опремом. Евиденције (записи) омогућавају увид у историјат сваке серије производа, укључујући и њену дистрибуцију, а такође и све друге релевантне околности у вези са квалитетом готовог производа.

4.2. Документа морају да буду пажљиво дизајнирана, припремљена, контролисана и достављана. Она морају да буду усаглашена са одговарајућим деловима из документације поднете надлежној институцији уз захтев за добијање дозволе за производњу и дозволе за стављање лека у промет.

4.3. Документа морају да буду одобрена, потписана и датирана од стране одговорних и овлашћених особа.

4.4. Документа морају да имају недвосмислен садржај. Назив, природа и намена докумената морају да буду јасно наведени. Морају да буду написана у одговарајућем облику и лака за проверу. Репродукована документа морају да буду

јасна и читљива. Репродуковање радних докумената са оригинала не сме да доведе до грешке.

4.5. Документа морају да буду редовно ревидирана и ажурирана. У случају ревизије докумената, системски мора да се спречи случајна употреба замењених докумената.

4.6. Документа не би требало да буду писана руком, а у случајевима када је потребно уношење података у документа, уписивање треба да се обави јасним, читким рукописом и неизбрисивим мастилом. У таквим документима мора да се предвиди довољно простора за уношење података.

4.7. Све исправке података при попуњавању докумената морају да буду потписане и датиране, а исправке морају да омогуће читање првобитних података. Ако је то могуће треба да буде наведен и разлог исправке.

4.8. Записи треба да се воде или попуне у време када се радња обавља и на такав начин да могу да се прате све значајне активности везане за производњу лека. Евиденције морају да се чувају најмање годину дана након истека рока употребе готовог производа.

4.9. Подаци могу да се бележе електронским начином записа података, фотографски или другим поузданим начином, али мора да се обезбеди детаљна процедура за систем који се користи и да се проверава тачност записа. Ако се документација води електронским путем уноса и чувања података, само овлашћене особе могу да уносе или исправљају податке у компјутеру и мора да постоји евиденција промена и брисања; приступ мора да буде ограничен употребом одговарајућих шифри или на други начин, а резултат уноса критичних података мора да буде независно провераван. Документација о серији производа која се чува електронски мора да буде заштићена back-up преносом на магнетну траку, микрофилм, чувањем штампане копије или на други начин. Посебно је значајна доступност ових података у току обавезног периода чувања.

Потребна документа

Спецификације

4.10. Морају да постоје одобрене и датиране спецификације за полазне супстанце, материјале за паковање и готове производе, а ако је то могуће и за међупроизводе или полупроизводе (bulk).

Спецификације за полазне супстанце и материјале за паковање

4.11. Спецификације за полазне супстанце и унутрашње или штампане материјале за паковање морају да садрже, ако је могуће:

1) опис који обухвата:

- додељено име и интерни референтни број;
- референцу на монографију из фармакопеје, ако постоји;
- одобрене добављаче и, ако је могуће, оригиналног произвођача;
- узорак штампаног материјала.

2) упутства за узорковање и испитивање или референце на поступке;

3) квалитативне и квантитативне захтеве са дозвољеним граничним вредностима;

4) услове чувања и мере предострожности;

5) максимално време складиштења пре поновног испитивања.

Спецификације за међупроизводе и полупроизводе (bulk)

4.12. Спецификације за међупроизводе и полупроизводе (bulk) морају да буду доступне ако су они купљени или испоручени или ако се подаци о међупроизводима користе за оцењивање квалитета готовог производа. Ове

спецификације треба да буду сличне спецификацијама за полазне материјале или готове производе, ако је могуће.

Спецификације за готове производе

4.13. Спецификације за готове производе треба да садрже:

- 1) заштићено име производа и незаштићено међународно име (ако је неопходно);
- 2) формулу или њену референцу;
- 3) фармацеутски облик и податке о паковању;
- 4) упутство за узорковање и испитивање или референце процедура;
- 5) квалитативне и квантитативне захтеве са дозвољеним граничним вредностима;
- 6) услове чувања и специјалне мере предострожности при руковању, кад је неопходно;
- 7) рок употребе.

Производна формула и упутства за производњу (детаљан опис процеса производње)

За сваки производ и сваку величину серије која се производи морају да постоје формално одобрена производна формула и упутства за производњу. Они су обично дати у истом документу.

4.14. Производна формула мора да садржи:

- 1) назив производа, са шифром производа који се односи на његову спецификацију;
- 2) опис фармацеутског облика, јачину производа и величину серије;
- 3) квантитативни састав, односно списак свих полазних супстанци и материјала са количином, одређеним називом и шифром јединственом за тај материјал. Треба да се наведу и све супстанце које могу да настану у току процеса производње;
- 4) прорачун очекиваног финалног приноса са прихватљивим одступањима (растуром) и одговарајуће приносе међупроизвода, кад је то могуће.

4.15. Упутства за производњу морају да садрже:

- 1) место производње и основну опрему која се користи;
- 2) методе или референцу методе које ће да се користе за припрему осетљиве опреме (нпр. чишћење, склапање, калибрација, стерилизација);
- 3) детаљна упутства за производњу по фазама (нпр. провера полазних супстанци, редослед додавања супстанци, време мешања, температура и сл.);
- 4) упутство за све процесне контроле, са дозвољеним одступањима;
- 5) кад је неопходно, захтеве за складиштење производа у bulk-у, укључујући неопходне контејнере, обележавање и специјалне услове чувања;
- 6) све посебне мере предострожности којих се треба придржавати.

Упутства за паковање

4.16. За сваки производ, величину и тип паковања мора да постоји формално одобрено упутство за паковање. Оно мора да садржи или да се позива на следеће:

- 1) назив производа;
- 2) опис фармацеутског облика и јачину, кад је могуће;
- 3) величину паковања представљену бројем, јединичном масом или запремином производа у финалном паковању;
- 4) комплетан списак свих неопходних материјала за паковање потребног за стандардну величину серије, укључујући количине, димензије и типове, са шифром или референцом која се односи на спецификацију сваког појединачног материјала за паковање;

5) кад је могуће, узорак или копију одговарајућег штампаног материјала за паковање и узорак на коме је назначено где треба ставити податке о броју серије и року употребе производа;

6) посебне мере предострожности којих се треба придржавати, укључујући пажљиву проверу простора и опреме пре почетка паковања ради контроле поступка чишћења;

7) опис поступака паковања, укључујући и све значајне помоћне операције и опрему која ће да се користи;

8) детаље о процесној контроли са упутством за узорковање и дозвољене граничне вредности.

Евиденције о производњи серије лека

4.17. Евиденције о производњи серије лека морају да се воде за сваку произведену серију. Оне треба да се заснивају на одговарајућим деловима важеће одобрене производне формуле и упутстава за производњу. Треба да се осмисли метод припреме ових евиденција тако да се спречи појава грешака у репродуковању. Евиденције морају да носе број серије која се производи. Пре почетка производње морају да се сачине записи о провери чистоће, којима се потврђује да су опрема и радна места очишћени од претходно произведеног лека, докумената и полазних материјала који нису потребни за планирани производни процес и да је опрема очишћена и спремна за поновну употребу. У току производње, у време вршења сваке операције, треба да се запишу, а по завршетку производње потпишу и датирају од стране одговорне особе за производњу, следећи подаци:

1) назив производа;

2) датум и време почетка производње, значајних међуфаза и завршетка производње;

3) име особе која је одговорна за сваку фазу производње;

4) иницијали извршиоца свих значајних фаза производње и, где је потребно, особе која је проверила сваку од тих фаза (нпр. мерење);

5) број серије лека, односно аналитички контролни број, као и количину сваке полазне супстанце која је измерена (укључујући број серије и количину сваке додате супстанце која је у поступку прераде);

6) све битне производне операције или догађаје и главну опрему која се користи;

7) податке о процесној контроли, иницијале особе која је контролу извршила и добијене резултате;

8) добијени принос производа у различитим фазама производње;

9) детаљну белешку о посебним проблемима насталим у току производње, потписаним одобрењем за свако одступање од производне формуле и упутстава за производњу.

Евиденције о паковању серије лека

4.18. Евиденције о паковању серије лека морају да се воде за сваку произведену серију лека или њен део. Оне треба да буду засноване на одговарајућим деловима упутства за паковање, а подаци треба да се уносе на начин који спречава појаву грешака у репродуковању. Евиденције морају да садрже број серије лека и количину производа у bulk-у који ће бити упакован, број серије лека, као и планирану количину готовог производа. Пре почетка паковања морају да се сачине записи о провери чистоће, којима се потврђује да су опрема и радна места очишћени од претходно произведеног лека, докумената и полазних материјала које нису потребни за планирани поступак паковања, као и да је опрема очишћена и спремна за поновну употребу. У време вршења сваке операције треба да се запишу, а по завршетку производње потпишу и датирају од стране одговорне особе за поступак паковања, следећи подаци:

- 1) назив производа;
- 2) датум(е) и време(на) извођења појединих операција паковања;
- 3) име особе одговорне за поступак паковања;
- 4) иницијали извршиоца за различите фазе паковања;
- 5) запис о провери идентитета и усаглашености са упутством за паковање укључујући и резултате процесне контроле;
- 6) детаљи о извршеним операцијама паковања, укључујући и податке о коришћеној опреми и линијама за паковање;
- 7) увек када је то могуће, узорак штампаног материјала за паковање, укључујући и узорак са одштампаним серијским бројем и роком употребе производа и свим додатно одштампаним подацима;
- 8) детаљну белешку о посебним проблемима током паковања или неочекиваним догађајима, са потписаним одобрењем за свако одступање од производне формуле и упутства за производњу;
- 9) количину и референтни број или идентификацију за све штампане материјале за паковање и bulk производе који су наручени, употребљени, уништени или враћени у складиште и количину добијеног производа, у циљу обрачуна количина у односу на спецификоване.

Процедуре и записи

Пријем

4.19. Мора да постоји писана процедура и запис о пријему сваке испоруке полазних супстанци и полазног и штампаног материјала за паковање.

4.20. Запис о пријему мора да садржи:

- 1) назив испорученог материјала са доставнице и контејнера;
- 2) интерни назив, односно шифру полазне супстанце (ако је различит од назива испорученог материјала са доставнице и контејнера);
- 3) датум пријема;
- 4) назив испоручиоца и, ако је могуће, назив произвођача;
- 5) серијски број или референтни број одређен од стране произвођача;
- 6) укупну примљену количину и број примљених контејнера;
- 7) додељени контролни број након пријема;
- 8) све значајне напомене (нпр. стање контејнера).

4.21. Мора да постоји одговарајућа писана процедура за интерно обележавање, карантин и складиштење полазних супстанци, материјала за паковање и других материјала.

Узорковање

4.22. Мора да постоји писана процедура за узорковање, која укључује особу(е) одговорну(е) за узимање узорка (узорковање), методе и опрему која ће да се користе, количину узорка која треба да се узме и све мере предострожности којих се треба придржавати у циљу избегавања контаминације материјала или угрожавања квалитета (видети 6.13).

Испитивање

4.23. Морају да постоје писане процедуре за испитивање свих полазних материјала и производа у различитим фазама производње, са описом метода и опреме која ће да се користи. Извршена испитивања морају да буду документована (видети 6.17).

Остало

4.24. Moraју да постоје писане процедуре за одобравање и одбијање полазних материјала и производа, а посебно за пуштање у промет серија готових производа од стране квалификованог(их) лица.

4.25. Запис о дистрибуцији сваке серије производа (лека) мора да постоји како би, у случају потребе, повлачење серије било олакшано (видети поглавље 8).

4.26. Мора да постоји писана процедура и одговарајући запис о предузетим мерама, кад је то неопходно, за:

- валидацију;
- склапање опреме и калибрацију;
- одржавање, чишћење и санитацију;
- особље, укључујући обуку, заштитну одећу, хигијену;
- праћење амбијенталних услова;
- контролу штеточина;
- рекламације;
- повлачење;
- повраћај.

4.27. Moraју да постоје јасна упутства за употребу главне опреме за производњу и испитивање.

4.28. Дневници морају да се воде за главну или критичну опрему, у којима се уписују подаци о свим валидацијама, калибрацијама, одржавању, чишћењу или поправкама, укључујући датум и име особе(а) која је то извршила.

4.29. Дневници морају да садрже и хронолошки приказ употребе главне или критичне опреме, као и податак о просторији у којима је лек (производ) произведен.

V. ПРОИЗВОДЊА

Принципи

Све производне операције треба да се обављају према јасно дефинисаним поступцима који су у складу са принципима Добре произвођачке праксе, како би добијени производ био захтеваног квалитета и у складу са дозволом за производњу и дозволом за стављање лека у промет.

Општи део

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

5.2. Свако руковање материјалима и производима, као што су пријем, смештање у карантин, узорковање, складиштење, обележавање, издавање, израда, паковање и дистрибуција мора да се врши у складу са писаним процедурама или упутствима што, по потреби, треба и да се документује.

5.3. Сви улазни материјали морају да буду проверени како би се потврдило да пошиљка одговара наруџбини. По потреби контејнери треба да се очисте и обележе на прописан начин.

5.4. Сва оштећења контејнера и други недостаци, који могу штетно да утичу на квалитет полазних супстанци, морају да се испитају, документују и доставе контроли квалитета.

5.5. Сви полазни материјали и готови производи, након пријема или производње, морају да се физички или административно сместе у карантин све до одобравања њихове употребе или дистрибуције.

5.6. Са купљеним полупроизводима (bulk) при пријему треба да се поступа као да су полазни материјали.

5.7. Све полазне супстанце и производи се чувају у одговарајућим условима, предвиђеним од стране произвођача и складиште се на начин који омогућава раздвајање серија и коришћење супстанци према року употребе.

5.8. Потребно је да се изврши провера приноса и обрачун количина како би се потврдило да нема одступања од прихватљивих граница.

5.9. Производња различитих производа не сме да се обавља истовремено или узастопно у истој просторији, изузев у случају када не постоји опасност од мешања или унакрсне контаминације.

5.10. У свакој фази производње производи и полазне супстанце морају да се заштите од микробиолошке и других врста контаминације.

5.11. У току рада са прашкастим полазним супстанцама и производима морају да се предузму посебне мере опреза у циљу спречавања настанка и ширења прашине. Ово се посебно односи на рад са високоактивним или сензибилизирајућим супстанцама.

5.12. У току производње, све полазне супстанце, контејнери са полупроизводима (bulk), главни делови опреме и, ако је могуће, просторије које се користе, треба да буду обележени или на други начин означени шифром и називом производа или полазне супстанце који улазе у процес производње, јачином (кад је неопходно) и бројем серије. Тамо где је могуће, ознака треба да садржи и фазу производње.

5.13. Ознаке за контејнере, опрему и просторије морају да буду недвосмислене, јасне и у формату који је произвођач предвидео. Поред писаног обележавања, додатна употреба боја за означавање различитих статуса (нпр. у карантину, одобрено, одбијено, чисто и др.) може да буде од велике помоћи.

5.14. Треба вршити проверу исправности цевовода (водова) и других делова опреме, који се користе за транспорт производа из једне у другу просторију.

5.15. Уколико је могуће треба да се избегавају сва одступања од писаних упутстава или стандардних оперативних поступака. Ако до одступања ипак дође, она морају да буду писмено одобрена од стране особе одговорне за производњу, уз сагласност контроле квалитета, кад је то неопходно.

5.16. Приступ производним просторијама треба да се дозволи само овлашћеним запосленим лицима.

5.17. У просторијама и са опремом предвиђеном за производњу лекова треба да се избегава производња немедицинских производа.

Превенција унакрсне контаминације у производњи

5.18. Мора да се избегава контаминација полазних супстанци и производа другим супстанцама или производима. Ризик од случајне унакрсне контаминације може да настане услед неконтролисаног ослобађања прашине, гасова, испарења, распршивача или организама из материјала и производа у процесу, остатака на опреми и са одеће запослених. Степен ризика зависи од типа контаминације и производа који је контаминиран. Међу најопасније контаминате убрајају се високосензибилизирајуће полазне супстанце, биолошки препарати који садрже живе организме, извесни хормони, цитотоксици и друге високоактивне супстанце. Производи код којих контаминација може да има највећи значај су они који се примењују ињекционо, они који се дају у великим дозама, односно у току дужег временског периода.

5.19. Унакрсна контаминација треба да се спречи увођењем одговарајућих техничких или организационих мера, као што су нпр:

1) производња у одвојеним просторијама (обавезно за производе као што су пеницилини, живе вакцине, препарати са живим бактеријским сојевима и остали биолошки препарати) или кампањска производња (временски раздвојена), после којих следи одговарајући поступак чишћења;

2) обезбеђење одговарајућих пропусника, филтрације и екстракције ваздуха;

3) смањење ризика од контаминације проузроковане рецикулацијом или поновним уласком непречишћеног или недовољно пречишћеног ваздуха;

4) држање заштитне одеће у простору у коме се производе производи са посебним ризиком од унакрсне контаминације;

5) примена утврђених поступака чишћења и деконтаминације проверене ефикасности, пошто је неефикасно чишћење опреме чест узрок унакрсне контаминације;

6) употреба "затворених система" производње;

7) испитивање резидуа и употреба ознака статуса чистоће на опреми.

5.20. Мере заштите од унакрсне контаминације и њихова ефикасност морају да се периодично проверавају на основу утврђеног поступка.

Валидација

5.21. Студије валидације треба да појачају Добру произвођачку праксу и да се врше према дефинисаним процедурама. Резултати и закључци ових студија треба да се евидентирају.

5.22. Приликом увођења сваке нове производне формулације или производног поступка, треба да се утврде мере за проверу њихове подесности за рутинску производњу. Треба да се докаже да одређени процес, употребом спецификованих полазних супстанци и опреме, увек даје производ захтеваног квалитета.

5.23. Битне измене у процесу производње, укључујући све промене опреме или полазних материјала, које могу да утичу на квалитет производа, односно на репродуктивност процеса, морају да буду валидиране.

5.24. Треба да се врши периодична, критичка ревалидација процеса, односно производних поступака, ради потврђивања постизања очекиваних резултата.

Полазни материјали

Полазне супстанце

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

5.26. Полазни материјали треба да се набављају 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 реч, укључујући захтеве руковања, обележавања и паковања, као и процедуре за утврђивање неусаглашености са спецификацијом и одбијање, продискутују са произвођачем и добављачем.

5.27. За сваку испоруку треба да се провери целовитост 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 да буду обележени на одговарајући начин (видети 5.13). Ознака мора да садржи најмање следеће информације:

- додељено име и интерни референтни број, где је то применљиво;
- додељени контролни број након пријема;
- кад је могуће, статус (нпр. у карантину, у испитивању, одобрен, одбијен);
- кад је могуће, датум истека рока трајања или датум када је неопходно поновно испитивање квалитета.

Уколико се користи потпуно компјутеризован систем складиштења, све наведене информације не морају да буду на ознаци.

5.30. Треба да се утврди одговарајући поступак или мере за потврду садржаја сваког контејнера полазних супстанци. Контејнери са полупроизводима (bulk) из којих су узорци узети морају да буду обележени (видети 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 да одмере и издају само овлашћене особе, на основу писаног упутства, како би се обезбедило да одговарајућа полазна супстанца буде тачно одмерена у чист и одговарајуће обележен контејнер.

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

5.34. Полазни материјали издати за једну серију производа, треба да се држе на једном месту и обележе на одговарајући начин.

Производни процеси: међупроизводи и полупроизводи (bulk)

5.35. Пре почетка сваког процеса производње треба да се предузму мере које ће да обезбеде да радна места и опрема буду чисти и без полазних материјала, производа, остатака производа или документације која није потребна за тренутну производњу.

5.36. Међупроизводи и полупроизводи (bulk) морају да се чувају под одговарајућим условима.

5.37. Критични процеси морају да буду валидирани ("валидација" из овог поглавља).

5.38. Процесна контрола, односно сва неопходна испитивања параметара у току процеса производње и контрола амбијенталних услова морају да се спроведу и документују.

5.39. Свако значајније одступање од очекиваног приноса мора да буде документовано и испитано.

Материјал за паковање

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

5.41. Посебна пажња треба да се обрати на штампани материјал за паковање. Он мора да се чува под одговарајућим, безбедним условима како би се спречио приступ неовлашћеним особама. Сечене етикете и други расути штампани материјал морају да се чувају и транспортују у одвојеним затвореним контејнерима како би се избегла замена. Материјал за паковање може да буде издат за употребу само од стране овлашћене особе, на основу одобрене и документоване процедуре.

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

5.43. Застарело или неупотребљено унутрашње паковање или штампани материјал за паковање морају да се униште, а о томе треба да постоји и одговарајућа документација.

Процес паковања

5.44. Приликом припреме процеса паковања, посебна пажња треба да се посвети смањењу ризика од унакрсне контаминације, забуне или замене. Различити производи не смеју да се пакују један у близини другог, осим ако између не постоји физичка баријера.

5.45. Сваком процесу паковања треба да претходи контрола радних места (површина), линија за паковање, машина за штампу и остале опреме у погледу њихове чистоће и одсуства претходно коришћених производа, полазних материјала или документације уколико они нису потребни за паковање одређеног производа. Чистоћа линија треба да буде проверена на основу одговарајуће контролне листе.

5.46. Назив и серијски број производа који треба да се упакује, треба да буде назначен на сваком месту за паковање, односно линији за паковање.

5.47. Сви производи и материјали за паковање који се користе треба да буду проверени након доставе одељењу за паковање у погледу количине, идентитета и усаглашености са упутством за паковање производа.

5.48. Контејнери за пуњење морају да буду чисти пре пуњења. Треба да се посвети пажња онемогућавању контаминације и уклањању контаминаната, као што су стакло и честице метала.

5.49. Након пуњења и затварања контејнера, њихово обележавање треба да се обави што је пре могуће. Ако то није могуће, треба да се припреми одговарајућа процедура како би се спречила забуна или погрешно обележавање производа.

5.50. Исправност података за штампу (на пример серијски број, рок трајања), који треба да се ураде одвојено или у току паковања, треба да се провери и запише. Посебна пажња треба да се посвети ручном штампању које треба да се проверава у одговарајућим интервалима.

5.51. Посебна пажња треба да се обрати при употреби сечених етикета и у случајевима када се додатно штампање обавља ван линије. Етикете у ролнама су много подесније за употребу, јер се на тај начин избегава мешање.

5.52. Контрола исправности електронског читача бар-кода, бројача етикета и сличне опреме треба да се редовно врши.

5.53. Штампане и утиснуте информације на материјалу за паковање треба да буду уочљиве и отпорне на изблеђивање и брисање.

5.54. Контрола производа у току процеса паковања треба да обухвати, најмање, контролу следећих параметара:

- 1) општи изглед паковања;
- 2) комплетност паковања;
- 3) да ли је употребљен одговарајући производ и материјал за паковање;
- 4) да ли је додатна штампа исправна;
- 5) исправан рад линијских монитора.

Узорци узети са линије за паковање не смеју да се враћају.

5.55. Производи који су били укључени у неочекивани догађај могу поново да се уведу у процес након специјално обављеног надзора, испитивања и одобрења од стране одговорних особа. Детаљан извештај о овом догађају мора да се документује.

5.56. Мора да се испита и објасни на одговарајући начин свако значајно или неочекивано неслагање уочено током поређења броја произведених јединица готовог производа са бројем јединица полупроизвода (bulk) и штампаног материјала за паковање.

5.57. Након завршетка паковања, неискоришћени материјал за паковање већ означен бројем серије, треба да буде уништен, а уништавање документовано. У случају повраћаја неискоришћеног основног штампаног материјала у складиште, повраћај се мора извршити према документованој процедури.

Готови производи

5.58. Пре одобрења, односно потврде о пуштању серије лека у промет, готови производи морају да се чувају 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 поглављу 6 (Контрола квалитета).

5.60. Након одобрења, односно потврде о пуштању серије лека 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 обележени 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 акција мора да буде одобрена и забележена 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. Извештај о поновном пуштању у процес производње мора да постоји.

5.63. Регенерисање целокупне или дела серије која по квалитету одговара серији истог производа у одређеној фази производње мора да се претходно одобрени. Ово регенерисање треба да се изврши према одређеној процедури, након процене могућих ризика, укључујући и ефекат на предвиђени рок употребе. Регенерисање серије мора да се документује.

5.64. Одлуку о додатним испитивањима сваког готовог производа који је био у поступку прераде или производа у који је уграђена регенерисана серија, мора да се размотри од стране контроле квалитета.

5.65. Производ враћен из промета и који је достављен на поновно испитивање квалитета произвођачу, треба да буде уништен, осим ако квалитет производа буде задовољавајући. Такав производ може да се поново обележи или регенерише у следећу серију, односно поново продаје, само ако је контрола квалитета размотрила и донела одлуку у складу са писаном процедуром да производ одговара захтевима квалитета. Приликом доношења коначне одлуке морају да се узму у обзир природа производа, посебни услови чувања, стање и историја производа, као и време које је протекло од тренутка када је пуштен у промет. У случају да постоји било каква сумња у квалитет производа, он не сме поново да се пушта у промет односно поново употреби, али се дозвољава обављање основних хемијских поступака у циљу регенерисања активних супстанци. Свака предузета активност мора да се документује на одговарајући начин.

VI. КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Принцип

Контрола квалитета се бави узорковањем, спецификацијама и испитивањем, као и поступцима организације, документовања и одобравања којима се потврђује да су сва неопходна и релевантна испитивања обављена и да полазне супстанце и готови производи нису употребљени за производњу, односно пуштени у продају или промет, пре него што је утврђено да је њихов квалитет одговарајући. Контрола квалитета не обухвата само лабораторијска испитивања, већ мора да буде укључена у доношење свих одлука које се односе на квалитет производа. Независност контроле квалитета од производње основни је предуслов за добро функционисање контроле квалитета.

(видети такође поглавље 1).

Општи део

6.1. Сваки носилац дозволе за производњу мора имати Одељење Контроле квалитета. Контрола квалитета мора да буде потпуно независна од свих других служби, и под руководством особе са одговарајућом квалификацијом и искуством, која на располагању има више лабораторија за контролу. За ефикасно и поуздано обављање свих испитивања контроле квалитета неопходно је да се обезбеде сви потребни ресурси.

6.2. Основни задаци руководиоца контроле квалитета приказани су у поглављу 2. Контрола квалитета има и друге активности, као што су нпр. успостављање, валидација и примена свих процедура у вези са контролом квалитета, чување контролних узорака готових производа и полазних супстанци, праћење стабилности производа, учешће у испитивању рекламација које се односе на квалитет производа итд. Све активности контроле квалитета треба да се обављају у складу са утврђеним поступцима и, кад је то неопходно, забележе одговарајућим записима.

6.3. Процена квалитета готових производа мора да обухвати све значајне факторе, укључујући услове производње, резултате процесне контроле, преглед документације о производњи (укључујући и паковање), као и одговарајућу пратећу документацију о усаглашености са спецификацијом готовог производа и испитивање квалитета финалног производа.

6.4. Особе запослене у контроли квалитета треба да имају приступ одељењима за производњу ради узорковања и испитивања, кад је то неопходно.

Добра контролна лабораторијска пракса

6.5. Просторије и опрема контролних лабораторија морају да одговарају општим и специфичним захтевима контроле квалитета који су приказани у поглављу 3.

6.6. Запослени, просторије и опрема у лабораторији морају да буду прилагођени захтевима који зависе од природе и обима производње. Коришћење уговорних лабораторија у сагласности са принципима датим у поглављу 7, односно испитивања спроведена у уговорној контролној лабораторији се прихватају, али то мора да буде приказано у евиденцијама контроле квалитета.

Документација

6.7. Лабораторијска документација треба да одговара захтевима датим у поглављу 4. Значајан део ове документације односи се на испитивање квалитета, а на располагању одељењу контроле квалитета морају да буду следећи документи:

- спецификација;
- поступци узорковања;
- методе испитивања и записи (укључујући аналитички радни лист, односно лабораторијску свеску);
- извештај аналитичког испитивања, односно сертификат анализе квалитета;
- подаци о праћењу амбијенталних услова, кад се захтевају;
- евиденције валидације методе испитивања, кад се захтева;
- процедура и запис о калибрацији инструмента и одржавање опреме.

6.8. Сва документација контроле квалитета која се односи на евиденцију о производњи серије производа мора да се чува годину дана након истека рока употребе серије лека, а најмање 5 година од издавања сертификата анализе, у складу са чланом 51(3) Директиве 2001/83/ЕС.

6.9. За неке врсте података (нпр. резултате аналитичких испитивања, приноса, контроле амбијенталних услова итд.) препоручује се вођење и чување евиденције на начин који омогућава процену тренда.

6.10. Поред информација које су саставни део евиденције о серији производа и други оригинални подаци као што су лабораторијска свеска, односно записи треба да се чувају и буду увек доступни.

Узорковање

6.11. Узимање узорка треба да се обави у сагласности са одобреном писаном процедуром која описује:

- поступак узорковања;
- опрему која се користи;
- количину узорка коју треба узети;
- упутство за сваку неопходну поделу узорка;
- тип и квалитет контејнера за узорке;
- обележавање узоркованих контејнера;
- свако специфично упозорење које треба поштовати, посебно оно које се односи на узорковање стерилног или опасног материјала;
- услове чувања;
- упутство за чишћење и одржавање опреме за узорковање.

6.12. Узорци морају да буду репрезентативни за серију полазне супстанце или производа од којих су узорковани. Ради праћења најкритичнијих фаза процеса производње (нпр. почетак или крај процеса) могу се узети и други узорци.

6.13. Контејнери за узорке треба да имају етикету са означеним садржајем, бројем серије, датумом узорковања, као и бројем контејнера из кога је узорак узет.

6.14. Узорак сваке серије готовог производа треба да се чува годину дана након истека рока употребе. Готови производи треба да се чувају у финалном паковању и под препорученим условима чувања. Узорци полазних супстанци (али не растварача, гасова и воде) морају да се чувају најмање две године након пуштања серије производа у промет, ако то стабилност супстанци дозвољава. Овај период може да буде и краћи ако је стабилност, према одговарајућој спецификацији, краћа. Неопходно је увек имати на располагању узорке полазних супстанци (материјала) и производа у количини која, омогућава најмање једно комплетно поновно

испитивање, односно реанализу. (детаљна упутства за референтне и контролне узорке су дата у анексу 19).

Испитивања

6.15. Аналитичке методе испитивања морају да буду валидиране. Све методе испитивања приказане у документацији која се прилаже уз захтев за добијање дозволе за промет морају да се касније спроводе рутински, у складу са одобреним методама.

6.16. Добијени резултати треба да се забележе у форми извештаја и провере да би се гарантовало да су добијени резултати конзистентни. Сви прорачуни треба да се критички испитају.

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

- назив полазних материјала или производа, а где је применљиво и дозирани облик;
- број серије и назив произвођача и/или добављача;
- референцу за одговарајућу спецификацију и методу испитивања;
- резултате испитивања, укључујући примедбе и прорачуне, и референце на све сертификате анализе;
- датум испитивања;
- иницијале особе која је испитивања обавила;
- иницијале особе која је верификовала испитивање и прорачуне;
- јасну одлуку о одобравању или одбијању (или другу одлуку о статусу супстанци или производа) и потпис, са датумом, именоване одговорне особе.

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

6.19. Посебна пажња треба да се посвети квалитету лабораторијских реагенаса, запремини лабораторијских стаклених посуда и раствора, референтних стандарда и подлога. Они морају бити припремљени у складу са писаним процедурама.

6.20. Лабораторијски реагенси за дужу употребу треба да буду обележени датумом припреме реагенаса и потписом особе која их је припремила. Датум истека рока употребе нестабилних реагенаса и хранљивих подлога треба да буду назначени на етикети, заједно са специфичним условима чувања. За волуметријске растворе треба да се назначи и последњи датум стандардизације и важећи фактор.

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

6.22. Животиње које се користе за одређена испитивања полазних материјала или производа, треба да се чувају на одговарајући начин у карантину пре употребе. Начин чувања и контроле мора да обезбеди њихову погодност за намеравану употребу. Морају да буду адекватно идентификовани и мора да се води документација која указује на историјат њихове употребе.

Програм континуираног праћења стабилности

6.23. Студија стабилности производа после 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 у току рока трајања, тј. утврђивање периода до када ће производ, у декларисаним условима чувања, бити у оквиру граница спецификације.

6.25. Студија стабилности производа после пуштања у промет се углавном односи на производе у финалном паковању, али може да се односи и на полупроизводе (bulk). На пример, ако се полупроизвод (bulk) пре поступка паковања складишти у току дужег временског периода, треба да се испита утицај услова чувања на стабилност готовог производа. Стабилност реконституисаног производа треба да се испита у фази развоја производа и обезбеди програм континуираног праћења стабилности.

6.26. Програм континуираног праћења стабилности треба да се опише у писаном протоколу, примени за сваки лек у промету и да у облику извештаја. Опрема која се користи за континуирано праћење стабилности (пре свега коморе за праћење стабилности) мора да буде квалификована и одржавана у складу са општим захтевима поглавља 3. и анекса 15.

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

- број серије(а) 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 смерницама за дуготрајна испитивања стабилности, сем 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 лек.

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

6.29. Број серија укључених у студије стабилности и учесталост испитивања треба да обезбеде довољан број података за процену тренда. У случају да се не захтева 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 лек није произведен). За производе код којих програм континуираног праћења стабилности захтева испитивање на животињама и не постоји алтернатива, неопходне су валидиране методе, а фреквенца испитивања се одређује на основу анализе којом се процењује ризик и добит (risk-benefit). Уколико је то научно оправдано, може да се примени принцип груписања и сортирања, односно редуковања обима студија стабилности и редуковања броја узорака за испитивање стабилности.

6.30. У одређеним ситуацијама, у програм континуираног праћења стабилности треба да се укључе додатне серије. На пример, континуирана испитивања стабилности морају да се изврше након сваке битне промене 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 да буду доступни кључном особљу, а нарочито квалификованом лицу за пуштање серије у промет. Уколико се континуирано испитивање стабилности врши ван места производње полупроизвода (bulk) или готовог производа, мора да постоји писани уговор између уговорних страна. Надлежним институцијама морају на месту 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 лека у промету треба да буде разматран у складу са поглављем 8. смерница Добра произвођачка пракса и у консултацији са надлежним институцијама.

6.33. Сажетак свих прикупљених података, укључујући и све у међувремену изведене закључке о програму континуираног праћења стабилности лека, треба да буде у писаној форми и ажуриран. Овај сажетак треба да буде подвргнут периодичној провери.

VII. УГОВОРНА ПРОИЗВОДЊА И КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Принципи

Уговорна производња и уговорна контрола квалитета морају да буду исправно дефинисане, договорене и контролисане у циљу избегавања погрешног разумевања 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 да буде утврђен начин на који квалификовано лице пушта сваку серију производа у промет извршавајући све законске и уговорне обавезе под пуном одговорношћу.

Напомена:

Ово поглавље говори о одговорностима произвођача у односу на надлежне институције, а у вези са добијањем дозволе за производњу и дозволе за стављање лека 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 део

7.1. Мора да постоји писани уговор који обухвата уговорну производњу, односно контролу квалитета, са свим техничким детаљима договора.

7.2. Сви договори о уговорној производњи, односно контроли квалитета, укључујући све предложене измене техничких детаља договора, треба да су у складу са дозволом за стављање лека у промет.

Давалац уговора

7.3. Давалац уговора је одговоран за процену компетентности примаоца уговора за успешно извршење уговорених послова и обезбеђење усаглашености са смерницама Дobre произвођачке праксе, путем одредби уговора.

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

7.5. Давалац уговора треба да гарантује 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 квалификованог лица.

Прималац уговора

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

7.7. Прималац треба да гарантује да сви производи или полазни материјали, који су му достављени, одговарају њиховој предвиђеној намени.

7.8. Прималац не сме да пренесе трећој страни ни један од послова који су му поверени по уговору, без претходне сагласности даваоца. Договори између примаоца и било које треће стране морају да гарантују да ће подаци и резултати

добијени у току процеса производње или контроле квалитета да буду доступни на исти начин као и између првобитних уговорних страна.

7.9. Прималац треба да обустави све активности које могу штетно да утичу 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 испитивање квалитета производа. Технички аспекти уговора треба да буду написани од стране компетентне особе са одговарајућим знањем из фармацеутске технологије, испитивања квалитета лекова и добре произвођачке праксе. Сви договори који се односе на уговорну производњу и контролу квалитета треба да буду у складу са дозволом за стављање лека у промет и одобрени од обе стране.

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

7.12. Уговором јасно треба да се одреди особа одговорна за набавку полазних супстанци и супстанци неопходних за испитивање квалитета, као и особе одговорне за производњу, контролу квалитета, узорковање и процесну контролу, односно квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека 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, извршеном испитивању квалитета лека и дистрибуцији лека, 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 процену квалитета производа мора бити доступна и спецификована у складу са процедуром о неисправности, односно повлачењу даваоца уговора.

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

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

VIII. РЕКЛАМАЦИЈЕ И ПОВЛАЧЕЊЕ ПРОИЗВОДА ИЗ ПРОМЕТА

Принципи

Све рекламације и друге информације које се односе на могуће оштећење производа или производе са недостатком треба да буду пажљиво анализирани у складу са писаном процедуром. У циљу додатног обезбеђења, у складу са чл. 117 Директиве 2001/83/ES и чл. 84. Директиве 2001/82/ES, за све производе за које се зна или сумња да су оштећени или да имају недостатке, треба да се обезбеди систем за тренутно и ефикасно повлачење из промета.

Рекламације

8.1. Треба да се одреди одговорна особа за испитивање рекламација из промета и доношење одлука о мерама које треба предузети, као и довољан број запослених који у том поступку учествују. У случају да та особа није и квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет, оно мора да буде обавештено о свакој рекламацији, испитивању спроведеном у вези са рекламацијом или о повлачењу лека.

8.2. Мора да постоји писана процедура у којој се описују мере које треба предузети, укључујући и процену потребе повлачења лека из промета у случају рекламације која подразумева евентуалну неисправност производа.

8.3. Свака рекламација која се односи на неисправност производа треба да буде забележена, заједно са свим оригиналним подацима, и потпуно испитана. Особа одговорна за контролу квалитета мора да буде укључена у испитивање сваке неусаглашености производа.

8.4. Ако се открије или сумња у неисправност једне серије производа, потребно је да се провере и друге серије лека, како би се утврдило да ли су и оне неисправне. Посебно треба да се испитају оне серије лека које садрже прерађене делове неисправне серије.

8.5. Све одлуке и предузете мере у вези са рекламацијом производа, треба да се евидентирају и позивајући се на одговарајуће евиденције о производњи и паковању серије лека.

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

8.7. Посебна пажња треба да се обрати на рекламацију у случају сумње на фалсификован лек.

8.8. Надлежна институција мора да буде обавештена уколико произвођач разматра предузимање мера у случају неисправне производње, оштећења производа, откривања фалсификата или било каквог другог, озбиљног проблема у погледу квалитета лека.

Повлачење производа из промета

8.9. Треба да се одреди одговорна особа за извршење и координацију повлачења лека из промета, која мора да има на располагању одговарајући број запослених лица као подршку у обављању свих активности везаних за повлачење лека, у зависности од степена хитности. Одговорна особа за повлачење лека из промета мора да буде независна од продаје и маркетинга. У случају да ова особа није и квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет (QP), она мора да обавести о сваком поступку повлачења лека именовану QP особу.

8.10. У циљу организовања свих активности везаних за повлачење лека из промета треба да постоји утврђена писана процедура, која мора редовно да проверава и, по потреби ажурира.

8.11. Потребно је да се обезбеди могућност тренутног отпочињања поступка повлачења лека у било које време.

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

8.13. Евиденције о дистрибуцији лека морају да буду увек на располагању особи одговорној за повлачење лека из промета и треба да садрже довољно података о велетрговинама и купцима који се директно снабдевају (адреса, број телефона, односно факса у току и након радног времена, испорученим серијама и количинама), укључујући и извезене производе и достављене узорке лека.

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

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

8.16. Ефикасност поступка за повлачење лека треба да се с времена на време, проверава.

IX. ИНТЕРНЕ ПРОВЕРЕ

Принципи

Интерне провере треба да се врше ради праћења примене и усаглашености са принципима Добре произвођачке праксе, као и ради предлагања неопходних корективних мера.

9.1. У циљу потврђивања усаглашености са принципима обезбеђења квалитета, потребно је да се периодично, по унапред дефинисаном плану, проверава особље, просторије, опрема, документација, производња, контрола квалитета, дистрибуција лекова, решавање рекламација и повлачење лекова из промета и интерне провере.

9.2. Интерне провере, независно и детаљно, треба да обавља компетентна особа(е) запослена у тој фирми. Независна инспекција спољних експерата може такође бити корисна.

9.3. Све интерне провере треба да се евидентирају. Извештај треба да садржи сва запажања уочена током провере, као и предлоге корективних мера. Такође треба да се евидентирају накнадно предузете активности.

Анекси 1-18 одштампани су уз ову праксу и чине њен саставни део.

X. ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Ове смернице објавити у "Службеном гласнику РС".

Број 110-00-58/2008-03

У Београду, 11. марта 2008. године

Министар,
проф. др **Томица Милосављевић**, с.р.

2. ДЕО - АНЕКСИ

АНЕКС 1 - ПРОИЗВОДЊА СТЕРИЛНИХ ЛЕКОВА

Напомена:

Анекс 1 смернице Добре произвођачке праксе (GMP) даје додатна упутства о примени смерница GMP у производњи стерилних лекова. Анексом су обухваћене препоруке стандарда о чистоћи средине у чистим собама. Ово упутство је усклађено са интернационалним стандардом EN/ISO 14644-1 и измењено ради хармонизације, водећи рачуна о специфичностима које се односе на производњу стерилних лекова.

Анекс 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.

Принципи

Производња стерилних производа подлеже посебним захтевима како би се ризик од микробиолошке контаминације, контаминације честицама и пирогеним супстанцама смањено на минимум. Производња стерилних производа много зависи од знања, обучености и понашања особља које обавља производњу. Обезбеђење квалитета је од посебног значаја, тако да се при овој врсти производње морају строго поштовати процедуре и пажљиво успостављене и валидиране методе. Стерилност и други захтеви квалитета, не смеју да се испитују само у завршним поступцима производње и није довољно само да буду потврђени у завршној контроли квалитета готовог производа.

Опште одредбе

1. Производња стерилних производа треба да се обавља у чистим просторима ("чистим собама") са обезбеђеним улазом, преко ваздушних пропусника, за особље, односно опрему и полазне материјале. Чисти простори морају да се одржавају према одговарајућем стандарду чистоће, а довод ваздуха треба да буде преко филтера одговарајуће ефикасности.

2. Различити поступци припреме компоненти, израде производа и пуњења треба да се обављају у посебним просторима, односно просторијама у оквиру чистог простора. Производни поступци су подељени у две категорије: прва - они у којима се производ стерилише на крају процеса, и друга - они који се, у некој или у свим фазама, спроводе у асептичним условима.

3. Чисти простори за производњу стерилних производа су класификовани у складу са захтеваним карактеристикама ваздуха. Сваки производни поступак захтева одређен степен чистоће ваздуха у току рада, како би се смањено на минимум ризик од контаминације производа или материјала који се користе у производњи, честицама или микроорганизмима. Како би се задовољили услови "у раду", ови простори треба да буду пројектовани тако да се постигне одговарајући спецификован 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 део чистог простора.

Постоје 4 класе чистих простора за производњу стерилних лекова:

Класа А: ограничена зона у којој се врше високо ризични поступци, 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 m/s - 0,54 m/s (оријентациона вредност) за поступке у отвореним чистим просторима.

Одржавање ламинарног протока ваздуха треба да буде 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 радном простору може да се приђе само преко система рукавица/рукав.

Класа В: за асептичну припрему и пуњење класа Б је окружење за зону класе А.

Класа С и D: чисти простори за извођење мање ризичних фаза у производњи стерилних производа.

У следећој табели дат је приказ класификације простора према величини честица:

Класа	стање "мировања" (б)		стање "у раду" (б)	
	максималан број дозвољених честица/m ³ једнак или изнад (а)			
	0,5 µm (д)	5 µm	0,5 µm (д)	5 µm
A	3.500	1 (е)	3.500	1 (е)
B (с)	3.500	1 (е)	350.000	2.000
C (с)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D (с)	3.500.000	20.000	није дефинисано (ф)	није дефинисано (ф)

Напомене:

(а) Мерење честица се врши помоћу посебног бројача честица којим се одређује концентрација честица одређене величине, исте или веће од наведеног опсега. За праћење концентрације честица у зони класе А треба да се користи систем за континуирано мерење, који се препоручује и за зоне класе В у окружењу. За рутинска испитивања укупна запремина узорка не сме да буде мања од 1 m³ за зоне класе А и В, а по могућству и за зоне класе С.

(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" од 15-20 минута (препоручена вредност из смернице) после завршетка процеса. Захтев за број честица за класу А "у раду", приказан у табели, мора да се одржава у зони која непосредно окружује производ, кад год су производ или отворени контејнер изложени утицају околног простора. Прихватљиво је да није увек могуће доказати усаглашеност са стандардима за број честица на месту пуњења, када је пуњење у току, услед нагомилавања честица или капљица које потичу од самог производа.

(ц) Како би се постигле В, С и D класе чистоће ваздуха, број ваздушних измена треба да буде сразмеран величини просторије, опреме, као и присутном особљу. Вентилациони систем треба да буде снабдевен одговарајућим филтерима, као што су HEPA филтери за класе А, В и С.

(д) Стандарди за максималан број дозвољених честица у стању "мировања" и "у раду" приближно одговарају класама чистоће датим у EN/ISO 14644-1 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/ m^3 . У току квалификације чистог простора ("чистих соба") неопходно је да се докаже да се задате вредности могу одржавати.

(ф) Захтеви и граничне вредности зависе од врсте операција које ће да се изводе.

Остали параметри као што су температура и релативна влажност зависе од природе производа и операција које се изводе. Они не смеју да утичу на дефинисане стандарде чистоће.

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

класа	За производе који се стерилишу на крају процеса (видети тачку 11)
A	Пуњење производа, уз неуобичајени ризик
C	Припрема раствора, уз неуобичајени ризик. Пуњење производа
D	Припрема раствора и компонента за следеће пуњење
класа	За асептичне поступке (видети тачку 12)
A	Асептична припрема и пуњење
C	Припрема раствора за филтрацију
D	Руковање компонентама након прања

4. Простори треба да се контролишу током целог 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, волуметријско узорковање ваздуха, као и узимање узорака са површина (нпр. брисеви и контактне плоче). Методе узорковања које се користе "у раду" не би требало да утичу 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 лека 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 следећој табели дате су препоручене граничне вредности за микробиолошка испитивања чистих простора "у раду":

препоручене граничне вредности микробиолошке контаминације (а)				
класа	узорак ваздуха sfy/m^3	таложне плоче (пречник 90 mm) $\text{sfy}/4$ сата (b)	контактне плоче (преч. 55 mm) $\text{sfy}/\text{плоча}$	отисак рукавице, 5 прстију $\text{sfy}/\text{рукавица}$
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Напомене:

а) дате су средње вредности.

б) појединачне таложне плоче могу да буду изложене мање од 4 сата.

6. Морају да се одреде упозоравајуће и акционе граничне вредности за честичну и микробиолошку контаминацију. Стандардним оперативним поступком морају се прописати корективне мере за случајеве прекорачења ових граничних вредности.

Изолаторска технологија

7. Коришћење изолаторске технологије, у циљу смањења на најмању могућу меру интервенције људи у производним просторима, може да доведе до значајног смањења ризика од контаминације микроорганизмима из околне средине, производа који се израђују у асептичним условима. 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 да буду различити, са једним или дуплим вратима или могу бити потпуно затворени системи са стерилизаторима који представљају саставни део тог затвореног система. Пренос материјала, из уређаја и у 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 захтева за окружење зависи од дизајна изолатора и његове примене. Чистоћа простора се мора контролисати, а за асептичну израду она мора да буде најмање D класе.

8. Изолаторе треба користити тек након одговарајуће валидације. Валидација треба да узме у обзир све критичне факторе изолаторске технологије, на пример, 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 оператер може да приђе радном простору само помоћу система рукавица/рукав.

Технологија формирања/пуњења/затапања

10. Уређаји за формирање, односно пуњење, односно затапање су наменски направљене машине којима се током континуираног процеса формира контејнер од термопластичног гранулата, пуни и онда затапа, помоћу једне аутоматске машине. Опрема за формирање, односно пуњење, односно затапање која се користи за асептичну производњу снабдевена је ефикасним ваздушним "тушем" класе А, може се инсталирати у средини која је најмање С класе чистоће, под условом да се користи одећа предвиђена за класу А/В.

У фази мировања средина мора да задовољава граничне вредности за живе и неживе честице, а у току рада само граничне вредности 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 D.

Због ове специјалне технологије, посебна пажња треба да се обрати на следеће: дизајн и квалификацију опреме, валидацију и могућност вршења поновљених поступака чишћења "на лицу места" и стерилизације "на лицу места", услове средине чистог простора у коме је опрема смештена, обуку и заштитну одећу особља, све интервенције на критичним деловима опреме, укључујући и асептично монтирање пре почетка пуњења.

Производи који се стерилишу на крају процеса

11. Припрема компоненти и већине производа треба да се обавља у средини која је најмање класе D, која је погодна за поступак филтрације и стерилизације, како би се свео на минимум ризик од контаминације микроорганизмима и другим честицама. Када за производ постоји висок или неуобичајен ризик од микробиолошке контаминације (нпр. јер производ активно потпомаже раст

микроорганизама, када се мора дуго чувати пре стерилизације, или када производ није произведен у затвореним системима), припрему треба вршити у средини која је класе С.

Пуњење производа који се стерилишу на крају процеса производње, мора се обављати у средини која је најмање класе С.

Када је производ изложен неуобичајеном ризику од контаминације у радној средини, на пример зато што се пуњење обавља споро или контејнери имају широко грло или су изложени дуже од неколико секунди пре затварања, пуњење треба да се врши у простору класе А, у окружењу које одговара најмање класи С. Израда и пуњење масти, крема, суспензија и емулзија треба да се обавља у средини класе С пре завршне стерилизације.

Асептични поступак

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

Припрему раствора који се стерилно филтрирају током процеса, треба да се врши у средини класе С, а уколико се не врши филтрација, припрему материјала и производа треба да се врши у средини класе А, са окружењем класе В.

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

Пре завршетка затварања, пренос делимично затворених контејнера, као што је случај код лиофилизације, треба да се обави у средини класе А, са окружењем класе В, или у затвореним тацнама за пренос у средини класе В.

Припрема и пуњење стерилних масти, крема, суспензија и емулзија треба да се врши у средини класе А, са окружењем класе В, када је производ изложен, а не подлеже накнадној филтрацији.

Особље

13. У чистим просторима треба да буде присутан само минималан број особља; што је посебно важно у току асептичног поступка. Инспекције и контроле треба да се обављају изван чистих простора колико год је даље могуће.

14. Сво особље (укључујући и оно задужено за чишћење и одржавање) које ради у овим просторима треба редовно да се обучава о свим важним аспектима битним за исправну производњу стерилних производа. Ова обука треба да обухвати и хигијену, као и основне елементе микробиологије. Када спољно особље, које није прошло такву обуку треба да се уведе у чист простор (нпр. уговорни извођачи неких радова или редовног одржавања), треба да се обрати посебна пажња упутствима која им се дају и треба да се надгледају.

15. Особље које ради са материјалом од ткива животињског порекла или културама микроорганизама, различитим од оних који се користе у текућој производњи, не сме да улази у просторе у којима се производе стерилни производи, осим ако се не спроводе ригорозне и јасно дефинисане процедуре уласка.

16. Високи стандарди личне хигијене и чистоће су веома битни. Запосленом особљу, које ради на производњи стерилних производа, треба дати упутства да пријаве сваки случај који може довести до ширења великог броја загађивача и различитих врста загађивача; пожељне су здравствене провере у том смислу. Одговорна особа за стерилну производњу мора да предузме одговарајуће мере у вези особља које може представљати непримерену микробиолошку опасност.

17. Пресвлачење и прање треба да се обављају у складу са писаном процедуром, која је установљена тако да минимизира контаминацију одеће која се носи у чистом простору или преношење загађивача у чисте просторе.

18. Ручни сатови, шминка и накит не смеју да се носе у чистим просторима.

19. Одећа и њен квалитет треба да одговарају производном поступку и класификацији радног простора. Исту треба носити тако да производ буде заштићен од контаминације.

Опис одеће која је потребна за сваку класу:

Класа D: Коса и, кад је то применљиво, брада треба да су покривени. Морају да се носи заштитна одећа и одговарајућа обућа или назувци. Треба предузети одговарајуће мере како би се избегла било каква контаминација чистог простора из спољашње средине.

Класа C: Коса и, кад је то применљиво, брада и бркови морају да буду покривени. Мора да се носи одећа из једног или два дела, скупљена на зглобовима, и са високим оковратником, као и одговарајућа обућа или назувци, са којих не смеју да опадају влакна или честице.

Класа A/B: Капа мора у потпуности да покрива косу, и, кад је то применљиво, браду и бркове; треба да се увуче у оковратник одела; маска за лице мора да се носи како би се спречило распршивање капљица. Морају да се носе одговарајуће стерилисане гумене или пластичне рукавице које нису посуте пудером, као и стерилисана или дезинфикована обућа. Ногавице панталона треба угурати у обућу, а рукавице одеће у рукавице. Са заштитне одеће не смеју да опадају влакна или честице, и треба да буде таква да задржава честице које опадају са тела.

20. У просторије за пресвлачење које воде у просторије класе чистоће В и С не би требало да се уноси одећа која се носи ван ове класе. За сваког радника у простору класе A/B, мора да се обезбеди чисто, стерилно (стерилисано или на одговарајући начин дезинфиковано) заштитно одело за сваки радни поступак. Рукавице треба редовно дезинфиковати током рада. Маске и рукавице морају се мењати најмање за сваки радни поступак.

21. Одећу за чисте просторе треба да се одржавају на такав начин да се не скупљају додатни загађивачи који касније могу да се расијавају у простор. Ове радње треба да се врше у складу са писаним процедурама. Пожељно је да постоје одвојене перионице за такву одећу. Неадекватно поступање са одећом оштећује влакна и повећава ризик од нагомилавања честица.

Просторије

22. У чистим просторима све изложене површине треба да буду глатке, непропустљиве и без пукотина како би се гомилање или сакупљање честица или микроорганизама свело на минимум и како би се омогућила редовна примена средстава за чишћење и дезинфекцију, тамо где се користе.

23. Да би се смањило сакупљање прашине и да би се олакшало чишћење, не смеју да постоје удубљења која се не могу очистити, а присуство избочина, полица, ормара и прибора се мора свести на минимум. Врата треба направити тако да се избегну удубљења која се не могу очистити; из тог разлога клизајућа врата су неодговарајућа.

24. Лажне таванице би требало да буду заптивене како не би дошло до контаминације из простора изнад њих.

25. Цеви, канали и други водови морају да се инсталирају тако да се не стварају удубљења, незаптивени отвори и површине које се тешко чисте.

26. Сливници и одводи би требало да се забране у просторима класе A/B, у којима се обавља асептичан поступак производње. У другим просторима пнеуматичне баријере би требало да се сместе између машине или сливника и одвода. У чистим собама ниже класе чистоће треба да се поставе подни одводи са поклопцем или херметичким заклопцем за воду како би се спречило враћање течности.

27. Просторије за пресвлачење треба да су направљене као ваздушни пропусници, да се користе тако да обезбеђују физичку раздвојеност различитих фаза пресвлачења и да контаминацију заштитне одеће микроорганизмима и честицама свде на минимум. Треба их ефикасно "испирати" филтрираним ваздухом. Последња фаза простора за пресвлачење мора да буде, у стању мировања, исте класе чистоће као и простор у који та просторија води. Понекад је

пожељно да постоје посебне просторије за пресвлачење при уласку и изласку из чистог простора. Углавном, уређаји за прање руку треба да постоје само у првој фази просторије за пресвлачење.

28. Не треба истовремено да се отварају оба врата ваздушног пропусника. Треба да се постави систем међусобног блокирања (interlock систем) или систем визуелног, односно звучног упозорења, како би се спречило отварање више од једних врата у истом тренутку.

29. Довод филтрираног ваздуха треба да одржава позитиван притисак у односу на околне просторе ниже класе чистоће под свим радним условима, и треба ефикасно да "испира" простор. Суседне просторије различитих класа чистоће треба да имају разлику у притиску од 10-15 паскала (препоручене вредности из смернице). Посебна пажња треба да се обратити заштити зоне највећег ризика, односно непосредног окружења коме су изложени производ и чисте компоненте које долазе у контакт са производом. Препоруке у вези са доводом ваздуха и диференцијалним притиском треба да се модификују тамо где је неопходно да се задрже материјали попут патогена, високо токсичних, радиоактивних или материјала или производа са живим вирусима или бактеријама. За неке поступке може да буде неопходно да се изврши деконтаминација простора и третман ваздуха који излази из чистог простора.

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

31. Треба обезбедити алармни систем који упозорава у случаја квара довода ваздуха. Индикатори разлике у притисцима треба да су постављени између простора у којима су те разлике значајне. Ове разлике у притисцима треба редовно записивати или документовати на неки други начин.

Опрема

32. Транспортна трака не сме да пролази кроз преграду између простора класе А и В и производног простора ниже чистоће ваздуха, осим ако се трака стално 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 одржавање опреме обавља унутар чистог простора, тај простор треба да се очисти, дезинфикује, односно стерилише ако је потребно, пре поновног започињања производње, ако нису одржани тражени стандарди чистоће, односно асептични услови током рада.

35. Постројења за пречишћавање и систем за дистрибуцију воде треба да су тако дизајнирани, направљени и одржавани да обезбеде поуздан извор воде одговарајућег квалитета. Они не би требало да раде изван прописаног капацитета. Вода за ињекције треба да се производи, складишти и дистрибуира на такав начин да се спречи раст микроорганизама, на пример, уз сталну циркулацију на температури изнад 70°C.

36. Сва опрема као што су стерилизатори, системи за вентилацију и филтрирање ваздуха, филтери за ваздух и гасове, системи за пречишћавање воде, производњу, складиштење и дистрибуцију, треба да се валидирају и одржавају према плану; њихово враћање у употребу мора бити одобрено.

Санитација

37. Санитација у чистим просторима је од посебне важности. Чишћење треба да се обави у складу са писаним програмима. Када се користе дезинфекциона средства, треба да се користи више од једне врсте. Праћење треба да се спроводи редовно како би се открио развој резистентних сојева.

38. Треба да се испитују дезинфекциона средстава и детерџенти на микробиолошку чистоћу; разблажени раствори треба да се држе у претходно очишћеним контејнерима и треба да се их складиште само у оквиру дефинисаног периода времена, осим ако су стерилисани. Дезинфекциона средства и детерџенти који се користе у просторима класе А и В треба да буду стерилни пре употребе.

39. Фумигација чистих простора може да буде од користи у сврху смањења микробиолошке контаминације на недоступним местима.

Производња

40. Треба да се предузму мере предострожности како би се ризик од контаминације током свих производних поступака, укључујући и фазе пре стерилизације, свео на минимум.

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

42. Валидација асептичног поступка мора да укључи тест симулације процеса уз коришћење хранљиве подлоге (подлога-пунилац). Избор хранљиве подлоге треба да се обави 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 да се обави као почетна (иницијална) валидација са три узастопна задовољавајућа симулациона теста по смени и да се понавља у дефинисаним интервалима, као и након било које значајне измене ХВАС-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 да буде нула раста, али прихватљив је ниво контаминације мањи од 0,1% са 95% степеном поузданости. Произвођач мора да успостави упозоравајуће и акционе граничне вредности. Свака контаминација треба да се истражи.

43. Треба водити рачуна да валидација не угрози сам процес.

44. Извори воде, опрема за прераду воде и прерађена вода треба редовно да се контролишу на хемијску и микробиолошку контаминацију, и кад је то потребно, на ендотоксине. Морају се чувати записи о резултатима испитивања и мерама 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 избегло повећано гомилање честица и организама услед превелике активности. Температура и влажност у просторима не би требало да буду непријатно високи, односно треба да буду прилагођени одећи која се носи.

46. Микробиолошка контаминација полазних материјала треба да буде минимална. Спецификација треба да обухвата и захтеве за микробиолошки квалитет када је потреба за тим утврђена током праћења амбијенталних услова.

47. Присуство контејнера и материјала који су склони стварању влакана треба да се сведе на минимум у чистим просторима.

48. Када је могуће, треба предузети мере да се сведе на минимум честична контаминација финалног производа.

49. Компонентама, контејнерима и опремом треба да се, после 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. Време 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 време за сваки производ, имајући у виду његов састав и прописан начин складиштења.

52. Биолошко оптерећење треба да се контролише пре стерилизације. Треба да постоје радне граничне вредности за микробиолошку контаминацију непосредно пре стерилизације, а које су везане за ефикасност методе која се користи. Кад је потребно, треба да се прати одсуство пирогених супстанци. Све растворе, а посебно парентералне растворе велике запремине (инфузиони раствори), треба да се пропусте кроз филтер који задржава микроорганизме, а који треба да се постави непосредно пре пуњења.

53. Компоненте, контејнери, опрема и други прибор који је неопходан у чистом простору у ком се обавља асептични поступак, морају да буду стерилисани и пребачени у простор кроз пролазне стерилизаторе који су смештени у зиду, или неким другим поступком којим се спречава контаминација. Незапаљиви гасови треба да се пропусте кроз филтере који задржавају микроорганизме.

54. Ефикасност сваке нове процедуре мора да се валидира, а валидацију треба да се потврди у планираним интервалима, који се одређују на основу историјских података или када се изврше значајне промене било у производном поступку, било на опреми.

Стерилизација

55. Сви стерилизациони процеси морају да се валидирају. Посебна пажња треба да се обрати када метода стерилизације која се примењује 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 да буде у сагласности са дозволом за производњу и дозволом за стављање лека у промет.

56. Пре примене било ког поступка стерилизације треба се уверити у његову погодност за одређен производ и његову ефикасност у постизању жељених услова стерилизације у сваком делу било ког типа терета, односно пуњења подвргнутог процесу, и то физичким мерењима и биолошким индикаторима, кад је то изводљиво. Валидност поступка мора да се потврди у прописаним интервалима, најмање једанпут годишње, као и када се изврше значајне измене на опреми. Морају да се чувају записи о овим резултатима.

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

58. Морају да се установе валидиране шеме терета, односно пуњења производа 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 проверава прописаном методом испитивања.

Ако се користе биолошки индикатори, морају да се предузму стриктне мере опреза да се избегне преношење микробиолошке контаминације са њих.

60. Треба да постоје јасни начини разликовања производа који су стерилисани и оних који нису. Свака корпа, тацна или други носач производа или компоненти мора да буде јасно обележен етикетом са називом материјала, бројем серије и назнаком да ли је или није стерилисан. Кад је примењиво, могу се користити индикатори као што су траке за аутоклаве, да се означи да ли је или није серија (или подсерија) прошла процес стерилизације, али они уствари нису поуздан показатељ да је цела серија, односно шаржа стерилна.

61. Записи о стерилизацији треба да буду на располагању за сваки циклус стерилизације. Они треба да су одобрени као саставни део процедуре за пуштање серије лека у промет.

Стерилизација топлотом

62. Сваки циклус стерилизације треба да буде записан на графикону време, односно температура помоћу инструмента са писачем и са довољно великим мерним опсегом, 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 провере у односу на другу независну температурну сонду смештену у исти положај.

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

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

65. Након фазе високе температуре циклуса стерилизације топлотом, треба да се предузму мере 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 цури неће да буде одобрен за даљу употребу.

Стерилизација влажном топлотом

66. Да би се контролисао цео поступак треба да се мери и температуру и притисак. Контролни инструменти треба да буду независни од инструмената за праћење и бележење. Када се користе аутоматски системи за контролу и праћење у ову сврху, они морају да буду валидирани како би се обезбедило да су задовољени захтеви за критичне процесе. Грешке у систему и циклусу треба да региструје сам систем тако да оператер може да их уочи. Очитавање независног индикатора температуре мора да се рутински проверава у односу на запис током периода стерилизације. За стерилизаторе који имају дренажу на дну коморе, може да буде неопходно да се бележи температура и у тој позицији, током трајања стерилизације. На комори треба често да се спроводи испитивање "тест цурења", када као део циклуса постоји вакуум фаза.

67. Предмети које треба да се стерилишу, осим производа у затвореним контејнерима, треба да се умотају у материјал који омогућава уклањање ваздуха и продирање паре, али и спречавање поновне контаминације после стерилизације. Сви делови терета, односно пуњења морају да буду у контакту са агенсом за стерилизацију на захтеваној температури и током захтеваног временског периода.

68. Треба да се води рачуна да се обезбеди да је пара која се користи за стерилизацију одговарајућег квалитета и да не садржи адитиве у мери која би могла да узрокује контаминацију производа или опреме.

Стерилизација сувом топлотом

69. Поступак који се користи треба да обухвати циркулацију ваздуха у комори и одржавање позитивног притиска да би се спречио улазак нестерилног ваздуха. Сав улазни ваздух треба да пролази кроз НЕРА филтер. Ако је намера да се уклоне пирогене супстанце овим поступком, морају да се као део валидације користе одговарајућа испитивања уз коришћење ендотоксина.

Стерилизација зрачењем

70. Стерилизација зрачењем се углавном користи за стерилизацију материјала и производа који су осетљиви на топлоту. Многи производи и неки материјали за паковање су осетљиви на зрачење, тако да је ова метода дозвољена једино у случајевима када је експериментално потврђено да неће имати штетан утицај на производ. Ултравioletно зрачење обично није прихватљива метода стерилизације.

71. Током поступка стерилизације мора да се мери доза зрачења. У ту сврху, морају да се користе индикатори дозиметра који су независни од дозе, а који приказују квантитативно мерење дозе зрачења коју је сам производ примио. Дозиметри треба да се поставе у терет производа у довољном броју и довољно близу један другом, како би се обезбедило да је дозиметар увек у опсегу зрачења. Када се користе пластични дозиметри, треба да се користе у оквиру временског

периода њихове калибрације. Апсорбанције дозиметра треба да се читају у кратком року након излагања зрачењу.

72. Биолошки индикатори могу да се користе као додатна контрола.

73. При валидацији мора да се узме у обзир утицај густине паковања производа при стерилизацији.

74. Упутства за руковање материјалима треба да спрече мешање озрачених и неозрачених материјала. Дискови у боји осетљиви на зрачење треба да се користе на сваком паковању да би се установила разлика у оним паковањима која су подвргнута зрачењу и онима која нису.

75. Укупна доза зрачења треба да се примени у оквиру унапред одређеног временског интервала.

Стерилизација етилен оксидом

76. Ову методу треба да користи само када ниједна друга метода није примењива. Током процеса валидације треба да се докаже да нема штетног утицаја на производ и да су услови и време дозвољено за ослобађање од гаса такви да снижавају количину преосталог гаса и продуката реакције до дефинисаних прихватљивих граница за одређену врсту производа или материјала.

77. Директан контакт између гаса и ћелија микроорганизама је од суштинског значаја; треба да се предузму мере опреза како би се избегло присуство организама који се могу наћи у материјалу, као што су кристали или суве беланчевине. Природа и количина материјала за паковање могу знатно да утичу на процес.

78. Пре излагања гасу, материјали треба да се доведу на прописане услове влаге и температуре неопходне у поступку. Време које је за то потребно треба да се подеси и уравнотежи у односу на потребу да се време пре стерилизације сведе на минимум.

79. Сваки стерилизациони циклус треба да се прати уз помоћ одговарајућих биолошких индикатора, уз употребу потребног броја индикатора распоређених по терету производа. Добијени подаци чине саставни део документације о серији.

80. За сваки стерилизациони циклус треба да се воде записи о времену које је потребно да се спроведе циклус, о притиску, температури и влази у самој комори током процеса, о концентрацији гаса, као и о укупној искоришћеној количини гаса. Притисак и температура треба да се бележе током целог циклуса на дијаграму. Ови записи чине саставни део евиденције о производњи серије.

81. Након стерилизације, терет производа треба се складиштити на контролисан начин, у условима такве вентилације која ће омогућити да се преостали гас и продукти реакције смање на дефинисани ниво. Поступак мора да буде валидиран.

Филтрација 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. Уколико производ не може да се стерилише у финалном паковању, раствори или течности могу да се филтрирају у претходно стерилисан контејнер кроз стерилни филтер номиналне величине пора од 0,22 микрона (или мање), или барем кроз филтер који има идентичне особине задржавања микроорганизама. Такви филтери могу да уклоне већину бактерија и плесни, али не и све вирусе и микроплазме. Треба да се размотри могућност да се процес филтрације у извесном 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 пре пуњења, кроз још један стерилисан филтер који задржава микроорганизме. Завршна стерилна филтрација треба да се обави што је ближе могуће месту на ком се врши пуњење.

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

85. Интегритет стерилисаног филтера треба да се провери пре употребе, и потврди непосредно после употребе помоћу одговарајућих метода, као што су "bubble point" (тачка избијања межурића), брзина дифузије, или тест подношења притиска. Време које је потребно да се филтрира позната запремина bulk раствора и разлика притисака на филтеру треба да се одреде у току валидације, а било каква значајна одступања од тога током редовне производње, треба да се забележе и истраже. Резултати ових провера треба да буду саставни део 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 да се користи дуже од једног радног дана, осим ако је таква употреба валидирана.

87. Филтер не би требало да утиче на производ тиме што из њега апсорбује састојке или тиме што ослобађа супстанце у њега.

Финализација стерилних производа

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

89. Контејнери који се затварају под вакуумом треба да се испитају на одржавање вакуума након одговарајућег, претходно одређеног временског периода.

90. Напуњени контејнери парентералних производа треба да се индивидуално проверавају на честичну контаминацију или на друге недостатке. Када се провера обавља визуелно, треба је спроводити под погодним и контролисаним условима осветљења и позадине. Оператери који обављају проверу 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 провере, процеси треба да се валидирају, а рад опреме проверава у претходно утврђеним интервалима. Морају да се чувају записи о овим резултатима.

Контрола квалитета

91. Испитивање стерилности које се врши на готовом производу треба да се посматра само као последња у низу контролних мера, помоћу којих се обезбеђује стерилност. Тест стерилности мора да буде валидиран за сваки одређени производ.

92. У случајевима када је одобрено параметарско пуштање серије у промет, посебна пажња треба да се обрати на валидацију и праћење целокупног производног процеса.

93. Узорци који су узети за испитивање стерилности морају да буду репрезентативни и представљати целу серију, али посебно треба да обухвате и узорке узете из оних делова серије који се сматрају најризичнијим у погледу контаминације, нпр:

а) за производе који су пуњени под асептичним условима, узорци треба да обухвате и контејнере напуњене на почетку и на крају сваке серије и након неких значајних интервенција,

б) или за производе који су стерилисани топлотом у контактним контејнерима (унутрашњем паковању), треба узети узорке из потенцијално најхладнијих делова терета стерилизатора.

АНЕКС 2 - ПРОИЗВОДЊА БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

Подручје примене

Методе које се користе у производњи биолошких лекова спадају у критичне, зато је значајно да постоје одговарајући прописи и надзор надлежних институција. Биолошки лекови могу да се дефинишу највећим делом на основу производних

поступака који се користе у процесу производње. Овај анекс се односи на биолошке лекове¹ кад су у производњи коришћене:

а) микробиолошке културе, осим оних које су производ рекомбинантне DNK - технике;

б) микробиолошке и ћелијске културе, укључујући оне које су производ рекомбинантне DNK - технике или хибридома технике;

ц) екстракције из биолошких ткива;

д) размножавање живих агенаса на ембрионима или у животињама.

(За лекове из категорије а) не морају се применити сви аспекти овог анекса).

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

Напомена:

Овај анекс је у складу са одговарајућим општим захтевима предложеним од стране SZO, а који се односе на производне капацитете и лабораторије за контролу квалитета. Неопходно је обратити пажњу и на друге смернице као што су нпр. смерница за моноклонска антитела и смерница за производе добијене рекомбинантном DNK - техником (Прописи Европске уније о лековима, том 3).

Принципи

Производња биолошких лекова обухвата одређене специфичности условљене природом ових производа и процесима производње. Начин на који се биолошки лекови производе, начин на који се врши испитивање квалитета, као и начин њихове примене, захтева примену посебних мера предострожности.

За разлику од конвенционалних лекова који се производе употребом хемијских и физичких метода и код којих је могућ висок ниво доследности, производња биолошких лекова подразумева употребу биолошких процеса и материјала, као што су култивација ћелија или екстракција материјала из живих организама. Ови биолошки процеси могу да покажу својствену променљивост, тако да опсег и природа споредних производа варирају. Материјали који се користе у овим процесима култивације представљају добру подлогу за развој микробиолошких контаминаната (загађивача).

Испитивање квалитета биолошких лекова обично укључује примену биолошких метода испитивања које карактерише већа променљивост од физичко - хемијских испитивања. Процесна контрола зато има велики значај у производњи биолошких лекова.

Особље

1. Особље које ради у просторима у којима се производе биолошки лекови (укључујући и запослене задужене за чишћење, одржавање или испитивање 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. Одговорна особа за производњу и одговорна особа за контролу квалитета и пуштање серије лека у промет морају да буду особе за завршеним факултетима фармације, медицине, биологије, ветеринарске медицине или хемије са додатном обуком из области бактериологије, вирусологије, биометрије, имунологије, паразитологије и фармакологије, са одговарајућим практичним искуством које им омогућава да обављају послове из своје надлежности, као и са одговарајућим знањем о мерама заштите средине.

3. Имунолошко стање запослених је битно за безбедност производа. Сво особље ангажовано у производњи, одржавању, испитивању и бризи о животињама мора да се вакцинише одговарајућим специфичним вакцинама, када је то неопходно, и морају да буду подвргнути редовној здравственој контроли

(укључујући и инспекторе). Поред очигледног проблема који се односи на изложеност особља инфективним агенсима, потенцијалним токсинима или алергенима, неопходно је избећи ризик од контаминације производне серије инфективним агенсима. Начелно, посетиоци не треба да имају приступ производним просторима.

4. Запослене промењеног имунолошког статуса који би могао штетно да утиче на квалитет производа, треба да се искључи из рада у производним просторима. Производња BCG вакцине и туберкулинских производа треба да се ограничи на особље које се пажљиво контролише редовном провером имунолошког статуса или рендгенским снимањем плућа.

5. У току радног дана запослено особље не треба да прелази из простора у ком је изложено живим организмима или животињама у просторе у којима се рукује са другим производима или различитим организмима. Ако се такав прелазак не може избећи, сви запослени морају да се придржавају јасно дефинисаних мера деконтаминације, укључујући и промену одеће и обуће, а кад је то неопходно, и туширање.

Просторије 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 мора да се води рачуна о нивоу контаминације полазних материјала и ризика у односу на готов производ.

7. Ризик од унакрсне контаминације између биолошких лекова, посебно током оних фаза производног процеса у којима се користе живи организми, може да захтева додатне мере предострожности које се односе на производне просторе и опрему, као што су коришћење наменског простора и опреме, кампањска производња и употреба затворених система. Природа производа и опреме за њихову производњу одређују ниво раздвојености, потребан да се избегне унакрсна контаминација.

8. У принципу, посебно намењени производни простори треба да се користе за производњу BCG вакцине и за руковање живим организмима који се користе у производњи туберкулинских производа.

9. Посебно намењени простори треба да се користе за руковање са *Basillus 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 намењени 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 биоферментатора, прихватљива је за производе као што су моноклонска антитела и производи добијени рекомбинантном DNK - техником.

12. Производни поступци после извршене бербе могу да се спроводе истовремено, у истом производном простору, с тим да су предузете мере предострожности да се спречи унакрсна контаминација. За инактивисане вакцине и токсоиде такав паралелни производни процес може да се изводи искључиво после инактивације културе или после детоксификације.

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 да буду специфични за одговарајуће производне просторе. Не сме да дође до кружења ваздуха из простора у којима се рукује живим патогеним организмима.

15. Распоред и дизајн производних простора и опреме треба да омогући ефикасно чишћење и деконтаминацију (нпр. фумигацијом). Поступци чишћења и деконтаминације треба да буду валидирани.

16. Опрема која се користи у току руковања живим организмима треба да буде пројектована тако да одржава културе у чистом стању, односно неконтаминирани из спољашњих извора.

17. Цевни разводи, вентили и одушни филтери морају да буду правилно пројектовани тако да олакшају чишћење и стерилизацију. Треба користити системе у којима је могуће "чишћење на месту" и "стерилизација на месту". 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 да буде пројектована и контролисана тако да се докаже да не постоји ризик од пропуштања.

19. Отпадни материјали који могу садржати патогене микроорганизме, морају да буду ефикасно деконтаминирани.

20. Услед променљивости биолошких производа или процеса, неки адитиви, односно друге супстанце морају да се одмеравају током производног процеса, (пuffers и сл.). У тим случајевима, мале залихе ових супстанци могу да се привремено одлажу у производном простору.

Простори за животиње и брига о животињама

21. За производњу многих биолошких производа употребљавају се животиње. На пример, за полио вакцине - мајмуни, за змијске противотрове - коњи и козе, за вакцине против беснила - кунићи, 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 - кунићи, контрола BCG вакцина - заморци.

22. Основни захтеви за одељење за чување животиња, негу и карантин, дати су у директиви 86/609/EEC. Простори за чување животиња, које се користе за производњу и испитивања квалитета биолошких лекова, морају да буду 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 безбедности, морају да се стално прате и бележе. Особљу запосленом у овим просторима мора да буде обезбеђена посебна одећа и просторије за пресвлачење. Кад се за производњу или испитивање квалитета користе мајмуни захтева се посебна пажња, као што је дато важећим захтевима SZO за биолошке супстанце број 7.

Документација

23. Спецификације за полазне материјале биолошког порекла могу да захтевају додатну документацију о извору, пореклу, поступцима производње, методама испитивања квалитета које се примењују, а посебно о методама микробиолошког испитивања.

24. Рутински се захтевају спецификације за биолошке међупроизводе и полупроизоде (bulk).

Производња

Полазни материјали

25. Извор, порекло и погодност полазних материјала морају да буду јасно дефинисани. Кад неопходна испитивања квалитета трају дуже време, може да се дозволи употреба полазних материјала пре него што се добију резултати испитивања. У таквим случајевима, пуштање у промет готовог производа зависи од задовољавајућих резултата тих испитивања.

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

Систем извора семена и систем банке ћелија

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

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

29. Извор семена и банке ћелија морају да буду адекватно окарактерисани и испитани на присуство контаминаната. Њихова погодност за употребу треба да буде доказана на основу доследности особина и квалитета узастопних серија лека. Извор семена и банке ћелија морају да буду припремљени, чувани и коришћени на такав начин да се у највећој могућој мери смањи ризик од контаминације или замене.

30. Припремање извора семена и банке ћелија мора да се спроводи у одговарајуће контролисаној средини, како би се заштитио извор семена и банке ћелија и ако је то могуће, ради заштите особља које рукује са њима. У поступку припремања извора семена и банке ћелија, не сме 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 семена и банке ћелија морају да буду документовани. Контејнери за чување извора семена морају да буду херметички затворени, јасно означени и одржавани на одговарајућој температури. Евиденција мора да буде детаљно вођена. Температура складиштења у хладним коморама треба да се непрекидно евидентира и мора се стално проверавати течни азот. Свако одступање од дозвољених граница и свака корективна активност мора да буде забележена.

32. Само овлашћеном особљу је дозвољено да рукује материјалом и то руковање мора да буде под надзором одговорне особе. Приступ ускладиштеном материјалу мора да буде контролисан. Различити извори семена или банке ћелија треба да се чувају на такав начин да се избегне забуна или унакрсна контаминација. Пожељно је да се раздвоје извори семена и банке ћелија и да се њихови делови складиште на различитим местима, како би се смањио ризик од потпуног губитка.

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

Производни поступци

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

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

36. Центрифугирање и мешање производа може да доведе до стварања аеросола, па је често неопходно да се, ради спречавања преноса живих микроорганизама, ове производне операције изолују.

37. Ако је могуће, подлоге треба да се стерилишу "на лицу места", 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, антипенених средстава и сл. у ферменторе.

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

39. У случајевима кад се процеси инактивације или уклањања вируса изводе у току производње, потребно је да се предузму посебне мере 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, да буде намењена за пречишћавање само једног производа, као и да буде стерилисана или дезинфикована између серија. Треба да се избегава коришћење исте опреме у различитим фазама производње. Морају да се дефинишу критеријуми прихватљивости, рок употребе, поступци дезинфекције или стерилизације колоне.

Контрола квалитета

41. Процесна контрола има посебно важну улогу за обезбеђење доследности процеса производње, односно квалитета биолошких лекова. 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 неопходно је да се сачувају узорци међупроизвода у довољним количинама и под одговарајућим условима складиштења, како би се омогућило понављање испитивања квалитета, ради евентуалне поновне потврде квалитета серије.

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

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

АНЕКС 3 - ПРОИЗВОДЊА РАДИОФАРМАЦЕУТСКИХ ЛЕКОВА

Принципи

Производња и руковање радиофармацеутским лековима је потенцијално опасно. Ниво ризика нарочито зависи од врсте емитованог зрачења и времена полураспада радиоизотопа. Посебна пажња мора да се обрати на спречавање унакрсне контаминације, чување радионуклеидних контаминаната и уклањање отпада. Неопходно је да се има у виду чињеница да се многи радиофармацеутски лекови најчешће производе у малим серијама. Неки радиофармацеутски лекови се због кратког времена полураспада стављају у промет и пре завршетка одређених испитивања која спроводи контрола квалитета. Зато је континуирана процена ефикасности система обезбеђења квалитета веома значајна.

Особље

1. Сви запослени (укључујући и запослене задужене за чишћење и одржавање) у просторима у којима се производе радиоактивни производи морају да прођу додатну обуку специфичну за ову врсту производа. Особље мора добити детаљна упутства и одговарајућу обуку за заштиту од зрачења.

Просторије и опрема

2. Радиоактивни производи морају да се производе, пакују, чувају, као и да се испитује њихов квалитет, у простору, односно просторијама које су за то намењене и одвојене, од осталих просторија. Опрема која се користи у производњи мора да буде намењена искључиво за радиофармацеутске лекове.

3. У циљу задржавања радиоактивних честица, може да буде неопходно да ваздушни притисак у просторијама у којима су радиофармацеутски производи смештени буде нижи него у просторима у окружењу. Међутим, важан захтев је и да се производи заштитите од контаминације из окружења.

4. За стерилне радиофармацеутске лекове, производни простори у којима лекови или паковни материјал могу да нађу изложени утицају средине, морају одговарати класификацији простора, прописаној у анексу 1 (Производња стерилних медицинских производа). Овај захтев може да се испуни применом радних места

са обезбеђеним ламинарним протоком HEPA-филтрираног ваздуха и постављањем ваздушних пропусника. Производни простори морају да се налазе у окружењу које одговара најмање класи D.

5. Ваздух који се одводи из простора у којима се рукује са радиоактивним производима, не сме да кружи у затвореном систему, а одводи за ваздух морају да буду пројектовани тако да се избегне могуће загађење околине радиоактивним честицама и гасовима.

Треба да постоји систем којим се спречава продирање ваздуха кроз одводне цеви у чисту зону, кад вентилатор за одвод не ради.

Производња

6. Производња различитих радиоактивних производа у истом производном простору и у исто време мора да се избегава, како би се на најмању могућу меру свео ризик од унакрсне контаминације или замене.

7. Валидација производње, процесна контрола, односно праћење свих параметара производње и амбијенталних услова од великог су значаја у случајевима када је неопходно донети одлуку да ли ће се серија или производ пустити у промет или одбити, пре завршетка свих испитивања квалитета.

Контрола квалитета

8. У случају да производ мора да буде испоручен пре добијања резултата испитивања квалитета, није искључена потреба за доношењем формалне писане потврде, односно одобрења квалификованог лица за пуштање серије у промет (QP) о испуњености захтева квалитета за дату серију радиофармацеутског производа. Мора да постоји писани стандардни оперативни поступак (СОП) којим се прописују сви они подаци о производњи и испитивању квалитета, који се морају размотрити пре него што се серија производа пусти у промет, односно испоручи. Морају се прописати мере које квалификовано лице за пуштање серије у промет мора да предузме, ако се после испоруке добију незадовољавајући резултати испитивања квалитета.

9. Ако није другачије наведено у документацији за добијање дозволе за стављање радиофармацеутског лека у промет, морају да се чувају референтни узорци сваке серије.

Дистрибуција и повлачење производа

10. Мора да се води евиденција о дистрибуцији радиофармацеутских производа. Мора да постоји писана процедура којом се прописују мере које треба предузети код повлачења из промета неисправних радиофармацеутских лекова. Мора да буде приказано да је поступак повлачења радиофармацеутских лекова из промета остварив у веома кратком временском периоду.

АНЕКС 4 - ПРОИЗВОДЊА ВЕТЕРИНАРСКИХ ЛЕКОВА КОЈИ НЕ СПАДАЈУ У ИМУНОЛОШКЕ ВЕТЕРИНАРСКЕ ЛЕКОВЕ

Напомена:

Овај анекс се односи на све ветеринарске лекове који не спадају у имунолошке ветеринарске лекове, који су обухваћени анексом 5 (домен Директиве 2001/82/ES).

Производња предсмеша (премикса) за медицинiranу храну за животиње

У овом анексу користе се следећи изрази:

Медицинирана храна за животиње је било која мешавина ветеринарског лека и хране, намењена за стављање у промет, а користи се, без даље дораде, за исхрану животиња због својих терапијских или превентивних својстава или других лековитих својстава као медицински производ на основу члана 1(2) Директиве 2001/82ES.

Предсмеша (премикс) је било који ветеринарски лек припремљен унапред за производњу медицинiranе хране за животиње.

1. Производња предсмеша за медицинiranу храну за животиње (премикса) захтева употребу великих количина полазних супстанци биљног порекла које

привлаче инсекте и глодаре. Објекти треба да су пројектовани, опремљени и функционално оспособљени тако да свде на минимум ризик од загађења (видети 3.4 из основних захтева смернице Добра произвођачка пракса) и треба да се редовно контролишу на присуство глодара и инсеката.

2. Због велике количине прашине која се ствара у току производње предсмеша за медицинирану храну за животиње (премикса), неопходно је да се посвети посебна пажња потреби да се избегне унакрсна контаминација и да се олакша чишћење (видети 3.14 из основних захтева смернице Добра произвођачка пракса), нпр. инсталацијом затворених система транспорта и отпрашивањем кад год је то могуће. Инсталирање ових система не искључује обавезу редовног чишћења производних простора.

3. Делови производног процеса који могу да имају значајан нежељени утицај на стабилност активних супстанци (нпр. употреба паре у производњи пелета) треба да се изводе на уједначен начин од серије до серије.

4. Производња предсмеша за медицинирану храну за животиње (премикса) спроводи се у за то намењеним просторијама које, ако је то могуће, не представљају део главног производног простора фабрике. Алтернативно решење је да се такви производни простори одвоје тампон зоном како би се смањио ризик контаминације других производних простора.

Производња ектоантипаразитских лекова

5. Супротно тачки 3.6. основних захтева смерница Дobre произвођачке праксе, ектоантипаразитици за спољну употребу на животињама, а који спадају у ветеринарске лекове и предмет су издавања дозволе за промет, могу да се производе и пуне кампањски у посебним просторијама за пестициде. Друге категорије ветеринарских лекова, не смеју да се производе у овим просторима.

6. Потребно је да се примене одговарајуће и валидиране методе чишћења како би се спречила унакрсна контаминација. Неопходно је да се предузму мере за примену безбедног складиштења ветеринарских лекова у складу са смерницама Дobre произвођачке праксе.

Производња ветеринарских лекова који садрже пеницилине

Употреба пеницилина у ветеринарској медицини не подразумева исти ризик од појаве хиперсензитивности код животиња као код људи. Иако су забележени случајеви преосетљивости код коња и паса, постоје супстанце које су токсичне за поједине животињске врсте, као што је нпр. случај са јонофорним антибиотицима код коња. Иако је пожељно да се ови лекови производе у наменским, одвојеним просторима (видети 3.6. из основних захтева смерница Дobre произвођачке праксе), произвођачи могу да се ослободе ове обавезе само ако се ради о просторима намењеним искључиво за производњу ветеринарских лекова. Потребно је да се, у складу са смерницама Дobre произвођачке праксе предузму све неопходне мере како би се избегла унакрсна контаминација и било какав ризик за безбедност оператера. Производе који садрже пеницилин треба да се производи кампањски, што мора да буде праћена одговарајућим валидираним поступцима деконтаминације и чишћења.

Чување контролних узорка

(видети 1.4. VIII и 6.14. из основних захтева смерница Дobre произвођачке праксе)

8. Због великог волумена паковања неких ветеринарских лекова, посебно када су у питању предсмеше за медицинирану храну за животиње (премикси), произвођачима није изводљиво да чувају контролне узорке сваке серије лека у финалном паковању. Произвођачи морају да обезбеде да се довољан број репрезентативних узорка сваке серије лека чува и складишти у складу са смерницама Дobre произвођачке праксе.

9. У свим случајевима, контејнер који се користи за чување и складиштење треба да је направљен од истог материјала као унутрашње паковање у коме се ветеринарски лек пушта у промет.

Стерилни лекови за употребу у ветеринарској медицини

10. Када су надлежни органи сагласни, ветеринарски лекови са завршном стерилизацијом могу да се производе чистом простору са нижим степеном чистоће ваздуха од степена прописаног у анексу 1, који говори о стерилним производима, али не мањим од степена чистоће класе D.

АНЕКС 5 - ПРОИЗВОДЊА ИМУНОЛОШКИХ ЛЕКОВА ЗА УПОТРЕБУ У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Принципи

Производња ветеринарских имунолошких лекова има посебне карактеристике и оне се морају узети у обзир при процени и примени система обезбеђења квалитета.

Због великог броја животињских врста и патогених агенаса, велики је број лекова који се производе, а обим производње је често мали. Из ових разлога, често се производња обавља у кампањама. Због природе ове производње (фазе култивације, недостатак завршне стерилизације, итд.), производи морају посебно добро да се заштитите од контаминације и унакрсне контаминације. Производни простор мора посебно да се заштити, када производња укључује употребу патогених, односно високоинфективних агенаса. Оператери морају да буду посебно добро заштићени, када производња укључује употребу биолошких агенаса посебно патогених за човека.

Наведени чиниоци, велики број различитих имунолошких производа и релативна неефикасност метода испитивања квалитета готовог производа, указују на то да је систем обезбеђења квалитета од највеће важности. Од великог значаја је да се примене основни захтеви смерница Добре произвођачке праксе, као и упутства из овог анекса. Посебно је важно да се врши ригорозна процена свих података добијених праћењем неопходних параметара на основу примене различитих аспеката смерница Добре произвођачке праксе (опрема, производни и други простори, квалитет производа итд.) и да се врши евидентирање свих одлука и спроведених активности на основу процене тих података.

Особље

1. Запослени (укључујући и задужене за чишћење и одржавање) у просторијама за производњу имунолошких лекова морају да прођу обуку из хигијене и микробиологије. Поред ове опште обуке, треба да прођу и додатну специфичну обуку, у зависности од врсте производа на чијој производњи раде.

2. Одговорна особа за производњу и квалификовано лице за пуштање серије у промет треба да буду лица са завршеним факултетима: ветеринарске медицине, фармације, биологије, хемије, медицине, са додатном обуком из области бактериологије, биометрије, имунологије, паразитологије, фармакологије, вирусологије, као и са одговарајућим знањем о мерама заштите средине.

3. Запослени морају да буду заштићени од могуће инфекције биолошким агенсима у производњи. Када су у питању биолошки агенси за које је познато да изазивају болести код људи, потребно је да се предузму одговарајуће посебне мере опреза, да би се спречила инфекција особља које ради са агенсом или са експерименталним животињама. Када је то потребно, особље треба да се подвргне вакцинацији и медицинским прегледима.

4. Потребно је предузети одговарајуће мере да се спречи изношење биолошких агенаса изван производног простора (погона). У зависности од врсте биолошког агенса, такве мере могу да подразумевају потпуну промену одеће и обавезно туширање пре напуштања производног простора.

5. Ризик од контаминације или унакрсне контаминације до које може доћи путем особља је посебно важан за имунолошке производе.

Превенција контаминације настале од особља треба да се постигне увођењем оперативних поступака и мера којима се обезбеђује употреба заштитне одеће у току различитих поступака производног процеса.

Превенција унакрсне контаминације, настале од особља укљученог у производњу треба да се постигне спровођењем оперативних поступака и

одговарајућих мера, којима се обезбеђује да они не прелазе из једног производног простора у други, уколико нису предузели одговарајуће мере којима се елиминише ризик од контаминације. У току радног дана особље не треба да прелази из простора из којих је могућа контаминација живим микроорганизмима или у којима се држе животиње, у просторе у којима се рукује са другим производима или микроорганизмима. Ако је такав прелазак неизбежан, потребно је да се особље укључено у такву производњу придржава јасно дефинисаних оперативних поступака деконтаминације, укључујући промену одеће и обуће, а кад је потребно и туширање.

Особље које улази у затворену просторију, у којој се микроорганизми нису налазили у отвореним системима у претходних дванаест часова, ради провере културе у затвореним контејнерима са деконтаминираном површином, не сматра се ризичним у погледу контаминације, уколико се не ради о високоинфективним микроорганизмима.

Просторије

6. Просторије треба да су пројектоване тако да се избегне ризик за производ и за средину.

Ово може да се постигне употребом изолованих простора, чистих простора (тзв. чистих соба), чистих, односно изолованих или контролисаних простора.

7. Живи биолошки агенси морају да се чувају у изолованим просторима. Ниво изолованости система зависи од патогености микроорганизма, као и од тога да ли је класификован у групу високоинфективних микроорганизма. Морају да се примене и други референтни прописи (директиве 90/219/EES и 90/220/EES).

8. Са инактивираним биолошким агенсима треба да се рукује у чистим собама. Чисти простори треба да се користе и када се рукује са незараженим ћелијама изолованим из вишећелијских организама.

9. Отворени производни поступци у којима се користе производи или компоненте који се касније не стерилишу, морају да се изводе у радним просторима са ламинарним протоком ваздуха (степен чистоте ваздуха класе А) у окружењу средине чистоте ваздуха класе В.

10. Остале активности, приликом којих се рукује са живим биолошким агенсима (испитивање квалитета производа, истраживачки и дијагностички поступци), морају да буду прописно изоловане и издвојене, ако се производни поступци спроводе у истом објекту. Ниво изолације би у том случају зависио од патогености биолошког агенса, као и од тога да ли тај агенс припада групи високоинфективних микроорганизма. Приликом спровођења дијагностичких активности увек постоји опасност од уношења патогених организама. Из тог разлога, ниво изолације мора да буде прикладан степену ризика. Изолација се може захтевати и када се испитивање квалитета и друге активности изводе у објектима који су у непосредној близини производног простора (погона).

11. У просторијама за изолацију мора да постоји могућност једноставног поступка дезинфекције, и оне морају да имају следеће карактеристике:

а) не смеју да имају директан одвод у спољашњу средину;

б) вентилацију ваздухом под негативним притиском. Одвод ваздуха треба да буде преко HEPA филтера и не сме да буде поново пуштен у циркулацију, осим у истом простору и само под условом да се и даље користи HEPA филтрација (овај услов може свакако да се испуни пропуштањем таквог ваздуха преко HEPA филтера за одређени простор). Међутим, рецикулација ваздуха између два простора је дозвољена искључиво ако се ваздух пропушта кроз два издувна HEPA филтера, од којих се први стално надзире у смислу његове исправности. Ако се интегритет тог филтера наруши, неопходно је применити одговарајуће мере за безбедну замену;

ц) ваздух из производних простора, који се користи у поступцима са високоинфективним микроорганизмима, мора да се испушта кроз два комплета HEPA филтера у низу и не сме се поново пуштати у циркулацију;

д) мора да постоји систем за сакупљање и дезинфекцију отпадних течности, укључујући и контаминирание продукте кондензације из стерилизатора, биореактора итд. Чврст отпад, у који спада отпад животињског порекла, мора да буде исправно дезинфикован, стерилисан или спаљен. Контаминирани филтери морају да се уклоне на безбедан начин;

е) свлационице морају да буду опремљене тушевима и уређајима за прање руку. Ваздушни надпритисак мора да буде такав да је онемогућен проток ваздуха између производног простора и спољашње средине или да не постоји опасност контаминације одеће која се носи изван радног простора;

ф) мора да постоји систем за пренос опреме, који је пројектован тако да не постоји могућност протока контаминираниог ваздуха између радног простора и спољашње средине или опасност од контаминације опреме унутар самог пропусника. Димензије пропусника треба да су такве да онемогућавају контаминацију материјала који се кроз њега преносе. На улазу пропусника треба да постоји уређај за мерење времена којим се утврђује довољно време потребно за ефикасну деконтаминацију;

г) у многим случајевима потребан је аутоклав са двоструким преградним вратима ради безбедног уклањања отпадних материјала и делова опреме која мора да се стерилише.

12. Пропусници за опрему и свлационице треба да су опремљени механизмом међусобног блокирања или неким другим одговарајућим системом, помоћу којих се спречава отварање више од једних врата истовремено. У свлационицама, ваздух мора да буде пречишћен по истом стандарду као у радном простору, како би у њима циркулација ваздуха била идентична условима у радном простору. Пропусници за опрему треба да се вентилирају на исти начин, али је дозвољена и могућност да буду без вентилације или да је само обезбеђен довод ваздуха.

13. Производни поступци, као што су одржавање ћелија, припрема подлога, вирусна култура, који изазивају контаминацију, треба да се изводе у посебним одвојеним просторима. Када се у производњи користе животиње и животињски продукти, потребно је да се предузму одговарајуће мере предострожности.

14. Производни простори у којима се врше поступци са биолошким агенсима посебно отпорним на дезинфекцију (нпр. бактерије које формирају споре), морају бити одвојени за ту посебну намену, све док год биолошки агенс не буде инактивиран.

15. Унутар једног простора може да се врши поступак само са једним биолошким агенсом, осим када се ради о операцијама мешања и пуњења.

16. Производни простори морају бити пројектовани тако да омогућавају дезинфекцију између кампања помоћу прописаних метода.

17. Производња биолошких агенаса може да се обавља у контролисаним просторима, у потпуно затвореном систему који је стерилисан топлотом, као и да су сви спојеви појединачних делова опреме који чине тај затворен систем, стерилисани након повезивања и пре расклапања. Прихватљиво је да се повезивање појединачних делова опреме врши под неколико ламинара, под условом да су коришћене прописане асептичне технике и да не постоји опасност од пропуштања. Параметри стерилизације коришћени пре расклапања затвореног система опреме, морају да буду валидирани у односу на организме који се користе у производњи. Различити производи могу да буду постављени у различите биореакторе унутар истог простора, ако нема опасности од нехотичне унакрсне контаминације. Микроорганизми који подлежу посебним условима за изолацију, морају бити смештени у посебним просторима намењеним за такве производе.

18. Одељења за животиње у којима су смештене животиње намењене за производњу треба да су одвојена од других одељења, а неопходно је да се у њима примењује одговарајућа изолација и посебне мере предострожности.

19. Приступ производним просторима мора да буде дозвољен само овлашћеном особљу. Мора да буде истакнуто јасно и прегледно писано упутство.

20. Документација која се односи на просторије мора увек да буде доступна и представљена у Главној документацији места производње (SMF).

Место производње, односно просторни капацитети објекта морају да буду детаљно описани (планови, скице и писана објашњења), тако да намена и услови употребе свих простора објекта могу тачно да се идентификују, као и биолошки агенси са којима се рукује у одређеном простору. Ток кретања људи при различитим производним поступцима, мора да буду јасно назначен.

Животињске врсте смештене у одељењима за животиње или било где другде на одређеном месту производње, морају да буду идентификоване.

Морају да се назначе све производне активности које се спроводе у непосредном окружењу објекта (места производње).

У плановима чистих простора (чисте собе) мора да буде описан вентилациони систем са назначеним улазима и излазима, детаљи о филтерима и њихове спецификације, бројем ваздушних измена по часу и градијентима притиска. Назначени градијенти притиска се проверавају индикатором натпритиска.

Опрема

21. Опрема која се користи мора да буде осмишљена и пројектована тако да одговара посебним условима производње за сваки производ. Пре него што се пусти у рутински рад, опрема мора да буде квалификована и валидирана, а затим се мора редовно одржавати и проверавати.

22. Када је потребно, опрема мора да обезбеди задовољавајућу примарну изолацију биолошких агенаса. Опрема мора да буде осмишљена и конструисана тако да омогући лаку и ефикасну деконтаминацију и стерилизацију.

23. Затворени систем која се користи за примарну изолацију биолошких агенаса, мора да буде осмишљен и конструисан тако да спречи свако пропуштање или стварање капљица и аеросола. Доводи и одводи за гасове треба да буду заштићени, како би се постигло одговарајуће задржавање, на пример, употребом филтера за стерилизацију, који су осетљиви на воду. Додавање или уклањање материјала треба да се одвија помоћу затвореног система који се може подвргнути стерилизацији или у одговарајућем ламинарном протоку ваздуха.

24. Опрема мора да буде правилно стерилисана пре употребе, најбоље методом стерилизације паром под притиском. Остали начини су прихватљиви, ако се метода стерилизације паром не може применити због врсте опреме. Не треба превидети ни појединачне делове опреме, као што су лабораторијске центрифуге или водена купатила. Опрема која се користи за пречишћавање, раздвајање или концентровање, мора да се стерилише или дезинфикује између употребе за различите производње. Треба да се прати утицај методе стерилизације на ефикасност и исправност опреме, како би се одредио "животни век" опреме.

Сви стерилизациони процеси морају бити валидирани

25. Опрема треба да буде пројектована тако да се спречи било какво мешање различитих микроорганизама или производа. Цеви, вентили и филтери треба да буду идентификовани према њиховој функцији и намени. За инфициране и неинфициране контејнере, као и за различите микроорганизме или ћелије, треба да се користе одвојени инкубатори. Инкубатори који садрже више од једног микроорганизма или типа ћелије, могу се прихватити само у случају када су предузети одговарајући кораци да се контејнери запечате, деконтаминирају по површини или одвоје једни од других. Посуде у којима се чувају културе морају да буду појединачно обележене. Чишћењу и дезинфекцији делова опреме треба посветити посебну пажњу.

Опрема за чување биолошких агенаса и производа треба да буде осмишљена и коришћена тако да спречи свако међусобно мешање. Сви ускладиштени производи и узорци морају да буду јасно и недвосмислено обележени у непропусним контејнерима. Банке ћелија и залихе сојева микроорганизама, морају се чувати у специјалној опреми намењеној за ту сврху.

26. Неопходна опрема, као на пример, опрема или инструменти који захтевају контролисани опсег температуре, морају да буду снабдевени алармним уређајем и уређајем за бележење података. Да би се избегли кварови, потребно је да се примењује систем превентивног одржавања и анализу забележених података.

27. Пуњење лиофилизатора мора да се обавља у чистом или посебно контролисаном простору. Пажљиво лиофилизатора може контаминирати непосредну околину. Зато је неопходно да се чиста просторија и лиофилизатор деконтаминирају пре уношења наредне серије у производни простор, ако та серија не садржи исте микроорганизме. Неопходно је да се пролазни лиофилизатори стерилишу после сваког циклуса, уколико се не отварају у чистом простору. Стерилизација лиофилизатора мора да се врши у складу са тачком 24. овог анекса. У случају кампањске производње, лиофилизатори морају да се стерилишу најмање после сваке кампање.

Животиње и одељења за животиње

28. Општа упутства о условима за одељења за животиње, негу животиња и карантин постављена су у Директиви 86/609/ЕЕС.

29. Одељења за животиње морају да буду одвојена од осталих производних просторија и одговарајуће пројектована.

30. Здравствено стање животиња које се користе у производњи мора да се дефинише, надгледа и редовно бележи. Са одређеним животињским врстама мора да се поступа према упутствима одређеним у посебним прописима (нпр. SPF).

31. Животиње намењене за производњу, биолошки агенси и испитивања која се спроводе на животињама, требало би да буду предмет једног система идентификације, којим би се спречила свака грешка и обезбедила контрола ризика од свих потенцијалних опасности.

Дезинфекција - уклањање отпада

32. Дезинфекција, односно уклањање отпада и отпадних вода су од посебног значаја за производњу имунолошких производа. Зато је потребно да се посвети посебна пажња производним поступцима и опреми, којима се спречава контаминација околине, односно неопходно је да се спроведе њихова квалификација и валидација.

Производња

33. Због великог броја различитих имунолошких производа, великог броја различитих фаза у производним поступцима при производњи имунолошких ветеринарских лекова и природе биолошких процеса, посебна пажња мора да се посвети сталном надзору производње и процесној контроли. Неопходно је придржавати се валидираних оперативних поступака. Посебно мора да се води рачуна о полазним супстанцама, паковном материјалу, добављачима и употреби система засејане серије.

Полазне супстанце

34. Погодност за употребу полазних супстанци мора да буде јасно дефинисана у писаним спецификацијама. Спецификацијом морају да буду обухваћене појединости о добављачу и начину производње, географском пореклу и животињским врстама од којих су полазне супстанце произведене. Спецификацијом морају да буду обухваћене и методе испитивања квалитета, које ће се применити на полазне супстанце. Од посебног значаја су микробиолошка испитивања.

35. Резултати испитивања полазних супстанци морају да покажу усаглашеност са условима из спецификације. Понекад је неопходно да се започне производња са полазним супстанцама и пре него што су резултати испитивања квалитета готови, када процес испитивања захтева дужи временски период. У таквим случајевима, пуштање готовог производа у промет условљено је претходно добијеним задовољавајућим резултатима испитивања квалитета полазних супстанци.

36. Приликом процене усаглашености полазних супстанци са спецификацијом, односно порекла и неопходног обима испитивања квалитета полазних супстанци, неопходно је добро познавање система Обезбеђења квалитета добављача.

37. Најпожељнији метод стерилизације полазних супстанци је стерилизација топлотом, ако је изводљива. Ако је неопходно, могу се употребити и друге валидиране методе стерилизације, као што је стерилизација зрачењем.

Подлоге

38. Подлоге за жељени развој култура, требају да буду на прави начин валидиране.

39. Подлоге морају да буду стерилисане. Најпожељнија је метода стерилизације топлотом. Гасови, подлоге, киселине, базе, агенси против стварања пене и друге супстанце које се уносе у стерилне биореакторе, морају да буду претходно стерилисани.

Систем извора семена и систем банке ћелија

40. Производња имунолошких ветеринарских лекова који се добијају из микробиолошких култура, ћелијских култура и култура ткива, мора да буде заснована на систему главних и радних извора семена или банака ћелија.

41. Број генерација (удвостручења и сл.) између извора семена или банке ћелија и готовог производа мора да је у сагласности са условима из дозволе за стављање у промет.

42. Неопходно је да извори семена и банке ћелија буду обележени и одговарајуће тестирани. За сваки нов извор семена потребно је да се установе критеријуми прихватљивости. Извори семена и банке ћелија морају да буду припремљени, чувани и коришћени на такав начин да се у највећој могућој мери умањи ризик од контаминације. Током припремања извора семена и банке ћелија, нико не сме истовремено да рукује са другим живим или инфективним материјалима (нпр. вирусима) у истом производном простору.

43. Оснивање извора семена и банке ћелија мора да се спроводи у одговарајуће контролисаној средини како би се извора семена и банке ћелија заштитиле, као и особље које рукује њима, а такође и спољашња средина.

44. Порекло и облик засејаног материјала, као и услови његовог складиштења, морају у потпуности да буду идентификовани и потврђени. Доказ о стабилности и регенерацији семена и ћелија мора да буде евидентиран у документацији. Контејнери у којима се чувају засејане културе морају да буду херметички затворени, јасно обележени и ускладиштени на одговарајућој температури. Услови складиштења морају стално да се проверавају. Неопходно је да се води евиденција о сваком контејнеру у одговарајућој документацији.

45. Само овлашћеном особљу је дозвољено да рукује са полазним материјалом и то под надзором одговорне особе. Различити извори семена или банке ћелија требало би да се чувају на такав начин да се избегне грешка или унакрсна контаминација. Неопходно је да се извори семена и банке ћелија раздвоје и да се делови серија чувају на различитим местима, како би се умањило ризик од потпуног губитка соја или банке ћелија.

Радни принципи

46. Током производног процеса потребно је да се избегне стварање аеросолних капљица и пене или их свести на најмању могућу меру. Поступци центрифугирања и мешања који могу изазвати формирање капљица, треба да се изводе у одговарајућим затвореним просторима или чистим собама да би се спречио пренос живих микроорганизама.

47. Пренос полазног материјала, нарочито живих микроорганизама, мора да се обави брзо и безбедно. За сваки микроорганизам морају да буду установљене валидиране методе деконтаминације. Када су у поступку укључени различити сојеви једне исте врсте бактерија или веома слични вируси, поступак треба да се подвргне валидацији за само једну од бактерија или вируса, уколико не постоје други ваљани разлози да се тако не поступи.

48. Поступци приликом којих се врши пренос полазних материјала, као што су стерилне подлоге, културе или производи, треба да се спроводе у затвореним претходно стерилисаним системима, кад год је то могуће. Када је то неизводљиво, поступци преноса морају да се одвијају при ламинарном протоку ваздуха.

49. Додавање подлога и култура у биореакторе и друге посуде, треба да се изводи у строго контролисаним условима како би се онемогућила контаминација. Мора да се води рачуна да судови буду исправно повезани током додавања култура.

50. Ако је неопходно, на пример да се два или више ферментора налази у истом простору, тада место узимања узорка и место за додавање других материјала, као и места повезивања (после повезивања, пре потока материјала и поново пре раздвајања) морају да буду стерилисани паром. У другим околностима је прихватљива хемијска дезинфекција конекција под ламинаром.

51. Опрема, стаклене посуде, контејнери и други слични материјали морају да се дезинфикују пре преноса из просторија у друге просторе на начин који је валидиран (видети тачку 47). Евиденције које се попуњавају у току производње могу да представљају посебан проблем. Само апсолутни минимум документације, који се захтева према стандардима смерница Добре произвођачке праксе, може се унети или изнети из радне просторије. Ако је извесно да су папирни документи контаминирани аеросолима или је по њима присутна нека инфективна супстанца која садржи високоинфективне микроорганизме, онда је неопходно да се таква документација адекватно дезинфикује или се подаци пренесу у други простор као фотокопија или путем факса.

52. Течне или чврсте отпаде, као што је отпад од засејаних сојева, посуде за културе, нежељене културе и биолошке агенсе, најбоље је стерилисати или дезинфиковати пре изношења из затворених простора. У неким случајевима могу да послуже алтернативне методе уклањања отпада, на пример, запечаћени контејнери или систем посебних цевовода.

53. Материјали, укључујући и документацију, који се уносе у производни простор, морају се пажљиво контролисати, јер је дозвољено да се уносе само обрасце и материјале који се односе на производњу. Треба да се установи систем којим се омогућава да се писани материјал, који се износи из производног простора, замењује новим и тако се спречи његово нагомилавање.

54. Материјали стабилни на повишеној температури, који се уносе у чисту собу или чисти, односно ограничени простор, требало би да прођу кроз аутоклав или стерилизатор са двоја врата. Писани материјали који нису стабилни на повишеној температури, треба да се дезинфикују проласком кроз ваздушни пропусник на чијим вратима је инсталиран систем међусобног блокирања. У свим другим случајевима, стерилизација писаних докумената је прихватљива, под условом да су пропуштени кроз ваздушни пропусник уз одговарајуће мере предострожности.

55. Током инкубације морају да се предузму мере предострожности како би се избегла контаминација или грешке. За инкубаторе мора да постоји процедура чишћења и дезинфекције. Контејнери у инкубаторима треба да су јасно обележени.

56. Унутар производног простора, у било које време, може се вршити поступак са само једним живим биолошким агенсом, осим за поступке мешања и накнадног пуњења (или када се користи потпуно затворени систем). Производни простори морају бити ефикасно дезинфиковани између поступака са различитим биолошким агенсима.

57. Производи треба да се инактивирају додавањем неког инактиватора, а затим следи процес побуђивања. Мешавина тада треба да се пребаци у другу стерилну посуду, ако контејнер није таквих димензија и облика да се све унутрашње површине превуку готовом мешавином културе и инактиватора.

58. Посуде које садрже инактивирани производ не смеју да се отварају или узоркују у просторима са живим биолошким агенсима. Свака накнадна прерада инактивираних производа мора да се одвија у чистим просторима класе А-В или у затвореној опреми посебно намењеној за инактивирани производ.

59. Треба да се обрати посебна пажња на валидацију метода стерилизације, дезинфекције, уклањање вируса и инактивације.

60. Пуњење треба да се спроводи одмах након производње. Контејнери за полупроизвод, пре пуњења треба да су запечаћени, одговарајуће обележени и ускладиштени у тачно наведеним температурним условима.

61. Треба да постоји систем којим се обезбеђује исправност и затварање контејнера после пуњења.

62. Поступак затварања стаклених контејнера (стављања поклопаца на бочице) у којима се налазе живи биолошки агенси, мора да се изведе тако да онемогући контаминацију других производа, других просторија и простора или спољашње средине.

63. Због различитих разлога може доћи до временског одлагања између поступка пуњења контејнера са готовим производима и поступка паковања и обележавања. Зато је неопходно да се установи одговарајући оперативни поступак за складиштење контејнера пре поступка обележавања, како би се спречила грешка и обезбедили задовољавајући услови складиштења. Нарочиту пажњу треба посветити складиштењу производа који су осетљиви на топлоту и светлост. Веома је важно да се утврди адекватна температура складиштења за сваки производ.

64. У свим фазама производње, стварни принос производа треба да буде усаглашен са теоријским приносом. Свако значајније одступање морало би да се истражи.

Контрола квалитета

65. Процесна контрола има веома важну улогу у обезбеђењу постојаности квалитета биолошких лекова. Она испитивања квалитета која су врло битна за квалитет (нпр. уклањање вируса), али их је немогуће спровести на готовом производу, морају да се изведу у току одговарајућег поступка производње.

66. Морају се чувати контролни узорци међупроизвода у довољним количинама и под одговарајућим условима складиштења, како би се омогућило понављање испитивања и потврда квалитета серије.

67. Мора да постоји стална провера података из документације о серији током производње, као на пример, проверавање физичких параметара током ферментације.

68. Одржавање сталне културе је уобичајена пракса и зато се мора обратити посебна пажња на захтеве метода испитивања квалитета, адекватне том начину производње.

АНЕКС 6 - ПРОИЗВОДЊА МЕДИЦИНСКИХ ГАСОВА

Напомена:

Овај документ је део препорука Фармацеутске инспекцијске конвенције (PIC/S).

1. Принципи

Овај анекс се односи на производњу медицинских гасова, што представља посебан индустријски процес којим се произвођачи лекова не баве у свом свакодневном раду. Документ не садржи део о производњи и руковању медицинским гасовима у болницама, што је предмет других националних прописа, мада одговарајућа подручја овог анекса могу бити основ за такве активности. Производња медицинских гасова се углавном врши у затвореним системима, тако да је контаминација производа из окружења минимална. Међутим, постоји ризик од унакрсне контаминације другим гасовима. Производња медицинских гасова треба да буде у складу са основним захтевима Добре произвођачке праксе (GMP), са другим примењивим анексима, стандардима фармакопеје и овим анексом.

2. Особље

2.1. Квалификовано лице за пуштање серије у промет, осим практичног искуства мора да поседује широко знање о производњи и контроли медицинских гасова.

2.2. Особље које учествује у производњи медицинског гаса мора да познаје захтеве Добре произвођачке праксе за медицинске гасове и да буде свесно критичних места и потенцијалних опасности по пацијенте од лекова у облику медицинског гаса.

3. Просторије и опрема

3.1. Просторије

3.1.1. Медицински гасови треба да се пуне у просторима/зонама одвојеним од немедицинских гасова и између тих зона не сме бити размене контејнера. У изузетним случајевима принцип кампањског пуњења у истој зони може се прихватити, под условом да се предузму посебне мере опреза и да се обави неопходна валидација.

3.1.2. У просторијама мора бити довољно простора за различите поступке који се предузимају у производњи, испитивању и складиштењу, како би се избегао ризик од замене. Просторије треба да буду чисте и уредне како би се обезбедили услови за неометан рад и адекватно складиштење.

3.1.3. Зоне за пуњење треба да су довољно велике и да имају такав распоред који омогућује:

а) одвојене и обележене просторе за различите гасове;

б) јасно обележавање и одвајање празних боца и боца у различитим фазама пуњења за сваку боцу појединачно (нпр. "чека пуњење", "напуњено", "карантин", "одобрено за пуштање у промет", "одбијено").

Начин на који се постижу ови различити нивои раздвојености зависиће од врсте, обима и сложености поступака, али се могу користити обележене подне зоне, одељци, рампе, преграде и ознаке или други одговарајући начини.

3.2. Опрема

3.2.1. Сва опрема за производњу и испитивања треба да се на правилан начин квалификује и редовно калибрише.

3.2.2. Неопходно је да се обезбеди да се одређени гас пуни у одговарајући контејнер. Између цеви које спроводе различите гасове не сме да постоји никаква међусобна веза, изузев код валидираног аутоматског пуњења. Цевоводи треба да се опреме прикључцима за пуњење, који одговарају само вентилу одређеном за одговарајући гас или мешавину гасова, тако да погрешан контејнер не може бити прикључен на цевовод (коришћење цевовода и прикључака за вентиле контејнера може да се регулише државним или међународним стандардима).

3.2.3. Поступак за поправке и одржавање опреме не сме да утиче на квалитет медицинског гаса.

3.2.4. Пуњење немедицинских гасова треба да се избегава у зонама и са опремом за пуњење медицинских гасова. Може да се направи изузетак ако је квалитет гаса који се користи у немедицинске сврхе најмање истог квалитета као медицински гас, а стандарди Добре произвођачке праксе су испуњени. Мора да постоји валидирана метода спречавања враћања немедицинског гаса кроз цевовод како би се спречила каснија контаминација медицинског гаса.

3.2.5. Резервоари за складиштење и покретни резервоари за испоруку треба да су одговарајући за сваку врсту и прописан квалитет тога гаса. Течни медицински гасови могу да се складиште или транспортују у истим резервоарима као и исти немедицински гас, под условом да је квалитет немедицинског гаса исти као квалитет медицинског гаса.

4. Документација

4.1. Подаци у евиденцијама за сваку серију пуњених боца морају обезбедити следивост сваке напуњене боце кроз све значајне аспекте одговарајућих поступака пуњења.

Документација треба да садржи следеће:

- назив производа;
- датум и време пуњења;
- податке о месту пуњења;
- податке о коришћеној опреми;
- назив и податке према спецификацији гаса или сваког појединачног гаса у смеши;
- поступке припреме пре пуњења;
- количину и масу боце пре и после пуњења;
- име особе која је извршила поступак пуњења;
- иницијале оператера за сваки значајан корак (рашчишћавање линије, пријем боца, пражњење боца итд.);
- кључне параметре потребне за обезбеђење правилног пуњења под стандардним условима;
- резултате испитивања контроле квалитета, а када је пре испитивања вршена калибрација опреме, документација треба да садржи резултате референтне спецификације за гас и резултате провере калибрације;
- резултате одговарајућих испитивања којима се утврђује да су контејнери напуњени;
- узорак етикете са бројем серије;
- детаље о проблемима или неуобичајеним догађајима и потпис одговорне особе за одобрење одступања од упутства за пуњење;
- датум и потпис одговорне особе за поступак пуњења, којим потврђује да је поступак извршен у складу са оперативним поступком.

5. Производња

5.1. Све критичне фазе у различитим поступцима производње треба валидирати.

5.2. Производња полупроизвода

5.2.1. Производња полупроизвода гасова намењених за медицинску употребу може да се врши хемијском синтезом или могу да се добију из природних извора пречишћавањем, ако је то потребно (нпр. у фабрици за сепарацију ваздуха). Ови гасови треба да се сматрају активним фармацеутским супстанцама или фармацеутским полупроизводима, у складу са одлуком надлежне институције.

5.2.2. Мора да постоји документација у којој се спецификује чистоћа гаса, друге компоненте и могуће нечистоће које могу да буду присутне у изворном гасу и при фазама пречишћавања ако је то изводљиво. Треба да постоји шематски приказ сваког производног поступка.

5.2.3. Све фазе сепарације и пречишћавања треба да су пројектоване за постизање одговарајуће ефикасности. На пример, нечистоће које би могле нежељено деловати на одређену фазу пречишћавања треба уклонити пре те фазе.

5.2.4. Ефикасност поступка сепарације и пречишћавања треба да се валидира и да се даље прати у складу са резултатима валидације. Када је то потребно треба да се обезбеди континуирана процесна контрола у циљу праћења процеса. Одржавање и замена потрошних делова опреме, нпр. филтера за пречишћавање, треба да се заснива на резултатима праћења процеса и валидације.

5.2.5. Ако је могуће, потребно је да се документују граничне вредности процесне температуре, а процесна контрола треба да обухвата и мерење температуре.

5.2.6. Потребно је да се валидирају компјутеризовани системи који се користе у процесима контроле и континуираног праћења процеса производње.

5.2.7. За континуиране процесе потребно је да се документују сви подаци у вези са контролом квалитета полупроизвода гаса.

5.2.8. У току производње гаса треба да се континуирано прате квалитет и нечистоће гаса.

5.2.9. Вода за расхлађивање у току компресије ваздуха треба да се микробиолошки контролише, када је у контакту са медицинским гасом.

5.2.10. Сви поступци преноса, укључујући и контроле пре преноса течног гаса из примарних складишта, треба да су у складу са писаним процедурама како би се избегла контаминација. Линија трансфера треба да садржи једносмерни вентил или друго погодно средство. Посебну пажњу треба посветити прању флексибилних спојева, спојница и конектора.

5.2.11. Испоруке гаса могу да се додају у резервоаре за складиштење полупроизвода гаса који садрже исте гасове из претходне испоруке. Резултати узорака морају да покажу да је квалитет испорученог гаса прихватљив. Такав узорак може се узети из:

- испорученог гаса пре додавања испоруке; или
- из резервоара за полупроизвод након додавања и мешања.

5.2.12. Полупроизвод гаса намењен за медицинску употребу сматра се серијом, испитује се његов квалитет у складу са одговарајућим монографијама фармакопеје и одобрава се за пуњење.

5.3. Пуњење и обележавање

5.3.1. За пуњење медицинских гасова мора да буде утврђен одговарајући број серије.

5.3.2. Контејнери за медицинске гасове морају да буду у складу са одговарајућим техничким спецификацијама. Излазни вентили на боцама морају бити пломбирани жиговима о заштићеном производу након пуњења. Како би се обезбедила одговарајућа заштита од контаминације, требало би да боце имају сигурносне вентиле за одржавање минималног притиска.

5.3.3. Цевовод за пуњење медицинских гасова, као и боце, треба да се користе само за појединачни медицински гас или појединачну смешу медицинских гасова (видети тачку 3.2.2). Треба да постоји систем који обезбеђује праћење боца и вентила.

5.3.4. Чишћење и прочишћавање опреме за пуњење и цевовода треба да се спроводи у складу са писаним процедурама. Ово је посебно важно након поступака одржавања или прекида у интегритету система. Испитивања на одсуство контаминаната треба да се спроведу пре него што се линија пусти у употребу. Потребно је водити евиденцију о чишћењу.

5.3.5. Боце треба подвргнути интерној визуелној провери када:

- су потпуно нове;
- у вези са било којим тестирањем на хидростатички притисак или еквивалентном методом.

Након уграђивања вентила, вентил треба држати на позицији "затворено" како би се спречио улазак било каквих контаминаната у боце.

5.3.6. Провере пре пуњења треба да садрже:

- проверу којом се утврђује резидуални притисак (>3 до 5 бара) што потврђује да боца није празна;
- боце без резидуалног притиска треба оставити са стране ради додатних мерења, како би се утврдило да нису контаминирани водом или другим загађивачима. Ово може подразумевати чишћење валидираним методама или визуелну проверу, како је прописано;
- проверу да ли су све оштећене етикете серије и друге оштећене етикете уклоњене;
- визуелну, спољну проверу сваког вентила и контејнера на механичка оштећења, лучне изгоретине, металне опилке и друга оштећења и контаминације уљем или масноћом; боце треба да су чисте, испитане и одржаване на правилан начин;
- проверу вентилног споја сваке боце или криогеног суда ради потврђивања да се ради о одговарајућем типу за намењени медицински гас;

- потврда да је урађено испитивање хидростатичким притиском са датумом и бројем или потврда за слично испитивање, као и да су резултати још увек валидни у складу са националним или међународним стандардима;

- проверу да је сваки контејнер кодиран бојом у складу са одговарајућим стандардом.

5.3.7. Боце које су враћене на поновно пуњење треба да се припреме веома пажљиво како би се ризик од контаминације свео на минимум. За компримоване гасове неопходно је постићи максимални теоретски ниво нечистоће од 500 ppm в/в за притисак пуњења од 200 бара (и еквивалентне вредности за друге притиске пуњења).

Боце могу да се припреме на следећи начин:

- сваку заосталу количину гаса треба уклонити из боце пражњењем контејнера [најмање до резидуалног апсолутног притиска од 150 милибара], или

- продувавањем и прочишћавањем сваког контејнера коришћењем валидираних метода (делимично продувавање притиском до најмање 7 бара, а затим издувавање).

Код боца са вентилима за одржавање резидуалног (позитивног) притиска, довољно је једно пражњење под вакуумом од 150 милибара, ако је притисак позитиван. Као друга могућност морала би да се уради комплетна анализа заосталог гаса за сваки контејнер.

5.3.8. Потребно је да се спроведу одговарајуће провере како би се потврдило да су контејнери напуњени. Индикација да је пуњење правилно јесте топла спољашњост боце, што може да се потврди благим додиривањем у току пуњења.

5.3.9. Свака боца треба да је обележена и кодирана бојом. Број серије, датум пуњења и датум истека рока употребе могу да буду на посебној етикети.

6. Контрола квалитета

6.1. Вода која се користи за испитивање хидростатичким притиском треба да је најмање квалитета воде за пиће и треба да се рутински прати микробиолошка чистоћа.

6.2. Сваки медицински гас треба да се испита и пусти у промет у складу са његовом спецификацијом. Осим тога, треба да се испита да ли је усаглашен са одговарајућом монографијом из фармакопеје.

6.3. Полупроизвод гаса треба да се одобри за пуњење (видети тачку 5.2.12).

6.4. У случају појединачног медицинског гаса који се пуни путем вишецилиндричног цевовода, најмање једна боца производа из сваког пуњења цевовода треба да се испита на идентитет, састав и ако је потребно садржај воде при сваком мењању боца на цевоводу.

6.5. У случају појединачног медицинског гаса који се пуни у боцу један по један појединачним поступцима пуњења, бар једна боца сваког непрекинутог циклуса пуњења треба да се испита на идентитет и састав. Пример непрекинутог циклуса пуњења је једна производна смена са истим особљем, опремом и серијом полупроизвода гаса.

6.6. У случају медицинског гаса који се производи мешањем у боци из истог цевовода потребно је да се испита бар једна боца из сваког циклуса пуњења из цевовода на идентитет, састав и ако је потребно садржај воде свих гасовитих компоненти, као и на идентитет балансног гаса у смеши. Када се боце пуње појединачно, свака боца треба да се испита на идентитет и састав гасова свих гасовитих компоненти и треба да се испита бар једна боца сваког непрекинутог циклуса пуњења на идентитет балансног гаса у смеши.

6.7. Када су гасови на линији мешани пре пуњења (нпр. мешавина азотног оксида, односно кисеоника) потребна је континуирана контрола квалитета мешавине која се пуни.

6.8. Када се боца пуни са више од једног гаса, процес пуњења мора да обезбеди да су гасови правилно мешани у свакој боци и да су у потпуности хомогени.

6.9. Пре пломбирања жиговима о заштићеном производу, свака напуњена боца треба да се одговарајућом методом провери на цурење. Ако се изводи узорковање и испитивање, тест цурења треба да се обави након испитивања.

6.10. У случају пуњења криогеног гаса у криогене судове ради испоруке корисницима, сваки суд треба да се испита на идентитет и садржај.

6.11. Криогене судове, задржане од стране корисника, у које се поново пуне медицински гасови на лицу места из наменских покретних резервоара за испоруку, не морају се након пуњења узорковати ако компанија која врши пуњење испоручи сертификат анализе узорка узетог из покретног резервоара за испоруку. Криогени судови задржани од стране корисника треба да се периодично испитају, како би се потврдило да је садржај у складу са захтевима фармакопеје.

6.12. Осим ако није другачије наведено, чување узорака није потребно.

7. Складиштење и пуштање серије у промет

7.1. Напуњене боце треба држати у карантину, док их не одобри квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет.

7.2. Боце са гасом треба да се складиште покривене и не треба их излагати екстремним температурама. Складишне зоне треба да су чисте, суве, добро вентилиране и без запаљивих материјала, како би боце остале чисте до момента употребе.

7.3. Организација складишта треба да омогући раздвајање различитих гасова, као и пуне од празних боца и да дозволи ротирање залиха по систему "први улазак - први излазак"

7.4. Боце са гасом треба заштитити од излагања нежељеним временским условима у току транспорта. Посебни услови складиштења и транспорта треба да се примене за мешавине гасова код којих долази до фазне сепарације при замрзавању.

Речник

У овом тексту наводе се дефиниције које се односе на производњу медицинских гасова који нису дати у речнику актуелног издања PIC/S смерница Добре произвођачке праксе, али који се користе у овом анексу.

Боца је покретан контејнер под притиском са капацитетом који не прелази 150 литара. У овом документу термин боца подразумева и скуп боца или паковање боца.

Цевовод је опрема или апарат пројектован тако да омогућава истовремено пражњење или пуњење једног или више контејнера гаса.

Гас је супстанца или смеша супстанци која је у гасовитом стању при 1,013 бара (101,325 kPa) и температури +15 °C или има притисак испарења који прелази 3 бара (300 kPa) на T= + 50 °C (ISO 10286).

Фабрика за сепарацију ваздуха је фабрика за сепарацију ваздуха која узима ваздух из атмосфере и врши сепарацију тог ваздуха у гасове кисеоник, азот и аргон путем процеса пречишћавања, чишћења, компресије, хлађења, ликвификације и дестилације.

Издување је спуштање притиска на ниво атмосферског притиска.

Једносмерни вентил је вентил који дозвољава проток само у једном правцу.

Компримован гас је гас пуњен под притиском и који је у гасовитом стању на температури T= -50 °C (ISO 10286).

Контејнер је контејнер је криогени суд, резервоар, покретни резервоар, боца, скуп боца или било које друго паковање које је у директном контакту са медицинским гасом.

Криогени гас је гас који прелази у течност на 1,013 бара и температури испод T= -150 °C.

Криогени контејнер је статичан или покретан термички изолован контејнер пројектован за држање течних или криогених гасова. Гас се испушта у гасном или течном стању.

Максимална теоријска резидуална нечистоћа је нечистоћа гаса која потиче од претходне контаминације која се задржала после припреме боца за пуњење. Израчунавање максималне теоријске нечистоће је значајно само за компримоване гасове и под претпоставком да се ови гасови понашају као идеални гасови.

Медицински гас је било који гас или смеша гасова намењена за примену на пацијентима у терапијске, дијагностичке или профилактичке сврхе користећи њихово фармаколошко дејство и који је класификован као лек.

Покретан резервоар је контејнер фиксиран на транспортно средство за пренос течног или криогеног гаса.

Полупроизвод гаса је било који гас намењен за медицинску употребу који је прошао целокупну производну процедуру, изузев завршног пуњења.

Пражњење је уклањање гаса који је заостао у контејнеру употребом вакуума.

Прочишћавање је пражњење и чишћење боце:

- издувавањем или пражњењем, или
- издувавањем, делимичним издувавањем под притиском са гасом о коме се ради, а затим издувавање.

Резервоар је статичан контејнер за складиштење течног или криогеног гаса.

Скуп боца је више боца које су рамом причвршћене заједно и повезане цевоводом, а које се транспортују и користе као јединица.

Тест хидростатичким притиском је тест који се спроводи из безбедносних разлога на основу националних или међународних стандарда како би се потврдило да боца или резервоар могу издржати високе притиске.

Течни гас је гас који пуњен под притиском је делимично у течном стању (гас изнад течности) на $T = -50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Вентил је уређај за отварање или затварање контејнера.

Вентил за одржавање минималног притиска је вентил са системом за спречавање враћања гаса који одржава одређени притисак (око 3 до 5 бара изнад атмосферског притиска) како би се спречила контаминација током употребе.

Зона је део производног простора, који је намењен за производњу гасова.

АНЕКС 7 - ПРОИЗВОДЊА БИЉНИХ ЛЕКОВА

Принципи

Због сложеног и променљивог састава, броја и мале количине одређених активних састојака, контрола пролазних материјала, њихово складиштење и прерада заузимају посебно значајно место у производњи лекова биљног порекла.

Просторије

Складишне зоне

1. Дроге у сировом стању треба да буду ускладиштене у одвојеним зонама. Складишна зона треба да буде добро проветрена и опремљена на начин који пружа заштиту од уласка инсеката и других животиња, нарочито глодара. Потребно је да се предузму ефикасне мере, како би се спречило размножавање споменутих животиња или микроорганизама унетих у складиште са дрогом и да би се онемогућила унакрсна контаминација. Контејнери треба да буду распоређени тако да ваздух несметано циркулише.

2. Посебна пажња треба да се обрати на чистоћу и добро одржавање зона за складиштење, нарочито тамо где се ствара прашина.

3. Складиштење биљака, биљних екстракта, тинктура и других биљних препарата може захтевати специфичне услове у погледу влаге, температуре или заштите од светла. Прописане услове треба обезбедити, одржавати и контролисати.

Производна зона

4. Кад се ствара прашина током узорковања, мерења, мешања или сл. у току прераде дрога и поступка производње биљног лека, да би се олакшало чишћење и избегла унакрсна контаминација, треба да се предузму посебне мере, као што су уклањање прашине, коришћење наменских просторија итд.

Документација

Спецификације за полазне материјале

5. Осим података који су описани у Основним захтевима (поглавље 4, тачка 4.11), у спецификацијама за лековите биљне дроге треба да се наведу, кад год је то могуће:

- ботанички назив (ако је прикладно, са именом извора класификације - Linnaeus и сл.);
- појединости о пореклу биљке (земља или регион у ком је биљка прикупљена, а кад је могуће, треба да се наведу начин гајења, време жетве, поступке прикупљања, евентуално употребљене пестициде при гајењу и сл.);
- податак да ли се користи цела биљка или само један њен део;
- кад се набавља прописно осушена дрога, опис методе сушења;
- опис биљке и одговарајућа макроскопска испитивања;
- одговарајуће методе идентификације које укључују, када је могуће, испитивање и идентификацију познатих активних супстанци или карактеристичних састојака. Референтан оригиналан узорак треба да буде сачуван и доступан за потребе идентификације;
- поступак одређивања садржаја активне супстанце која је носилац терапијског дејства или карактеристичног састојака;
- одговарајуће методе за одређивање могуће контаминације пестицидима и дозвољене граничне вредности;
- методе испитивања могуће контаминације гљивицама, односно микроорганизмима (испитивања микробиолошке чистоће), укључујући алфатоксине, присутне паразите, као и дозвољене границе прихватљивости;
- методе испитивања на присуство тешких метала и друге потенцијалне контаминанте - загађиваче или фалсификате дрога;
- методе испитивања на присуство страних материја.

Сваки поступак употребљен за смањење гљивичне, односно микробиолошке контаминације или неких других зараза, треба да буде документован. Документација мора да садржи све појединости о поступку, методама испитивања и прихватљивим границама за резидуе.

Упутство за производњу

6. Упутство за производњу треба да садржи опис различитих производних поступака који се спроводе на сировој дроги, као што су сушење, уситњавање или просејавање, податке о времену трајања и температури сушења, као и о методама за одређивање величине делова биљке или честица.

У производњи биљних лекова упутства морају да садрже и детаље о ексципијенсима и растварачу, о трајању и температури екстракције, као и податке и методе евентуално примењеног поступка упаравања и концентровања (видети такође упутство "Квалитет биљних лекова", том III Правилника о медицинским производима у ЕЗ).

Узорковање

7. Узорковање биљних полазних супстанци мора врло пажљиво да изводи само стручно особље, због велике хетерогености биљака, јер свака дрога представља

скуп више појединачних биљака или њихових делова. Посебна документација треба да прати идентификацију сваке серије.

Контрола квалитета

8. Особље које спроводи испитивања и контролу квалитета мора да поседује стручна знања у области биљних лекова, како би било у стању да спроводи идентификацију дроге, препозна фалсификате, као и да утврди присуство гљивица и других штеточина, или неуједначеност у самој испоруци дрога, и сл.

9. Идентификација и испитивање квалитета полупроизвода, препарата и готових биљних лекова мора да буде спроведена према упутству "Квалитет биљних лекова".

АНЕКС 8 - УЗОРКОВАЊЕ ПОЛАЗНИХ СУПСТАНЦИ И МАТЕРИЈАЛА ЗА ПАКОВАЊЕ

Принцип

Узорковање представља веома важну операцију, током које се узима само један мали део читаве серије. Валидни закључци о серији не могу да буду засновани на испитивањима која су спроведена на нерепрезентативним узорцима. Зато је исправно узорковање значајан део система обезбеђења квалитета.

Напомена:

О узорковању је написано у основним захтевима смерница Добре произвођачке праксе, поглавље 6, тачке 6.11 до 6.14. Овај анекс представља додатно упутство о узорковању полазних супстанци и материјала за паковање.

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;
- мере предострожности које треба предузети у односу на нестабилне, односно стерилне супстанце;
- значај визуелног прегледа материјала, контејнера и етикета;
- значај бележења свих неочекиваних или неуобичајених догађаја.

Полазне супстанце

2. Идентитет целе серије полазне супстанце може да се утврди узорковањем појединачних узорка из свих контејнера и ако се на сваком узорку спроведе испитивање идентификације, према методи предвиђеној спецификацијом. У случају да је установљен валидирани поступак узорковања, који обезбеђује да ни један контејнер у коме се чувају полазне супстанце не може бити погрешно означен, дозвољено је да се узоркује само део од свих контејнера.

3. Валидација обухвата следеће аспекте:

- врсту и статус произвођача и снабдевача, као и њихово познавање захтева Добре произвођачке праксе за производњу лекова;
- систем обезбеђења квалитета произвођача полазних супстанци;
- услове у којима се производе полазне супстанце и у којима се испитује њихов квалитет;
- природу полазних супстанци и лекова за чију производњу ће се те супстанце употребити.

Кад је систем такав да на задовољавајући начин обухвата горе наведене аспекте, може да се прихвати валидирани поступак којим се дозвољава изузимање узорковања у циљу идентификације из сваког од достављених контејнера полазних супстанци и то у следећим случајевима:

- кад се полазне супстанце достављају од произвођача или места производње на коме се производи само један производ;

- кад се полазне супстанце достављају директно од произвођача у оригиналном запечаћеном контејнеру, у случајевима када постоји историја поузданости произвођача и ако се врши редовна провера система обезбеђења квалитета од стране наручиоца супстанци (произвођача лека) или званичне овлашћене институције.

Није вероватно да поступак може бити задовољавајуће валидиран ако:

- полазне супстанце испоручују добављачи - посредници (брокери и сл.); кад место где се производе полазне супстанце није познато или није извршена провера места производње;

- су полазне супстанце намењене за израду парентералних производа.

4. Квалитет серије полазних супстанци може да се процени узимањем и испитивањем квалитета репрезентативног узорка. Узорци који се узимају за идентификацију могу да се користе и у ову сврху. Број узорака узетих за припрему репрезентативног узорка треба да буде статистички одређен и дефинисан у плану узорковања. Треба да се одреди и број појединачних узорака који се мешају да би се формирао сједињени репрезентативни узорак, при чему треба да се води рачуна о природи супстанци, знању добављача и хомогености сједињеног узорка.

Материјал за паковање

План узорковања паковног материјала мора да обухвати најмање следеће елементе: испоручену количину, захтевани квалитет, природу материјала (унутрашње паковање, односно спољно - штампано паковање), поступке производње одговарајућег материјала за паковање и расположиве податке о систему обезбеђења квалитета произвођача паковног материјала на основу извршених званичних провера.

Број узетих узорака мора да буде одређен статистички и дефинисан у плану узорковања.

Речник

Унутрашње паковање је паковање лека према Ph Yug V, које је раније било дефинисано као примарно паковање лека.

Спољно паковање је паковање лека према Ph Yug V, које је раније било дефинисано као секундарно паковање лека.

АНЕКС 9 - ПРОИЗВОДЊА ТЕЧНИХ ФАРМАЦЕУТСКИХ ОБЛИКА, КРЕМА И МАСТИ

Принципи

Током производње, течни фармацеутски облици, креме и масти могу да буду подложни микробиолошкој и другим врстама контаминације. Због тога је потребно да се примене посебне мере предострожности како би се спречила појава контаминације.

Просторије и опрема

1. Препоручује се употреба затворених система за производњу и пренос како би се производи заштитили од контаминације. Производни простори у којима су изложени производи или отворени, чисти контејнери, треба да се ефикасно снабдевају филтрираним ваздухом.

2. Резервоаре, контејнере, цевоводе и пумпе треба пројектовати и инсталирати на начин који омогућује лако чишћење и санитацију. Од посебног значаја је да је опрема тако пројектована, да има што мање неприступачних, "слепих" места и делова на којима би се могли нагомилати остаци производа, који могу подстаћи размножавање микроорганизама.

3. Треба избегавати употребу стаклених апаратура. Нерђајући челик високог квалитета представља материјал избора за делове опреме који долазе у додир са производом.

Производња

4. Морају да се утврде стандарди хемијског и микробиолошког квалитета воде која се користи у производњи и редовно контролисати њен квалитет. Мора да се води посебна брига о одржавању система за снабдевање водом, како би се избегла опасност од размножавања микроорганизама. После сваке хемијске санитације система за снабдевање водом, треба да се спроведе валидирани поступак испирања ради ефикасног уклањања средстава за чишћење и санитацију.

5. Квалитет материјала мора да се провери пре него што се изврши њихов пренос у резервоаре за складиштење полупроизвода.

6. Приликом преноса материјала пропуштањем кроз цеви, треба проверити да ли је материјал стигао на тачно одредиште.

7. Материјали који испуштају влакна или друге контаминате (картони, дрвене палете и сл.) не смеју да се уносе у просторе у којима су производи или чисти контејнери незаштићени.

8. Током пуњења треба водити рачуна да се одржава хомогеност микстура и суспензија. Поступак мешања и пуњења треба да се валидира. Посебно мора да се води рачуна о одржавању хомогености на почетку процеса пуњења, после прекида пуњења и на крају процеса пуњења.

9. Кад се готов производ не пакује одмах у одговарајуће паковање, неопходно је да се одреди максимални рок и услови складиштења.

АНЕКС 10 - ПРОИЗВОДЊА ПРЕПАРАТА ЗА ИНХАЛАЦИЈУ У ОБЛИКУ АЕРОСОЛА ПОД ПРИТИСКОМ СА ДОЗИМЕТРОМ

Принципи

Производња препарата за инхалацију у облику аеросола под притиском и са дозиметром захтева посебну пажњу управо због природе облика овог производа. Производња треба да се обавља под условима који контаминацију честицама и микроорганизмима своде на минимум. Од велике важности је да се обезбеди одговарајући квалитет компоненти вентила и хомогеност материјала у случају суспензија.

Опште одредбе

1. Тренутно постоје две 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 цев вентила како би се направио финални готов производ. Суспензија активне супстанце у пуниоцу се одржава на хладном, како би се смањило губитак испаравањем.

б) Поступак пуњења у једном кораку (хладно пуњење). Активна супстанца се додаје у мешавину 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 ком се налазе производи или чисте компоненте треба да се снабдева ваздухом преко филтера, који треба да одговара захтевима средине најмање класе D и у њега треба да се улази кроз ваздушне пропуснике.

Производња и контрола квалитета

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

5. Сви флуиди (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 пре пуњења.

6. Чишћење боца и вентила треба да се спроводи по валидираној процедури, која је у складу са наменом производа, како би се обезбедило одсуство непожељних микробиолошких загађивача или помоћних средстава за израду боца

и вентила (нпр. средства за подмазивање). Након чишћења, вентиле треба чувати у чистим, затвореним контејнерима и треба предузети посебне мере 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 пре пуњења.

7. Треба да се предузму мере опреза у моменту пуњења да би се обезбедила хомогеност суспензије током целог процеса пуњења.

8. Када се користи процес пуњења у два корака, неопходно је да се обезбеди да тежина буде тачна у оба корака, како би се добио исправан састав. У ту сврху често је пожељна 100%-на провера тежине у свакој фази.

9. Контрола након пуњења треба да осигура да нема непожељног цурења. Испитивање - "тест на цурење", треба да се спроведе тако да се избегне контаминација микроорганизмима и резидуална влага.

АНЕКС 11 - КОМПЈУТЕРИЗОВАНИ СИСТЕМИ

Принципи

Увођење компјутеризованих система у производњу, укључујући складиштење, дистрибуцију и контролу квалитета не умањује потребу за применом принципа наведених у смерницама Добре произвођачке праксе.

Уколико се компјутеризованим системом замењују мануелне операције, ни у ком случају не сме да дође до опадања квалитета производа или система обезбеђења 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 системима. Лица на одговорним местима треба да прођу одговарајућу обуку за управљање и употребу компјутеризованих система у оквиру њиховог делокруга одговорности. То значи да се мора обезбедити адекватан степен стручности при консултацијама у погледу пројектовања, валидације, инсталације и рада компјутеризованог система.

Валидација

2. Обим потребне валидације зависи од бројних фактора, укључујући подручје примене система, од тога да ли ће валидација бити проспективна или ретроспективна и тога да ли ће нови елементи бити уграђени у систем. Валидација треба да се посматра као део укупног животног циклуса компјутеризованог система, који обухвата фазу планирања, спецификацију, програмирање, тестирање, функционисање, документовање, рад, надзор и модификовање.

Систем

3. Опрема мора да се смести у одговарајуће услове тако да спољни чиниоци не би утицали на рад система.

4. Мора да се напише детаљан опис система (укључујући, по потреби и дијаграме), који треба редовно ажурирати. Овај опис треба да опише принципе, сврху, мере обезбеђења и подручја примене система, основна упутства о начину употребе компјутера, као и начин како тај систем утиче на друге системе и поступке.

5. Софтвер је критична компонента компјутеризованог система. Корисник софтвера мора да предузме потребне кораке у припреми софтвера у складу са системом обезбеђења квалитета.

6. Систем мора да располаже, на одговарајућим позицијама, уграђеним системима провере тачног уноса и обраде података.

7. Пре него што се систем који користи компјутер уведе у употребу, мора да се у потпуности тестира, да би било потврђено да је у стању да постигне жељене резултате. Уколико се врши замена мануелног система компјутеризованим системом, као део тестирања и валидације треба да се оба система одређено време користе паралелно.

8. Унос и измене података могу да врше искључиво за то овлашћене особе. Одговарајуће методе за спречавање неовлашћеног уноса података обухватају употребу хардверских кључева, приступних картица, идентификационих шифри и ограничавање приступа компјутерским терминалима. Мора да се дефинише процедура за издавање, поништавање и измену овлашћења за унос и измену података, укључујући и промену личних лозинки. Посебна пажња треба да се посвети системима који обезбеђују евидентирање сваког покушаја неовлашћених лица да приступе систему.

9. Када се критични подаци уносе ручно (нпр. одмерена тежина, број серије неког састојка током мерења и сл.), мора да се обезбеди додатна провера тачности уноса податка. Ову проверу може да обави други оператер или се она врши уз помоћ валидиране електронске опреме.

10. Систем мора да евидентира идентитет оператера који уноси или потврђује тачност уноса критичних података. Овлашћење за измену или допуну унетих података треба ограничити само на одређена лица. Свака измена уноса критичних података мора да се одобри и евидентира уз образложење за измену. Посебна пажња мора да се посвети уградњи у систем компоненте за формирање прецизне евиденције свих уноса и измена ("трага за потребе надзора").

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

12. За потребе редовне провере квалитета мора да се обезбеди могућност штампања читких копија електронски архивираних података.

13. У складу са тачком 4.9 у основним захтевима смерница Добре произвођачке праксе, подаци треба да се физички или електронским средствима заштите од намерних или случајних оштећења. Мора да се провери доступност, трајност и тачност архивираних података. Ако се предлажу промене компјутерске опреме или компјутерских програма, наведене провере се врше учесталашћу адекватном за медијум који се користи за архивирање података.

14. Заштита података стварањем резервних копија у редовним временским интервалима је обавезна. Резервне копије података се чувају на одвојеном и безбедном месту, док год 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 кvara система. Време потребно за укључивање алтернативних структура мора да се усклади са потенцијалном хитношћу потребе да се користе. На пример, информације неопходне за реализацију повлачења лекова из промета морају да буду доступне, као кратка порука, у најкраћем року.

16. Морају да се дефинишу и валидирају процедуре по којима се поступа у случају отказивања или кvara 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 мера.

18. Уколико сервисирање компјутера врше спољне уговорне фирме, мора да се склопи званичан писани уговор којим се јасно дефинишу одговорности уговорних страна (поглавље 7).

19. Кад се испоруке или пуштање серија у промет обавља коришћењем компјутеризованог система, тај систем мора да омогући само квалификованом лицу (QP) да пушта серије лека у промет, као и да јасно идентификује и евидентира лице које врши пуштање серија у промет.

АНЕКС 12 - УПОТРЕБА ЈОНИЗУЈУЋЕГ ЗРАЧЕЊА У ПРОИЗВОДЊИ ЛЕКОВА

Напомена:

Носилац или подносилац захтева за добијање дозволе за стављање лека у промет која као део производње укључује зрачење, треба да се позове на

смерницу "Јонизујуће зрачење у производњи лекова" дату од стране Комитета за заштићене лекове (CPMP - EMEA).

Принципи

Јонизујуће зрачење може да се користи током производног процеса у различите сврхе, укључујући смањење биолошке контаминације и стерилизацију полазних материјала, компоненти паковања или производа, као и третман производа од крви.

Постоје два типа процеса озрачивања: гама озрачивање из радиоактивног извора и озрачивање електронима високе енергије (бета зрачење) применом акцелератора. Гама озрачивање се може применити на следеће различите начине:

1) Стационарни начин: производ је смештен на фиксним местима око извора зрачења и не може да се ставља и уклања док је изложен дејству извора зрачења.

2) Континуални начин: аутоматским системом производи се преносе у ћелију за озрачивање, одређеном путањом и одговарајућом брзином пролазе поред извора зрачења и излазе из ћелије.

3) Озрачивање електронима: производ се креће поред континуалног или импулсног снопа електрона високе енергије (бета зрачење), померајући се напред-назад по путањи.

Одговорност

1. Поступак озрачивања може да изводи произвођач лекова или оператер на постројењу за зрачење "под уговором", при чему оба морају поседовати одговарајућу дозволу за производњу.

2. Произвођач лекова одговоран је за квалитет производа укључујући и постизање циља озрачивања. Оператер на постројењу за зрачење које је "под уговором" одговоран је да обезбеди да контејнер за озрачивање (крајњи контејнер у коме се производи озрачују) буде изложен дози зрачења коју захтева произвођач.

3. Захтевана доза, укључујући потврђене границе, мора да буде наведена у дозволи за стављање лека у промет.

Дозиметрија

4. Дозиметрија се дефинише као мерење апсорбоване дозе помоћу дозиметара. Разумевање и правилно коришћење технике су од суштинског значаја за валидацију, пуштање у погон и контролу процеса.

5. Калибрација свих рутинских дозиметара мора да буде следива до националних или међународних стандарда. Рок важности калибрације мора да буде наведен, потврђен и испоштован.

6. Исти инструмент треба да се користи за постављање калибрационе криве рутинских дозиметара, као и за мерење промена њихове апсорбанције после озрачивања. Ако се користе различити инструменти, мора да се утврди апсолутна апсорбанција сваког инструмента.

7. Зависно од врсте коришћеног дозиметра, мора да се води рачуна о могућим узроцима непрецизности, укључујући ту промену садржаја влаге, промену температуре, време протекло између озрачивања и мерења, као и јачину дозе.

8. Таласна дужина инструмента који се користи за мерење промена апсорбанције дозиметара и инструмент који се користи за мерење њихове дебљине, морају да буду редовно калибрисани у интервалима утврђеним на основу њихове стабилности, намене и коришћења.

Валидација процеса

9. Валидација је поступак којим се доказује да ће се у процесу постићи очекивани резултати, тј. жељена апсорбована доза производа. Захтеви у погледу валидације процеса су опширније изнети у препорукама "Коришћење јонизујућег зрачења у производњи лекова".

10. Валидација треба да укључи израду мапе доза, како би се установила дистрибуција апсорбоване дозе у контејнеру за озрачивање, кад је напуњен производом по дефинисаној шеми.

11. Спецификација за процес озрачивања треба да садржи:

- а) детаље о паковању производа;
 - б) шему пуњења производа унутар контејнера за озрачивање. Посебно треба да се обрати пажња када се у контејнер за озрачивање стављају различити производи, да не би дошло до смањеног дозирања зрачења у производима веће густине или да производ веће густине не закљони друге производе. Свако пуњење контејнера за озрачивање различитим производима мора да буде специфицирано и валидирано;
 - ц) шему постављања контејнера за озрачивање око извора (стационарни начин) или дуж путање кроз ћелију (континуални начин);
 - д) максималне и минималне границе апсорбоване дозе у леку (и одговарајућу рутинску дозиметрију);
 - е) максималне и минималне границе апсорбоване дозе у контејнеру за озрачивање и одговарајућу рутинску дозиметрију за праћење те апсорбоване дозе;
 - ф) остале параметре процеса, укључујући јачину дозе, максимално време излагања, број излагања и сл.
- Кад се озрачивање врши под уговором, у уговору морају најмање да буду тачке (д) и (е) спецификације за процес озрачивања.

Квалификација постројења

Опште одредбе

12. Квалификација је рад на добијању и документовању доказа да ће постројење за озрачивање доследно радити у оквирима претходно одређених граница кад се поступа по спецификацији процеса. У смислу овог анекса, претходно одређене границе су максималне и минималне дозе које треба да апсорбује контејнер за озрачивање. Искључује се могућност да се појаве варијације у раду постројења које би довеле до тога да контејнер прими дозу изван тих граница, без знања оператера.

13. Квалификација укључује следеће елементе:

- а) пројекат, односно дизајн;
- б) израду мапе доза;
- ц) документацију;
- д) захтев за поновну квалификацију.

Гама радијациона јединица

Пројекат, односно дизајн

14. Апсорбована доза коју је примио одређени део контејнера за озрачивање у било којој позицији у радијационој јединици, зависи првенствено од следећих чинилаца:

- а) активности и геометрије извора;
- б) раздаљине од извора до контејнера;
- ц) трајања озрачивања, контролисаног помоћу тајмера или брзине преношења;
- д) састава и густине материјала, укључујући остале производе, између извора и одређеног дела контејнера.

15. Укупна апсорбована доза додатно ће зависити од путање контејнера кроз радијациону јединицу са континуалним начином озрачивања или од места постављања у радијационој јединици са стационарним начином озрачивања, као и од броја циклуса излагања.

16. За радијациону јединицу са континуалним начином озрачивања са фиксном путањом или за радијациону јединицу са стационарним начином озрачивања, са фиксним местом постављања и при датој јачини извора и врстом производа, кључни параметар постројења који треба да контролише оператер је брзина преношења или подешавање тајмера.

Израда мапе доза

17. За процедуру израде мапе доза, радијациона јединица мора да буде напуњена контејнерима за озрачивање који су испуњени моделима производа или репрезентативним производима равномерне густине. Дозиметри морају да буду постављени у најмање три напуњена контејнера за озрачивање који пролазе кроз радијациону јединицу, окружени сличним контејнерима или моделима производа. Ако производ није униформно запакован, дозиметри треба да се поставе у велики број контејнера.

18. Постављање дозиметара зависиће од величине контејнера за озрачивање. На пример, за контејнере до величине од 1 x 1 x 0,5 m погодна је тродимензионална решетка странице од 20 cm, дуж контејнера, укључујући спољашње површине. Ако су очекиване вредности максималних и минималних доза познате из претходних карактеризација особина радијационе јединице, неки дозиметри се могу преместити из зона просечних доза и поставити у зоне екстремних доза, тако да образују решетку странице од 10 cm.

19. Резултати овог поступка даће минималне и максималне апсорбоване дозе у производу и на површини контејнера за дати сет параметара постројења, густину производа и шеме пуњења.

20. За израду мапе доза идеално је да се користе референтни дозиметри због њихове веће прецизности. Могу да се користе рутински дозиметри, али се саветује да се поред њих поставе и референтни дозиметри на очекиваним местима минималне и максималне дозе, као и на месту рутинског праћења при сваком поновном озрачивању контејнера. Посматране вредности доза имаће заједничку случајну непоузданост, која се може проценити из варијација поновљених мерења.

21. Минимална доза, измерена рутинским дозиметрима, која обезбеђује да сви контејнери за озрачивање приме минималну захтевану дозу, узима у обзир и случајну варијабилност рутинских дозиметара који се користе.

22. Параметри радијационе јединице морају да се одржавају константним, праћењем и бележењем током израде мапе доза. Записи, заједно са резултатима дозиметрије и свим другим прикупљеним записима треба да буду сачувани.

Радијациона јединица за озрачивање снопом електрона

Пројект, односно дизајн

23. Апсорбована доза коју је примио одређени део озраченог лека зависи првенствено од следећих чинилаца:

- а) карактеристика снопа: енергије електрона, средње вредности струје снопа, ширине и униформности снопа;
- б) брзине конвејера;
- ц) састава и густине производа;
- д) састава, густине и дебљине материјала између излазног прозора и одређеног дела производа;
- е) раздаљине између излазног прозора и контејнера.

24. Кључни параметри које контролише оператер су карактеристике снопа и брзина конвејера.

Израда мапе доза

25. За процедуру израде мапе доза дозиметри треба да се поставе између слојева хомогених листова апсорбера који чине модел лека, или између слојева репрезентативног лека равномерне густине тако да буде могуће да се обави најмање десет мерења унутар максималног домета електрона. Мора да се води рачуна и о тачкама: 18 до 21.

26. Параметри радијационе јединице морају да се одржавају константним, праћењем и бележењем током израде мапе доза. Записи, заједно са резултатима дозиметрије и свим другим прикупљеним записима, треба да се сачувају.

Реквалификација

27. Квалификација мора да буде поновљена ако постоји промена у процесу или радијационој јединици која би могла да утиче на дистрибуцију дозе у контејнеру за озрачивање (тј. промена извора). Обим поновне квалификације зависиће од степена промене у радијационој јединици или распореду пуњења контејнера. Ако постоји сумња, врши се поновно пуштање у рад.

Просторије

28. Просторије морају да буду пројектоване и коришћене тако да се раздвоје озрачени од неозрачених контејнера, како би се избегла њихова унакрсна контаминација. Кад се рукује са материјалима у затвореним контејнерима за озрачивање, није неопходно да се раздвајају фармацеутски од других материјала, под условом да нема ризика да дође до контаминације фармацеутских материјала другим материјалима.

Мора да се искључи свака могућност контаминације производа радионуклидима из извора.

Поступак

29. Контејнери за озрачивање треба да буду постављени према спецификованој шеми пуњења успостављеној током валидације.

30. Током процеса, дозе зрачења у контејнерима за озрачивање треба да се прате применом валидираних поступака дозиметрије. Однос између ове дозе и дозе апсорбоване у производу унутар контејнера мора да буде установљен током валидације процеса и квалификације постројења.

31. Индикатори зрачења треба да се користе као помоћ за разликовање озрачених од неозрачених контејнера. Они не треба да се користе као једино средство за разликовање или као знак задовољавајућег тока процеса.

32. Поступак са мешовитим садржајем контејнера унутар ћелије за озрачивање требало би да се изведе само када је, после проба током квалификације или на основу других доказа, познато да се доза зрачења коју су примили појединачни контејнери налази унутар спецификованих граница.

33. Када је планирано давање захтеване дозе зрачења током више од једног излагања или проласка кроз постројење, то треба да буде уз сагласност носиоца дозволе за стављање лека у промет и да се врши у претходно одређеном временском периоду. О непланираним прекидима током озрачивања, ако они продужавају процес озрачивања преко претходно уговореног периода, требало би обавести носиоца дозволе за стављање у промет.

34. Неозрачени производи морају да буду раздвојени од озрачених производа. Методе којима се ово постиже укључују коришћење индикатора зрачења (видети 31) и одговарајућу конструкцију просторија (видети 28).

Гама радијациона јединица

35. За континуални начин, дозиметри треба да буду постављени тако да су најмање два дозиметра изложена зрачењу све време.

36. За стационарни начин, најмање два дозиметра треба да буду изложена у положајима који одговарају положајима са минимумом дозе.

37. За континуални начин треба да постоји недвосмислени знак тачног положаја извора и блокада између положаја извора и кретања преносног система. Брзина преносног система треба стално да се прати и записује.

38. За стационарни начин, кретање и време излагања сваке серије треба да се прате и записују.

39. За дату жељену дозу, подешавање тајмера или брзине преносног система захтевају корекцију због опадања или допуне извора. Рок важности подешавања или брзине мора да буде записан и испоштован.

Радијациона јединица за озрачивање снопом електрона

40. Дозиметар треба да се постави на сваки контејнер.

41. Средња вредност струје снопа, енергија електрона, ширина скенирања и брзина преносног система треба стално да се записује. Ове променљиве, осим брзине преносног система, морају да се контролишу у дефинисаним границама установљеним приликом пуштања у рад, због њихове склоности тренутној промени.

Документација

42. Број примљених, озрачених и отпремљених контејнера мора да буде усклађен међусобно и са припадајућом документацијом. Свака неусаглашеност мора да буде пријављена и решена.

43. Оператер на постројењу за озрачивање треба писмено да потврди опсег доза које је примио сваки озрачени контејнер у серији или испоруци.

44. Записи о поступку и контроли за сваку озрачену серију морају да буду прегледани, потписани од именоване одговорне особе и сачувани. О начину и месту чувања треба да се договоре оператер постројења и носилац дозволе за стављање у промет.

45. Документација, заједно са документацијом о валидацији и квалификацији постројења мора да се чува годину дана по истеку рока употребе лека или најмање пет година од пуштања у промет последњег производа који је обрађен у постројењу, или било који дужи рок.

Микробиолошко праћење

46. Микробиолошко праћење је обавеза произвођача лека. Оно треба да обухвати праћење услова средине у којој је лек произведен и праћење лека пре озрачивања, као што је назначено у дозволи за стављање у промет.

АНЕКС 13 - ПРОИЗВОДЊА ЛЕКОВА НАМЕЊЕНИХ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

Принципи

Производња лекова намењених за клиничко испитивање треба да се обавља у складу са принципима и детаљним упутствима смерница Добре произвођачке праксе за лекове. Друге смернице и упутства издата од Европске комисије треба да се узму у обзир тамо где су она применљива и одговарајућа у односу на фазу развоја лека. Процедуре треба да одговарају фази развоја лека и да буду такве да се могу мењати како се знање о процесу повећава.

У клиничким испитивањима може да постоји додатни ризик за учеснике у испитивању у односу на пацијенте који употребљавају лекове који имају дозволу за стављање у промет. Примена смерница Добре произвођачке праксе у производњи лекова у фази испитивања има за циљ да обезбеди да се учесници у испитивању не излажу ризику и да на резултате клиничких испитивања не утичу неодговарајућа безбедност, квалитет или ефикасност лека настали услед непрописне производње. Намера је такође, да се обезбеди конзистентност серија истог лека које се употребљавају у истом или различитим клиничким испитивањима и да се промене настале током развоја лека адекватно документују и оправдају.

Повећана сложеност поступака производње лекова у фази испитивања, у поређењу са регистрованим лековима, услед недостатка рутинских поступака, разноврсности у дизајну клиничких испитивања, дизајну материјала за паковање, честе потребе за рандомизацијом и прикривањем идентитета производа и повећаног ризика од унакрсне контаминације и мешања производа. Такође, може постојати недовољно знања о јачини и токсичности лека, недостатак потпуне валидације процеса или се могу испитивати регистровани лекови који су препаковани или модификовани на неки начин.

Оваквим изазовима може да одговори особље са темељним познавањем и обуком о примени Добре произвођачке праксе у производњи лекова намењених клиничком испитивању. Неопходна је сарадња са спонзорима клиничких испитивања који преузимају крајњу одговорност за све аспекте клиничког испитивања укључујући и квалитет лекова намењених клиничком испитивању.

Повећана сложеност производних поступака захтева изузетно делотворан систем квалитета.

Овај анекс садржи и упутства о наручивању, достављању и повраћају лекова који се клинички испитују, која су међусобно повезана и у складу са смерницама Дobre произвођачке праксе у клиничком испитивању.

Напомена

Учесницима у испитивању могу да се доставе и производи који нису намењени клиничком испитивању, плацебо или компаративни производи. Ови производи се користе као помоћни или лекови за превентиву, у дијагностичке или терапеутске сврхе, односно треба да обезбеде пружање адекватне медицинске неге испитанику. Ови производи се не сматрају лековима намењеним за клиничко испитивање и може их доставити спонзор или истраживач. Спонзор треба да обезбеди 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 квалификованог лица.

Речник

Слепо клиничко испитивање је поступак којим се обезбеђује да једна или више страна укључених у клиничко испитивање нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко слеп приступ значи да испитаник нема увид у припадност терапијским групама, а двоструко слепи 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 клиничким испитивањем. У односу на лекове намењене клиничком испитивању, слепо клиничко испитивање представља намерно прикривање идентитета тих лекова, у складу са упутствима спонзора. Откривање означава поступак којим открива идентитет "маскираних" производа.

Клиничко испитивање је било које систематско испитивање лекова на људима, с циљем да се открију или потврде клинички, фармаколошки, односно други фармакодинамски ефекти лекова који се испитују или да се идентификују нежељене реакције на те лекове, односно да се испитају ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лекова који се испитују, како би се установила безбедност или ефикасност тих лекова.

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

Испитивани производ је фармацеутски облик активне супстанце или плацебо који се испитује или са којим се испитивана супстанца пореди у клиничком испитивању. Испитивани производ може да буде и регистрован лек 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 лека.

Унутрашње паковање је контејнер или други материјал за паковање са којим је лек или лек намењен 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 лека намењеног за клиничко испитивање је носилац дозволе за производњу, односно увоз из члана 13.1 Директиве 2001/20/EZ.

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

Спољње паковање је амбалажа у којој се налази унутрашње паковање лека.

Производни досије лека је референтна документација која садржи или упућује на документацију која садржи све информације неопходне за састављање детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, методе испитивања

квалитета, критеријуме за пуштање серија у промет и испоруку лекова намењених клиничком испитивању.

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

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

Испорука је отпремање тачне количине поручених лекова намењених за клиничка испитивања.

Спонзор је појединац, предузеће, организација или институција која сноси одговорност за започињање, 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 принципе Дobre произвођачке праксе и друге смернице применљиве на лекове у фази испитивања. Спецификације производа и упутства за производњу могу се мењати током фазе развоја лека, али треба обезбедити пуну контролу и следивост тих измена.

Особље је особље укључено у производњу лекова намењених испитивању, треба да буде адекватно обучено у складу са захтевима који су специфични за ову врсту лекова.

Квалификовано лице је лице одговорно за пуштање серије лека намењеног за клиничко испитивање, одговорно је, пре свега, за обезбеђење система који испуњава захтеве дате у овом анексу и стога треба да поседује широко знање из области фармацеутског развоја и процедуре клиничког испитивања.

Просторије и опрема

Токсичност, јачина и сензибилизирајућа својства лекова у фази испитивања нису у потпуности познати, што повећава потребу за смањењем на најмању могућу меру свих ризика од унакрсне контаминације. Опрема и просторије треба да буду тако пројектоване, а методе испитивања и дозвољене граничне вредности након чишћења морају бити у складу са природом ових ризика. Када је то неопходно, кампањска производња може бити прихватљива. Приликом одабира средства за чишћење мора се водити рачуна о растворљивости лековите 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 разумљивији и у складу са фазом развоја производа. Они треба током развоја производа да се периодично поново процењују и по потреби ажурирају. Свака нова верзија треба да обухвати најновије податке, коришћену технологију и законске и фармакопејске захтеве, уз позивање на претходну верзију, тако да се обезбеди следивост са претходном документацијом. Било каква измена треба да буде спроведена према писаној процедури и са назнаком утицаја спроведених промена на квалитет производа, нпр. на стабилност и биоеквиваленцију. Разлози за измене морају бити записани, а утицај тих измена на квалитет производа и клиничка испитивања која су у току треба да се испита и документује.

Налог

Једино спонзор испитивања може да изда произвођачу лека који се испитује налог за производњу, односно паковање одређеног броја јединица лека, односно њихову испоруку. Налог треба да буде у писаној форми (иако може да се пошаље електронским путем) и довољно прецизан како би се избегла било каква двосмисленост. Треба да буде званично одобрен и мора се позивати на

производни досије лека и у одговарајућем случају на одређени протокол клиничког испитивања.

Производни досије лека

Производни досије лека (видети речник) треба непрестано ажурирати у складу са развојем производа, уз обезбеђену следивост у односу на претходне верзије. Досије треба да обухвати или да упућује на следећа документа:

- спецификације и методе испитивања полазних материјала, материјала за паковање, међупроизвода, производа у bulk-у и готових производа;
- производне поступке;
- процесну контролу и методе;
- примерак 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 непроменљив. Садржина списка може да се мења у зависности од врсте производа и фазе развоја производа. Ове информације треба да представљају основу за процену и пуштање одређене серије производа од стране квалификованог лица и стога би требало да му буду доступне. У случају када се различите фазе производње обављају на различитим местима производње под одговорношћу различитих квалификованих лица, прихватљиво је да се воде одвојени досијеи са информацијама од значаја за активности на појединачним местима производње.

Производна формула и упутства 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 лека у промет. Информације из производног досијеа лека треба користити за израду детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, контролу квалитета, услове чувања и транспорта.

Упутство за паковање

Лекови намењени за клиничко испитивање се обично пакују појединачно за сваког испитаника укљученог у клиничко испитивање. Број јединица лека које треба запаковати треба да се одреди пре почетка паковања, узимајући у обзир и број јединица лека потребних за испитивање квалитета, као и број контролних узорака лека који ће се чувати. На крају сваке фазе производње треба да дође до усклађивања добијених и теоријских приноса.

Евиденције о производњи и паковању серије лека

Евиденције о свакој операцији током производње и паковања серије лека треба водити детаљно како би се редослед поступака могао прецизно следити уназад. Евиденције треба да садрже све важне напомене које оправдавају коришћене поступке и сваку извршену промену, треба да допринесу повећању нивоа знања о производу и да омогуће 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 лекове намењене клиничком испитивању.

ПРОИЗВОДЊА

Материјал за паковање

Спецификације и испитивање квалитета треба да обухвате мере заштите од ненамерног откривања идентитета производа због различитог изгледа материјала за паковање код различитих серија.

Производни поступак

Током фазе развоја лека 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 да се одреде на основу претходних искустава, укључујући и искуства из раних фаза развоја лека. Кључно особље мора да обрати 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 лека, производни поступци не морају да буду 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 да буде извршена по истим стандардима као за регистроване лекове. Исто тако, када се то захтева, уз поштовање научних принципа и техника које су дефинисане у смерницама одговарајућим за ову област, треба доказати инактивацију, односно уклањање вируса и других нечистоћа биолошког порекла, да би се осигурала безбедност биотехнолошки добијених производа. Валидација асептичних поступака представља посебан проблем када се производи мала серија. У таквим случајевима број асептично напуњених јединица може истовремено да буде и максималан број произведених јединица производа. Ако је то изводљиво у пракси, у току симулације процеса, треба напунити већи број јединица хранљивом подлогом како би се обезбедила 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 примењиви на компаративни лек

Ако је измењен лек који је регистрован, морају бити доступни подаци који потврђују да ове промене не мењају значајно првобитне карактеристике квалитета производа (нпр. стабилност, компаративна растворљивост, биорасположивост). Рок употребе компаративног лека, назначен на његовом оригиналном паковању, је одговарајући само за лек у том паковању и не мора бити применљив за лек када је он препакован у друго унутрашње паковање које не пружа једнаку заштиту или није компатибилно са производом. Рок употребе компаративног лека, узимајући у обзир природу производа, карактеристике унутрашњег 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.

Слепо клиничко испитивање

Потребно је успоставити систем који омогућава откривање идентитета "маскираних" производа када је то потребно, укључујући и број серије производа пре слепог испитивања. Такође, у хитном случају треба да се омогући брза идентификација производа.

Шифра рандомизације

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

Поступак паковања

Током паковања лекова који се испитују некада је неопходно да се истовремено рукује различитим производима на истој линији за паковање. Ризик од замене производа мора да буде сведен на минимум, коришћењем одговарајућих процедура, односно специјалне опреме уз одговарајућу обуку особља. Поступак паковања и обележавања лекова који се испитују, а нарочито у случају када се користе "маскирани" производи сличног изгледа, је много сложенији и подложнији

грешкама (које је теже открити) него код регистрованих лекова. Неопходно је да се појачају мере опреза у циљу спречавања погрешног обележавања и то обрачуном броја етикета, провером рашчишћености линије за паковање и процесном контролом коју обавља адекватно обучено особље. Паковање мора да обезбеди да лек који се испитује остане у непромењеном стању у току транспорта и складиштења. Сваки покушај отварања или оштећења спољашњег паковања мора да буде уочен и евидентиран.

Обележавање

Напомена: у табели 1. резимирани су чланови 26-30.

Обележавање треба да буде у складу са захтевима Директиве 91/356 која је допуњена одредбама за лекове намењене клиничком испитивању. Етикете треба да садрже следеће информације, осим ако њихово изостављање може да се оправда нпр. коришћењем централизованог електронског система рандомизације:

- име, адресу и број телефона спонзора, назив уговорне истраживачке организације за клиничко испитивање или истраживача (контакт за информације о леку, клиничком испитивању и хитном откривању шифре рандомизације);
- фармацеутски облик лека, начин примене, појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лека и дозу, односно јачину;
- број, односно шифру серије која идентификује производ и поступак паковања;
- референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификацију испитивања, места клиничког испитивања лека, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;
- идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посете;
- име истраживача (ако није претходно наведено);
- упутство за употребу (упутство је намењено испитанику или лицу које испитанику даје лек);
- ознаку "само за употребу у клиничком испитивању" или сличну фразу;
- услове чувања лека;
- рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или датум ретестирања у одговарајућем случају) недвосмислено означен у форми месец и година;
- "чувати ван домашаја деце", осим за лекове који се испитују у болничким условима.

Адреса и број телефона главне контакт-особе за информације о производу, клиничком испитивању или за сврхе хитног откривања шифре рандомизације не морају да буду назначени на етикети када су испитанику дати ови подаци у писаној форми и када му је наложено да ове информације увек има код себе. 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 спољњем паковању (осим унутрашњег паковања из случајева описаних у ставовима 29. и 30). Прописан садржај етикете на унутрашњем и спољњем паковању резимирани су у табели 1. Информације могу бити написане и на другим језицима.

Када се испитанику, или лицу које даје лек, лек 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 део унутрашњег паковања) морају да буду доступни следећи подаци:

- име спонзора, уговорне истраживачке организације за спровођење испитивања или истраживача;
- фармацеутски облик лека, начин примене (може да се изостави за чврсте фармацеутске облике), појединачну дозу и у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лека и дозу, односно јачину;
- број, односно шифру серије лека ради идентификовања производа и поступка паковања;

- референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;

- идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посете.

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

- име спонзора, уговорне истраживачке организације ангазоване за спровођење испитивања или истраживача;

- начин примене (може да се изостави за чврсте фармацеутске облике) и дозу, односно јачину;

- број, односно шифру серије лека ради идентификовања производа и поступка паковања;

- референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;

- идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посете.

У циљу појашњења поменутих информација могу се користити симболи и пиктограми. Додатне информације, упозорења, односно упутства за руковање такође се могу приказати. За клиничка испитивања са карактеристикама одређеним у члану 14. Директиве 2001/20/EZ, треба додати следеће податке на оригинални контејнер, али се тиме оригинална етикета не сме учинити нејасном:

- име спонзора, организације ангазоване за спровођење испитивања или истраживача;

- референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање места испитивања, истраживача и испитаника.

Ако је неопходно да се промени рок употребе лека за клиничко испитивање, треба да се обележи додатном етикетом која садржи нови рок употребе и поновљени број серије. Ова додатна етикета може да буде стављена преко старог рока употребе, али због контроле квалитета не сме да покрива оригинални број серије. Овај поступак додатног обележавања може да се изводи на одобреном месту производње. Међутим, када је то оправдано, овај поступак може да се изведе на месту испитивања лека под надзором фармацеута из тима који спроводи клиничко испитивање или другог медицинског стручњака у складу са националним прописима. У случајевима када ово није могуће, поступак додатног обележавања може да изврши монитор клиничког испитивања који је за то обучен. Поступак треба да се изврши у складу са принципима Добре произвођачке праксе, специфичним и стандардним оперативним поступцима, као и у складу са уговором ако је то потребно. Поступак треба да провери друго лице. Ово додатно обележавање треба да буде документовано како у документацији о спровођењу клиничког испитивања тако и у документацији о производњи серије лека.

КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

С обзиром да производни процеси нису стандардизовани и у потпуности валидирани, контрола квалитета готовог производа значајно доприноси обезбеђивању усаглашености сваке појединачне серије са спецификацијом. Контрола квалитета треба да се обавља у складу са Производним досијеом лека и у складу са информацијама објављеним у члану 9 (2) Директиве 2001/20/EZ. Треба да се изврши и евидентира потврђивање делотворности "маскирања" производа. Узорци сваке серије лека који се испитује, укључујући и "маскиране" производе, треба да се задрже и чувају у току периода који је одређен Директивом 91/356 која је измењена и допуњена одредбама за лекове намењене клиничком испитивању. Треба да се размотри могућност чувања узорака из сваког поступка паковања

током целог периода испитивања све док се не састави завршни клинички извештај, како би се омогућило потврђивање идентитета производа у случају недоследности резултата испитивања, као део истраге у вези са тим.

ПУШТАЊЕ СЕРИЈА ЛЕКА

Пуштање серије лека који се клинички испитује (видети став 43) не сме да буде извршено пре него квалификовано лице потврди да су испуњени услови из члана 13.3 Директиве 2001/20/EZ (видети став 39). Квалификовано лице мора да узме у обзир елементе наведене у ставу 40. Дужности квалификованог лица у вези са лековима 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:

1) Ако је лек произведен у оквиру ЕУ, а нема дозволу за стављање у промет, дужности квалификованог лица су утврђене чланом 13.3 (а) Директиве 2001/20/EZ,

2) Ако је лек у слободном промету у оквиру ЕУ у складу са чланом 80(б) Директиве 2001/83/EZ и у складу са дозволом за стављање у промет ЕУ, без обзира на место производње, дужности су горе наведене, међутим обим сертификације може бити ограничен само да би се осигурало да су производи у складу са захтевом за одобрење за спровођење испитивања и свим каснијим поступцима "маскирања", паковања и обележавања специфичних за одређена испитивања. Обим Производног досијеа лека биће ограничен на сличан начин (видети 9).

Ако је лек увезен из треће земље, дужности квалификованог лица су утврђене чланом 13.3(б) Директиве 2001/20/EZ. Када је лек намењен клиничком испитивању увезен из треће земље, а предмет је споразума између ЕЗ и те земље, нпр. Споразум о узајамном признавању, примењују се једнаки стандарди Добре произвођачке праксе под условом да је такав споразум одговарајући за лек који је у питању. У недостатку Споразума о узајамном признавању, квалификовано лице треба да утврди да се примењују еквивалентни стандарди Добре произвођачке праксе уз познавање система квалитета произвођача лека. Ово познавање се обично стиче кроз учествовање у провери система квалитета произвођача. У сваком случају, квалификовано лице може да изда потврду на основу документације коју је доставио произвођач из треће земље (видети 40).

За увезене компаративне лекове, где се не може добити адекватно уверење ради потврђивања да је свака серија произведена у складу са еквивалентним стандардима Добре произвођачке праксе, дужност квалификованог лица је дефинисана у члану 13.3(ц) Директиве 2001/20/EZ.

Процена сваке серије лека ради потврђивања пре пуштања може да обухвата:

1) документацију о производњи серије укључујући извештаје о контроли, записе о процесној контроли и изјаву о пуштању серије која потврђује усклађеност са производним досијеом лека, налог, протокол и шифру рандомизације. Ова документација треба да обухвати сва одступања или планиране измене, као и све касније додатне провере или испитивања која су, у складу са системом квалитета, евидентирана и оверена 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 применљиво;

6) извештаје о стабилности;

7) порекло и потврду услова складиштења и транспорта;

8) извештаје о контроли система квалитета произвођача;

9) документ којима се потврђује да произвођач има дозволу за производњу лекова за клиничко испитивање или компаративних лекова намењених извозу, издата од стране надлежних органа земље извоза;

10) у одговарајућем случају, законом прописане услове за издавање дозволе за стављање лека у промет, применљиве GMP стандарде и све званичне потврде о усклађености са Добром произвођачком праксом;

11) све друге факторе које квалификовано лице треба да зна, а од значаја су за квалитет серије лека.

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

Спонзор треба да обезбеди да су елементи које је квалификовано лице узело у обзир приликом пуштања серије лека усклађени са информацијама сходно члану 9(2) Директиве 2001/20/EZ.

Када се лекови намењени клиничком испитивању производе и пакују на различитим местима, под надзором различитих квалификованих лица, треба да се поштују препоруке наведене у анексу 16. смерница Добре произвођачке праксе, ако су применљиве.

Када се паковање или обележавање, ако је то дозвољено националним прописима, изводи на месту клиничког испитивања под надзором фармацеута из тима за клиничко испитивање или другог медицинског стручњака коме је то дозвољено према овим прописима, није неопходно да квалификовано лице потврди поменуте поступке. Спонзор је одговоран за обезбеђивање адекватног документовања спроведеног поступка и извођења у складу са начелима смерница Добре произвођачке праксе и у вези са тим треба да потражи савет квалификованог лица.

ИСПОРУКА

Испорука лекова намењених клиничком испитивању треба да се изврши у складу са налогом који даје спонзор, или онај кога је спонзор одредио да то уради у његово име.

Лекови намењени клиничком испитивању треба да буду под контролом спонзора све до завршетка двостепене процедуре пуштања: пуштање серије од стране квалификованог лица и пуштање након испуњења услова из члана 9. (почетак клиничког испитивања) Директиве 2001/20/EZ. Спонзор треба да обезбеди да су они у складу са појединостима које разматра квалификовано лице. Обе фазе пуштања треба да се евидентирају и сачувају у одговарајућем досијеу о клиничком испитивању, који води спонзор или се води у његово име.

Начин декодирања треба да буде доступан овлашћеним особама, пре него се лекови намењени испитивању доставе истраживачу.

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

Пренос лекова који се испитују са једног на друго место испитивања треба да се обавља само у изузетним случајевима. Такви преноси морају бити предвиђени стандардним оперативним поступцима. Начин руковања леком када је он ван контроле произвођача нпр. кроз извештаје о надзору испитивања и евиденције услова складиштења на месту испитивања, треба размотрити у оквиру процене подобности преноса лека и том приликом треба тражити савет квалификованог лица. Када је потребно извршити додатно обележавање производ треба да се врати произвођачу тог лека, или неком другом овлашћеном произвођачу, као и квалификованом лицу на поновно одобравање. Неопходно је да се чувају евиденције тих поступака и обезбедити потпуну следивост.

РЕКЛАМАЦИЈЕ

Закључке о спроведеним испитивањима у вези са рекламацијама на квалитет лека треба да размотри произвођач или увозник са спонзором (ако нису иста лица). Квалификовано лице и лица одговорна за спровођење клиничког испитивања треба да размотре ове закључке како би се проценио потенцијални утицај на даљи ток испитивања, развоја лека и утицај на испитанике.

ПОВЛАЧЕЊА И ПОВРАЋАЈИ

Повлачења

Процедуре повлачења лека који се клинички испитује, као и документовање ових повлачења треба да утврди спонзор у сарадњи са произвођачем или увозником (ако нису у питању иста лица). Истраживач и монитор морају знати своје одговорности у оквиру процедуре повлачења. Спонзор треба да обезбеди да снабдевач компаративног лека или другог лека који ће да се користи у клиничком испитивању поседује систем путем кога може да обавести спонзора о потреби повлачења било ког од лекова које је доставио.

Повраћаји

Лекови који се испитују могу да се врате под условима које је спонзор прецизирао у одобреним стандардним оперативним поступцима. Враћене лекове намењене клиничком испитивању треба јасно обележити као такве и чувати у одговарајућем, наменском простору под контролом. Треба да се воде и чувају евиденцију о враћеним лековима.

УНИШТАВАЊЕ

Спонзор је одговоран за уништавање неупотребљених лекова за клиничко испитивање. Испитиване производе не треба уништавати без писаног одобрења спонзора. Спонзор треба да евидентира и обрачуна количине испоручених, искоришћених и враћених лекова, или то треба да се уради у његово име за свако место испитивања и сваку фазу испитивања. Уништавање неискоришћених лекова за клиничко испитивање треба да се обави за свако место клиничког испитивања, након обрачуна количина употребљеног лека 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 да чува спонзор. Спонзору треба доставити потврду са датумом извршеног уништавања лекова за клиничко испитивање или потврду о пријему лекова на уништавање. Ови документи треба да омогуће следивост серије лека који се испитује, односно бројеве испитаника као и стварне количине лека које су уништене.

ТАБЕЛА 1. ОБЕЛЕЖАВАЊЕ УНУТРАШЊЕГ И СПОЉАШЊЕГ ПАКОВАЊА ЛЕКОВА ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ (26. до 30)

<p>(а) име, адреса и бр. телефона спонзора, уговорне истраживачке организације или истраживача (главни контакт за информације о производу, клиничко испитивање и хитно откривање);</p> <p>(б) фармацеутски облик лека, начин примене, појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив, односно идентификацију лека и дозу, односно јачину;</p> <p>(ц) број, односно шифра серије лека ради идентификовања производа и поступка паковања;</p> <p>(д) референтна шифра протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;</p> <p>(е) идентификациони број испитаника, односно терапије и у одговарајућем случају број посете;</p>	<p>ОПШТИ СЛУЧАЈ за спољашње и унутрашње паковање (став 26)</p> <p>podaci a¹ do k</p> <p>УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ када унутрашње и спољње паковање остају заједно (став 29)⁵</p> <p>a² b³ c d e</p> <hr/>
--	--

<p>(ф) име истраживача (ако није наведено под (а) или (д));</p> <p>(г) упутство за употребу (упутство је намењено испитанику или лицу које испитанику даје лек);</p> <p>(х) "само за употребу у клиничком испитивању" или слична фраза;</p> <p>(и) услове чувања лека;</p> <p>(ј) рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или датум ретестирања у одговарајућем случају) недвосмислено означен у форми месец и година;</p> <p>(к) "чувати ван домашаја деце", осим за лекове који се испитују у болничким условима</p>	<p>УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ блистери или мала паковања (став 30)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> $a^2 b^{3,4} c d e$ </div>
---	--

¹ адреса и бр. 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 све време (став 27)

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

³ начин употребе може да се изостави за чврсте фармацеутске форме за оралну употребу

⁴ фармацеутски облик и појединачна доза могу да се изоставе

⁵ у случају да спољње 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 ЗЕМЉЕ		
Производ је произведен у оквиру 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 лек, за који документација која потврђује да је свака серија произведена у складу са условима који су барем једнаки условима утврђеним у Директиви 91/356/ЕЕЗ не може да се добије

ПРЕ 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/EEZ, или стандардима DPP који су барем једнаки стандардима утврђеним у Директиви 91/356/EEZ.	Да -	(2) да		
ц) Документација која показује да је свака серија пуштена у оквиру ЕУ сходно стандардима ЕУ DPP (видети Директиву 2001/83/EZ, члан 51), или документација која показује да је производ доступан на тржишту ЕУ и да је обезбеђен у складу са чланом 80(б) Директиве 2001/83/EZ	Да			
д) 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	
е) Резултати свих анализа, тестова и провера извршених да би се проценио квалитет увезених серија су у складу са:		- да да	да - да	- да да

дозволом за стављање у промет (видети Директиву 2001/83/EZ, члан 51б), или Производним досијеом лека, Налогом, поступком подношења регулаторним органима на основу члан 9.2. Када ове анализе и тестови нису извршени у ЕУ, онда ово треба оправдати, а квалификовано лице мора да потврди да су оне изведене у складу са стандардима DPP који су барем једнаки стандардима утврђеним у Директиви 91/356/EEZ.

НАКОН
ПОСТУПКА
КЛИНИЧКОГ
ИСПИТИВАЊА

ф) Поред процене пре поступка клиничког испитивања, сви даљи битни фактори (1) који показују да је свака серија произведена у сврху слепог клиничког испитивања, паковања специфичног за клиничко испитивање, обележавања и тестирања су у складу са: Директивом 91/356/EEZ, или Стандардима DPP који су барем једнаки стандардима	Да -	(2) да
--	---------	-----------

утврђеним у
Директиви
91/356/ЕЕЗ.

(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 примењују једнаки стандарди DPP.

(3) У свим случајевима, када информација, сходно члану 9(2) Директиве 2001/20/EZ треба да буде у складу са факторима које разматра Квалификовано лице које сертификакује серију пре пуштања.

АНЕКС 14 - ПРОИЗВОДЊА ЛЕКОВА ДОБИЈЕНИХ ИЗ КРВИ ИЛИ ИЗ КРВНЕ ПЛАЗМЕ

Принципи

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

Основни захтеви смерница Добре произвођачке праксе односе се на лекове добијене из људске крви или плазме, осим ако није другачије наведено. Могу да се примене и још неки од анекса смерница као нпр. анекс о производњи стерилних лекова, употреба јонизујућег зрачења у производњи лекова, производња биолошких лекова и компјутеризовани системи.

С обзиром да на квалитет готових лекова утичу сви производни поступци укључујући и прикупљање крви или плазме, све поступке треба спровести у складу са одговарајућим системом обезбеђења квалитета и важећом Добром произвођачком праксом.

У складу са Директивом 89/381/ЕЕС¹, неопходно је предузети потребне мере за превенцију преношења заразних болести и применити захтеве и стандарде монографија Европске фармакопеје у делу који се односи на фракционисање плазме и на лекове добијене из људске крви и плазме. Ове мере односе се и на примену следећих докумената: Препоруке Савета ЕУ од 29. јуна 1998. године "О погодности даваоца крви и крвне плазме и о прегледу крви даваоца у ЕУ (98/463/ЕС)³, "Смернице за припрему, употребу и обезбеђење квалитета компоненти крви" (Прес Савета Европе) и на Извештај Експертског комитета SZO о Биолошкој стандардизацији (WХО Technical Report Series 840, 1994) и Смерницама усвојеним од стране CPMP, посебно смерницом "Лекови добијени из плазме" (CPMP/BWP/269/95).

Одредбе овог анекса односе се на лекове 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 заједнице о лековима. Али ипак, многе од ових одредби могле би се применити на ове компоненте, а надлежни органи могу захтевати усаглашеност са њима.

Речник

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

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

Управљање квалитетом је:

1. Обезбеђење 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 китове 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 анекса;

2. Крв или плазму који се користе као изворни материјал за производњу лекова 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 давалаца да дају крв или плазму, који ће се користити као изворни материјал за производњу лекова и резултате испитивања њихових донација. Ова документација мора да буде доступна произвођачу лека;

4. Праћење квалитета лекова добијених из људске крви или плазме треба да се спроводи на начин који омогућава откривање било каквог одступања квалитета од спецификација;

5. Неискоришћене лекове добијене из људске крви или плазме који су враћени, не треба поново пуштати у промет (видети 5.65 основних захтева).

Просторије 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 интервјуисање даваоца, где је обезбеђена приватност.

7. Опрема за производњу, сакупљање и испитивање крви треба да је пројектована, квалификована и одржавана на начин да служи својој намени и не треба да представља било какву опасност. Редовно одржавање и калибрација опреме се мора документовати у складу са успостављеним процедурама.

8. У производњи лекова добијених из плазме, предузимају се поступци уклањања и инактивације вируса и треба да се предузму кораци да би се спречила унакрсна контаминација третираних са нетретираним производима; за третиране производе треба да се користе наменске и одвојене просторије и опрема.

Прикупљање крви и крвне плазме

9. Између произвођача лека 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. Смерница о садржају овог стандардног уговора дата је 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 пре венепункције; видети и Препоруку Савета од 29. јуна 1998. године о погодности даваоца крви и плазме и о прегледу добровољно дате крви у ЕУ (98/463/ЕС)⁴.

11. За дезинфекцију коже даваоца треба да се дефинише метода, која мора да се покаже ефикасном. Надаље се мора примењивати та метода.

12. Етикете са бројем донације морају да се независно проверавају како би се потврдила идентичност етикета на кесама крви, тубама узорака и евиденцијама о донацији.

13. Кесе за крв, односно контејнере и системе за аферезу, пре употребе за сакупљање крви или плазме, потребно је да се испита на оштећење или контаминацију. Број серије кеса за крв и система за аферезу треба да се евидентира, како би се обезбедила следивост.

Следивост и мере које се предузимају након прикупљања

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

15. Мере које се предузимају након прикупљања:

Да се успостави стандардни оперативни поступак са описом система узајамног информисања између установе за прикупљање крви, односно плазме и произвођача лека, како би могли једни друге информисати у случају ако:

- се установи да давалац није задовољио одговарајуће здравствене критеријуме за даваоце;

- је у претходној донацији давалац био позитиван на било који вирусни маркер, што се утврдило накнадно;

- се установи да испитивање на вирусне маркере није спроведено у складу са утврђеним процедурама;

- се код давалаца развила инфекција проузрокована агенсом који се потенцијално може пренети производима добијеним из плазме (HBV, HCV, HAV и другим нон-А, нон-В, нон-С хепатитис вирусима, HIV 1 и 2 и другим агенсима у духу савремених сазнања);

- је давалац оболео од болести Creutzfeldt-Jakobs (CJD или vCJD);

- је прималац крви или крвне компоненте добио пост-трансфузиону, односно инфузиону инфекцију, која следствено 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 месеци пре последње негативне донације. У случају појаве било којег од горе наведених догађаја, мора да се понови процена 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, време 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 мора да се пријави надлежним органима за издавање дозволе за стављање лека у промет са мишљењем произвођача у вези са наставком производње из захваћеног пула или у вези са могућношћу повлачења те серије из промета. Детаљније смернице дате су у последњој верзији документа SRMP/BWP/269/95.

Производња и контрола квалитета

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

- HBsAg;

- антитела на HIV 1 и HIV 2;

- антитела 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 међупроизвода при складиштењу и транспорту из установе за прикупљање до произвођача или између различитих производних локација, треба да се проверавају и валидирају. 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 да буде нереактивна на маркере трансфузијских инфективних болести:

- HBsAg;

- антитела на HIV 1 и HIV 2;

- антитела на HCV.

Потврђено позитивни пулови морају се одбацити.

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

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

21. Обележавање на појединачним јединицама плазме, ускладиштеним за пулирање и фракционисање, мора да буде 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 употребљеног 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 одеће и маске за лице и рукавица. Методе које се користе за отварање кеса, пулирање и отапање треба редовно да се прате, на пример испитивањем биолошког оптерећења. Захтеви у вези са чистим просторијама, за све друге поступке, треба да су у складу са захтевима из анекса 1.

23. Потребно је успоставити методе за јасно разликовање производа или међупроизвода који су били подвргнути процесу уклањања или инактивације 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 међупроизвода

26. Потребно је успоставити стандардни оперативни поступак за безбедно и ефикасно одлагање крви, плазме или међупроизвода.

Напомена:

¹ Директива Савета 89/381/EES од 14. јуна 1989. године која проширује садржај Директива 65/65/EES и 75/319/EES одредбама прописа који произилазе из закона, правилника или других административних аката у вези са заштићеним лековима и која утврђује посебне одредбе за лекове који се добијају из људске крви или људске плазме (ОЈ No L 181 of 28.6.1989)

² Директива Савета 75/318/EES, од 20. маја 1975. године, о приближавању закона држава чланица који се односе на аналитичке, фармакотоксиколошке и клиничке стандарде и протоколе при испитивању лекова (ОЈ No L 147 of 9.6.1975, р. 1) у складу са последњим изменама и допунама у Директиви Савета 93/39/EEC (ОЈ No L 214 of 24.8.1993, р. 22).

³ О.Ј. L 20321.7.1998 р. 14 рев.2)", "Студије валидације вируса: дизајн студије, допринос и извештај студије о валидацији инактивације и отклањања вируса" публиковано у Волумену ЗА серије "Прописи којима се уређују лекови у Европској унији") као и "Допринос Делу II регистрационе документације, која се захтева

ради издавања дозволе за стављање лека у промет - "контрола полазних материјала за производњу крвних деривата" (III/5272/94).

⁴ O.J. L 20321.7.1998 p. 14

Ова документа се редовно ажурирају и референцу треба везати за последњу ревизију важеће смернице.

АНЕКС 15 - КВАЛИФИКАЦИЈА И ВАЛИДАЦИЈА

Принцип

1. Овај анекс описује принципе квалификације и валидације који се примењују у производњи лекова. Захтевима Добре произвођачке праксе је прописано да произвођачи идентификују валидације које је потребно спровести, да би се доказало да су критичне тачке у производним процесима под контролом. Потребно је валидирати значајне измене простора, опреме и производног процеса које утичу на квалитет производа. Неопходно је извршити процену ризика, како би се одредио обим и размере неопходне валидације.

Планирање валидације

2. Потребно је да се планирају све валидационе активности. Основни елементи валидационог програма треба јасно да се дефинишу и документују у главном плану валидације (VMP) или одговарајућим документима.

3. Главни план валидације (VMP) мора да буде резимирани документ, кратак, сажет и јасан.

4. Главни план валидације (VMP) треба да садржи податке најмање о следећем:

- а) валидационим принципима;
- б) организационој структури валидационих активности;
- ц) сажет преглед опреме, простора, система, и процеса које треба валидирати;
- д) формат документације која ће се користити за протоколе и извештаје;
- е) планирање и распоред;
- ф) контроли измена;
- г) позивање на постојећа документа.

5. У случају великих пројеката, може да се укаже потреба да се раде посебни главни планови валидације.

Документација

6. Потребно је да се установе писани протоколи у којима се наводи како ће се спровести квалификација и валидација. Протокол мора да буде прегледан и одобрен. У протоколу треба да се наведу критични процеси и критеријуми прихватљивости.

7. Мора да се уради извештај који упућује на квалификацију, односно валидациони протокол, који садржи све добијене резултате, коментар о свим одступањима, неопходне цртеже, закључке, као и предлог корективних мера које је неопходно извршити ради отклањања недостатака. Потребно је да се документују било какве измене плана у односу на протокол са одговарајућим образложењем.

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

Квалификација

Квалификација пројекта

9. Квалификација пројекта, односно дизајна (DQ) је први елеменат у валидацији нових простора, система или опреме.

10. Усклађеност пројекта са захтевима Добре произвођачке праксе треба да се прикаже и документује.

Инсталациона квалификација

11. Инсталациона квалификација (IQ) треба да се спроведе на новим или измењеним просторима, односно просторијама погона, системима и опреми.

12. Инсталациона квалификација (IQ) треба да укључи, али не и да се ограничи на следеће:

а) проверу инсталирања опреме, цевовода, помоћних система и инструмената у складу са актуелним техничким пројектима и спецификацијама;

б) прикупљање од добављача и проверу упутстава за руковање опремом и захтева за одржавање;

ц) захтеве за калибрацију,

д) верификацију конструкционог материјала.

Операциона квалификација

13. Операциона квалификација (OQ) треба да следи инсталациону квалификацију.

14. Операциона квалификација (OQ) подразумева, али се не своди само на следеће:

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 оперативне 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 перформанси

16. Квалификација перформанси - процесна квалификација (PQ) треба да следи успешно обављене инсталациону и операциону квалификацију.

17. Квалификација перформанси (PQ) треба да садржи, али не и да се ограничи на следеће:

а) тестирања, уз употребу полазних супстанци и материјала, одобрених замена или симулираног производа (плацеба), која су развијена на основу познавања процеса и погона, система или опреме;

б) испитивање услова или сета услова који садрже горње и доње граничне оперативне вредности.

18. Квалификација перформанси (PQ) се описује као посебна активност, понекад је погодно урадити је заједно са OQ.

Квалификације постојећих погона (у употреби), система и опреме

19. Треба да постоје докази који потврђују и подржавају оперативне параметре и граничне вредности за критичне променљиве вредности опреме и производне поступке. Треба да се документују калибрација, чишћење, превентивно одржавање, оперативни поступци и обука оператера, као и вођење евиденције.

Валидација процеса

Општи принципи

20. Захтеви и принципи наведени у овом делу су примењиви за производњу фармацеутских дозних облика. Они обухватају почетну валидацију нових процеса, валидацију модификованих процеса и ревалидацију.

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

22. Производни простори, системи и опрема који ће да се користе, потребно је да се претходно квалификују, а аналитичке методе испитивања морају да се валидирају. Особље које спроводи валидације треба претходно да прође одговарајуће обуке.

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

Проспективна валидација (Планирана валидација)

24. Проспективна (планирана) валидација подразумева, али се не ограничава само на следеће:

- а) сажет опис процеса;
- б) сажет опис критичних делова процеса производње, које треба размотрити;
- ц) списак опреме, односно производних простора који ће се користити (укључујући калибрисану опрему за мерење, праћење, односно евидентирање) заједно са њеним калибрационим статусом;
- д) спецификације готовог производа за пуштање у промет;
- е) списак аналитичких метода испитивања;
- ф) предложене процесне контроле са критеријумима прихватљивости;
- г) додатна испитивања која треба да се спроведу, са критеријумима прихватљивости и валидацијом аналитичких метода;
- х) план узорковања;
- и) методе за евидентирање и процену резултата;
- ј) функције и одговорности;
- к) предложен распоред (редослед активности).

25. Користећи дефинисани процес (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 опсег варијација и трендови. Опште је прихваћено да су за валидацију процеса довољне три узастопне серије, односно циклуса у оквиру коначно усаглашених параметара.

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

27. Уколико се планира продаја валидационих серија, услови под којима се оне производе треба да су потпуно у сагласности са смерницама Добре произвођачке праксе, укључујући и задовољавајуће резултате валидације, и усаглашеност са дозволом за стављање лека у промет.

Текућа валидација

28. У изузетним околностима могуће је да се прихвати да се валидациони програм не заврши пре него што започне рутинска производња.

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

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

Ретроспективна валидација

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

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

33. Извор података за ову валидацију треба да укључи, али не и да се ограничава само на: евиденције о производњи и паковању серије производа, процесу производње, дневнике одржавања опреме, евиденције о промени особља, студије функционалности процеса, податке о готовом производу, укључујући и приказе трендова и резултате стабилности при прописаним условима чувања и складиштења.

34. Серије одабране за ретроспективну валидацију треба да су репрезентативне за све серије произведене у току посматраног периода, укључујући и серије које нису биле у складу са спецификацијама и треба да их буде у довољном броју, како би се утврдила конзистентност процеса. Додатно испитивање контролних узорка 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 конзистентност процеса, али ако је оправдано може се испитати и мањи број серија.

Валидација чишћења

36. Валидација чишћења мора да се спроводи како би се потврдила ефикасност поступка чишћења. Образложење за одабир граничних вредности за преношење трагова производа, агенаса за чишћење и микробиолошке контаминације, треба логично да се заснива на материјалима који су укључени у процес. Граничне вредности треба да буду остварљиве, да се могу доказати и верификовати.

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

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

42. Производи који симулирају физикохемијска својства супстанци које треба уклонити могу се, у изузетним случајевима, употребити уместо самих супстанци, када су те супстанце токсичне или опасне.

Контрола измена

43. Писаним стандардним оперативним поступцима (SOP) морају да се опишу све активности које је потребно предузети у случају измене полазних супстанци и паковног материјала, неког састојка производа, процесне опреме, услова радне средине (или места производње), производне методе или методе испитивања, или било које друге измене која утиче на квалитет производа или репродуктивност

процеса производње. Процедура контроле измене треба да обезбеди довољно података којима се потврђује да ће се модификованим процесом добити производ одговарајућег квалитета, у складу са одобреним спецификацијама.

44. За све измене које могу утицати на квалитет производа или на репродуктивност производног процеса мора да се има формално одобрење, на основу формално документованог захтева. Могућ утицај измене производног простора, система и опреме на производ треба да се процени, 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 и чишћење, треба периодично процењивати у смислу статуса валидације. Тамо где није дошло до значајних измена валидационог статуса, извештај са доказима да су производни простори, системи, опрема и процеси у складу са прописаним захтевима, задовољава потребу за ревалидацијом.

Речник

Дефиниције термина употребљених у овом анексу који се односе на квалификацију и валидацију, а које нису дате у речнику термина смерница Добре произвођачке праксе, дате су у наредном тексту.

Анализа ризика је метода којом се процењују и карактеришу критични параметри у функционисању опреме или процеса.

Инсталациона квалификација (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 измена је документовани систем у коме квалификовани представници одговарајуће стручности разматрају предложене или спроведене измене, које би могле утицати на валидације производног простора, система, опреме или процеса, са намером да се утврди потреба за спровођењем активности, којом се доказује да се систем одржава у валидираном статусу.

Квалификација перформанси (PQ) је документована потврда да просторни капацитети погона, системи и опрема, на начин на који су повезани могу ефикасно и репродуктивно да врше функцију на основу одобреног производног поступка и спецификације готовог производа.

Квалификација пројекта (DQ) је документована потврда да је предложени пројекат просторног капацитета погона, система и опреме погодан за намењену сврху.

Најнеповољнији случај је услов или сет услова који обухватају горње и доње процесне 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, системи и опрема, на начин на који су инсталирани или модификовани, врше функцију наменски кроз предвиђене операције свих производних поступака.

Планирана (проспективна) валидација је валидација спроведена пре рутинске производње производа намењених 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 измене у процесу, односно опреми спроведене у складу са поступком за контролу измене, 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 подвргнутом валидацији (нпр. исте вискозности, величине честица, рН итд.). У многим случајевима, може се користити плацебо серија производа.

Систем је интегрисана опрема која има заједничку одговарајућу намену.

Текућа валидација је валидација која се спроводи у току рутинске производње производа намењених за пуштање у промет, тј. продају.

Валидација чишћења је документован доказ да ће одобрени поступак чишћења обезбедити опрему која је погодна за производњу лекова.

Валидација процеса је документован доказ да се процесом производње, спроведеним у оквиру утврђених параметара, може ефикасно и репродуктивно произвести лек, који одговара претходно утврђеним спецификацијама и захтевима квалитета.

АНЕКС 16 - ИЗДАВАЊЕ СЕРТИФИКАТА ИЛИ ОДОБРЕЊА ЗА ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ ОД СТРАНЕ КВАЛИФИКОВАНОГ ЛИЦА И ПОСТУПАК ПУШТАЊА СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

1. Подручје примене

1.1. Овај анекс, уз основне захтеве смерница Добре произвођачке праксе (GMP), даје додатно упутство у вези са издавањем сертификата или одобрења за пуштање серије у промет од стране квалификованог лица (QP) за пуштање серије у промет и о поступку пуштања серије лека у промет у оквиру Европске заједнице (ЕЗ) или Европске економске зоне (ЕЕЗ), за лекове који имају дозволу за стављање у промет или који се производе за извоз.

Одговарајући захтеви садржани су у члану 51 Директиве 2001/83/ЕС или члану 55 Директиве 2001/82/ЕС.

1.2. Анекс 16 се посебно односи на оне случајеве када се различите фазе производње или контроле квалитета изводе на различитим местима производње или код различитих произвођача, као и у случајевима када се произведена серија производа у bulk-у или међупроизвода дели на више од једне серије готових производа. Овај анекс обухвата и пуштање серије лека у промет када је она увезена у ЕЗ/ЕЕЗ, без обзира да ли, или не постоји Споразум о узајамном признавању између ЕЗ и трећих земаља у којима је лек произведен. Анекс 16 се може применити и на лекове који су у фази испитивања, уз уважавање свих разлика у законској регулативи и детаљних упутстава датих у анексу 13 смерница Добра произвођачка пракса.

1.3. У овом анексу нису описани сви законски прихватљиви аранжмани. Анекс није намењен надлежним органима за контролу квалитета лекова који издају посебна одобрења за серије имунобиолошких лекова 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 лека у промет су дефинисани у дозволи за стављање лека у промет. Ниједна одредба овог анекса не сматра се важнијом и не може бити изнад прописаних услова из дозволе за стављање лека у промет.

2. Принципи

2.1. Свака серија готовог производа унутар ЕЗ/ЕЕЗ мора да има сертификат или одобрење потписано од стране квалификованог лица, пре него што буде пуштена у промет, за испоруку на тржиште ЕЗ/ЕЕЗ или за извоз.

2.2. Циљ овако контролисаног пуштања серије лека у промет је следећи:

- да се обезбеди да је свака серија лека, пре пуштања у промет, произведена и испитана у складу са захтевима одобрених спецификација из дозволе за стављање лека у промет, смерницама Добре произвођачке праксе која је важећа у ЕЗ или Добром произвођачком праксом 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, обезбедити да може лако да се идентификује квалификовано лице које је издало

сертификат или одобрење за дату серију производа, као и одговарајућу документацију.

3. Увод

3.1. Производња, укључујући и испитивање квалитета серије лека обавља се у фазама које могу да се одвијају на различитим местима производње (локацијама) и од стране различитих произвођача. Свака фаза треба да се спроводи у складу са дозволом за стављање лека у промет, смерницама Добре произвођачке праксе и другим законским прописима, о чему треба да води рачуна квалификовано лице које издаје сертификат или одобрење за пуштање серије лека у промет.

3.2. У пракси често није могуће да једно квалификовано лице за пуштање серије лека у промет (QP) буде непосредно укључено у сваку фазу производње. Квалификовано лице које издаје сертификат или одобрење за пуштање серије лека у промет мора се делимично ослонити на одлуке других квалификованих лица. Квалификовано лице (QP) мора обезбедити поузданост тих података, било на основу личног познавања или на основу потврда датих од стране других квалификованих лица (QP) у оквиру прихваћеног система Обезбеђења квалитета.

3.3. Када се неке фазе производње обављају у трећој земљи и даље остаје захтев да се производња и испитивање квалитета производа обављају у складу са дозволом за стављање лека у промет, да произвођач има дозволу за производњу према законима те земље и да се производња спроводи у складу са смерницама Добре произвођачке праксе која је најмање једнака оној која је важећа у ЕЗ.

3.4. Извесни термини у овом анексу имају специфично значење, а према дефиницијама датим у речнику на крају анекса.

4. Опште одредбе

4.1. Различите фазе производње, увоз, испитивање квалитета и складиштење једне серије готовог производа, могу да се обављају на различитим местима пре пуштања у промет. Свако од ових места мора да буде одобрено по основу једне или више дозвола за производњу и треба да има на располагању најмање једно квалификовано лице. Међутим, комплетан поступак производње одређене серије готовог лека, без обзира на колико се места производње изводи, мора да буде у потпуности предмет интересовања квалификованог лица (QP) које, пре пуштања у промет, издаје сертификат или одобрење за пуштање серије готовог лека.

4.2. Различите серије производа могу да се производе или увозе и пуштају у промет у различитим земљама на територији ЕЗ/ЕЕЗ. На пример, у дозволи за стављање лека у промет Европске заједнице може да буде наведено више места пуштања серије лека у промет у оквиру ЕЗ, а националне Агенције за лекове могу, такође, да одобре више од једног места на коме се може издавати сертификат или одобрење за пуштање серије готовог производа. У том случају носилац дозволе за стављање лека у промет, као и свако наведено место пуштања серије лека у промет, треба да буде у могућности да идентификује место пуштања у промет сваке појединачне серије, као и квалификовано лице (QP) које је издало сертификат или одобрење за ту серију.

4.3. Квалификовано лице (QP) које издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа пре пуштања у промет, чини то на основу личног познавања свих места производње и производних поступака који су примењени, стручности особља које је укључено у процес производње и система квалитета у оквиру кога они раде. У супротном, квалификовано лице може да се ослони на потврду једног или више квалификованих лица о усаглашености појединих фаза производње са прихваћеним системом обезбеђења квалитета. Потврда од стране других квалификованих лица мора да буде документована и треба јасно да идентификује елементе који су предмет потврде. Потребно је да се писаним уговором дефинишу овакви пословни аранжмани.

4.4. Уговор, поменут у тачки 4.3 је неопходан увек када се квалификовано лице (QP) ослања на потврду другог квалификованог лица. Такав уговор треба, у основи, да буде у складу са поглављем 7. основних захтева смерница Добре произвођачке

практике. Квалификовано лице (QP), које издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа, мора да обезбеди да су верификовани сви аранжмани из уговора. Форма таквог уговора треба да буде у складу са међусобним односом уговорних страна; на пример, у форми стандардног оперативног поступка 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 производ у bulk-у, да обавести другу уговорну страну, тј. примаоца о свим одступањима, резултатима који су ван спецификације, о неусаглашености са смерницама Добре произвођачке праксе, испитивањима, рекламацијама или о другим факторима које квалификовано лице (QP), одговорно за сертификавање серије готовог производа, треба да узме у обзир.

4.6. Код употребе компјутеризованог система за евидентирање издавања сертификата, тј. одобрења за пуштање серије у промет, потребно је посебно да се обрати пажња на упутства дата у анексу 11. смерница Добре произвођачке праксе.

4.7. Издавањем сертификата од стране квалификованог лица (QP) за пуштање серије готовог производа у промет, према дозволи за стављање лека у промет на територији ЕЗ, није потребно да се понавља испитивање квалитета за исту серију лека, под условом да пуштена серија остане на територији ЕЗ/ЕЕЗ (серија одобрена у једној од земаља чланица не мора да се сертификаује 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 следивост, односно да се омогући идентификовање и повлачење без одлагања из промета оних производа који због неодговарајућег квалитета могу представљати опасност за целу серију.

5. Испитивање и пуштање у промет серије лекова произведених на територији ЕЗ

5.1. Целокупан поступак производње се обавља на једном месту производње, за које постоји дозвола за производњу. Када се све фазе производње и испитивања квалитета, одвијају на једној локацији, обављање извесних провера и контрола може бити поверено другом лицу, али квалификовано лице (QP), које на овом месту производње издаје сертификат за серију готовог производа, нормално, задржава личну одговорност за то, у оквиру дефинисаног система квалитета. Међутим, квалификовано лице може да се ослони на потврде других квалификованих лица које раде на том месту и која су одговорна за ту фазу.

5.2. Поједине фазе производње се обављају на различитим местима производње у оквиру исте компаније. Када се различите фазе производње серије лека обављају на различитим местима производње, али у оквиру исте компаније (ова места производње могу али и не морају бити обухваћена истом дозволом за производњу), за сваку од тих фаза производње одговорно је квалификовано лице (QP). Сертификат за серију готовог производа мора да изда квалификовано лице носиоца дозволе за производњу, које је одговорно за пуштање серије лека у промет, при чему може да преузме личну одговорност за све фазе производње или може да узме у обзир потврду за раније фазе од стране квалификованих лица која су за њих одговорна.

5.3. Неке од међуфаза у производњи обављају се уговорно у другим компанијама. Једну или више фаза производње и контроле квалитета може уговорно вршити носилац дозволе за производњу у другој компанији. Квалификовано лице (QP) даваоца уговора, може прихватити потврду за одговарајућу фазу производње, издату од стране квалификованог лица (QP) примаоца уговора, али је одговорно да обезбеди да се цео уговором поверени поступак обавља у складу са условима писаног уговора. Сертификат или одобрење за пуштање серије лека у промет издаје квалификовано лице (QP) носиоца дозволе за производњу који је одговоран за пуштање серије у промет.

5.4. Серија производа у bulk-у се финализује (пакује) на различитим местима 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 лека у промет, при чему се сва места производње (финализације) налазе у једној земљи чланици, или када постоји једна дозвола за стављање лека у промет Европске заједнице при чему се места производње (финализације) налазе у више земаља чланица.

5.4.1. Једна од могућности је да квалификовано лице (QP) носиоца дозволе за производњу који производи серију производа у bulk-у, изда сертификат или одобрење за све серије готовог производа пре пуштања у промет. У том случају, QP може или да преузме личну одговорност за све фазе производње или да прихвати потврду издату од стране квалификованих лица са места на којима се врши завршни поступак производње (финализација) из серије производа у bulk-у.

5.4.2. Друга могућност је да квалификовано лице (QP), произвођача који је спровео завршни поступак производње (финализацију), изда сертификат за сваку серију готовог производа пре пуштања у промет. У том случају, QP може или да преузме личну одговорност за све фазе производње или да прихвати потврду за серију производа у bulk-у издату од стране квалификованог лица (QP) произвођача те серије производа у bulk-у.

5.4.3. У свим случајевима када се завршни поступак производње (финализација) врши на различитим местима производње, а према јединственој дозволи за стављање лека у промет, треба да постоји једна особа, односно квалификовано лице произвођача серије производа у bulk-у, које је у свим сегментима одговорно за све "одобрене серије готовог производа", произведене од једне серије производа у bulk-у. QP 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 производа у bulk-у. Без обзира што није неопходно да буду исти бројеви серије производа у bulk-у и серија готовог производа, потребно је да постоји документована веза између ова два серијска броја, тако да се не изгуби следивост.

5.5. Серија производа у bulk-у се финализује (пакује) на различитим местима производње у неколико серија готовог производа, које се пуштају у промет на основу различитих дозвола за стављање у промет. Ово је случај када је, на пример, мултинационална компанија носилац националне дозволе за стављање у промет производа у неколико земаља чланица или када произвођач генеричких лекова купује производе у bulk-у, врши њихову финализацију (паковање) и пушта у промет на основу своје дозволе за стављање датог лека у промет.

5.5.1. Квалификовано лице (QP) произвођача који врши завршну фазу производње (финализацију), које издаје сертификат или одобрење за серију готовог производа, може или преузети личну одговорност за све фазе производње или прихватити потврду за серију производа у bulk-у, издату од стране квалификованог лица (QP) произвођача серије производа у bulk-у.

5.5.2. О свакој неусаглашености која се установи код било које серије готовог производа, а која потиче од серије производа у bulk-у, мора бити обавештено квалификовано лице одговорно за издавање сертификата, тј. одобрења за пуштање серије производа у bulk-у. Квалификовано лице затим мора предузети неопходне мере, које се односе на све серије готовог производа произведене од те серије производа у bulk-у која је под "сумњом". Ова могућност треба да буде прецизно дефинисана писаним уговором.

5.6. Серија готовог производа се купује и пушта у промет преко носиоца дозволе за стављање лека у промет, а у складу са његовом дозволом за стављање у промет. Овај случај постоји, на пример, када једна "генеричка" компанија која је носилац дозволе за стављање у промет лека 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 његово квалификовано лице (QP) издаје сопствени сертификат односно одобрење за пуштање серије готовог лека у промет на основу сопствене дозволе за производњу и у складу са сопственом дозволом за стављање лека у промет. У

таквој ситуацији, квалификовано лице (QP) купца треба да изда сертификат или одобрење за пуштање у промет за серију готовог производа, а пре самог пуштања у промет. Квалификовано лице (QP) може да преузме личну одговорност за све фазе производње или може прихватити потврду за серију издату од стране квалификованог лица (QP) произвођача, односно продавца.

5.7. Место контроле квалитета и место производње су одобрени, односно наведени у оквиру различитих дозвола за производњу. Квалификовано лице (QP), које издаје сертификат или одобрење за пуштање серије готовог лека у промет, може преузети личну одговорност за сва лабораторијска испитивања квалитета или може прихватити потврду од стране другог квалификованог лица у погледу испитивања и резултата. Друга лабораторија и квалификовано лице (QP) не морају бити из исте земље чланице као носилац дозволе за стављање лека у промет који пушта у промет дату серију. У одсуству горе наведене потврде, потребно је да квалификовано лице (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 лекова увезених из треће земље

6.1. Опште:

6.1.1. Увоз готових производа треба да обави увозник, чија се дефиниција налази у речнику овог анекса.

6.1.2. Свака серија увезеног готовог производа треба да има одобрење за пуштање серије у промет издату од стране квалификованог лица (QP) увозника пре њеног пуштања у промет на територији ЕЗ/ЕЕЗ.

6.1.3. Уколико не постоји уговор о узајамном признавању између Европске заједнице и треће земље (видети део 7. овог анекса), потребно је испитати квалитет узорака из сваке серије готовог производа која се жели пустити у промет на територији ЕЗ, пре издавања одобрења за пуштање серије у промет од стране квалификованог лица увозника (QP). Увоз и само испитивање квалитета не морају да се обаве у истој земљи чланици.

6.1.4. Упутства из овог одељка треба да се примене, кад је то могуће, и на увоз полупроизвода.

6.2. Увоз комплетне серије или једног дела серије лека - серија или део серије увезеног лека мора, пре пуштања у промет, да буде сертифицирана, односно одобрена од стране квалификованог лица (QP) увозника. Квалификовано лице увозника (QP) може да прихвати потврду која се односи на контроле, узорковање или испитивање квалитета увезене серије, а која је издата од стране квалификованог лица (QP) другог носиоца дозволе за производњу (у оквиру ЕЗ/ЕЕЗ).

6.3. Део серије готовог производа увози се након што је претходно део исте серије увезен на исту или другу локацију.

6.3.1. Квалификовано лице (QP) увозника, који увози други део исте серије, може прихватити испитивање квалитета и сертификат који је издало квалификовано лице за први део серије. У том случају, квалификовано лице (QP) увозника мора да обезбеди, на основу доказа, да два дела увезене серије заиста потичу од исте серије лека, да је други део увезене серије транспортован под истим условима као и први део, као и да су испитани узорци били репрезентативни за целу серију лека.

6.3.2. Услови из тачке 6.3.1. морају да се поштују у највећој могућој мери када произвођач из треће земље и увозници са територије ЕЗ/ЕЕЗ припадају истој компанији, која послује према корпоративном систему обезбеђења квалитета. Уколико квалификовано лице (QP) увозника не може да обезбеди поштовање услова из тачке 6.3.1 треба да се спроведе испитивање квалитета за сваки део увезене серије лека као да је у питању посебна серија.

6.3.3. Када се различити делови серије пуштају у промет на основу исте дозволе за стављање лека у промет, једно квалификовано лице (QP), обично увозника првог дела серије, треба да преузме укупну одговорност и да обезбеди да се чувају евиденције о увозу свих делова серије и омогући да се свим увезеним деловима серије лека које се дистрибуирају, може ући у траг у оквиру тржишта ЕЗ/ЕЕЗ.

Квалификовано лице увозника мора да има сазнања о било ком евидентираном недостатку у вези са квалитетом лека, за било који део серије и треба да координира свим неопходним активностима у вези са неусаглашеностима производа и њиховим отклањањем. Ово се мора обезбедити писаним уговором, који закључују сви увозници који су у тај увоз укључени.

6.4. Места за узимање узорака за испитивање квалитета у ЕЗ/ЕЕЗ

6.4.1. Узорци треба да буду репрезентативни за целу серију и да буду испитани у оквиру ЕЗ/ЕЕЗ. Да би се постигла њихова репрезентативност, неке узорке је најбоље узети током процеса производње у трећој земљи. На пример, узорке за испитивање стерилности најбоље је узимати током процеса пуњења. Међутим, да би се остварила репрезентативност серије лека после складиштења и транспорта, потребно је такође узети узорке и након пријема серије на територији ЕЗ/ЕЕЗ.

6.4.2. Када се било који узорци лека узимају у трећој земљи, потребно је да буду отпремљени под истим условима и заједно са серијом коју репрезентују или, уколико се шаљу одвојено, потребно је доказати да су узорци и даље репрезентативни, на пример, дефинисањем и праћењем услова складиштења и транспорта. Када квалификовано лице увозника жели да се испитивање квалитета врши на узорцима узетим у трећој земљи, то мора бити оправдано технички.

7. Испитивање квалитета серије и пуштање у промет лекова који су увезени из треће земље са којом ЕЗ има споразум о узајамном признавању (МРА)

7.1. Осим ако није другачије одређено споразумом, споразум о међусобном признавању задржава захтев да квалификовано лице са територије ЕЗ/ЕЕЗ изда сертификат или одобрење за дату серију лека, пре него што се пусти у промет или испоручи у оквиру територије ЕЗ/ЕЕЗ. Зависно од појединих одредби из посебног споразума, квалификовано лице увозника (QP) може да прихвати потврду произвођача да је серија лека произведена и квалитет испитан у складу са дозволом за стављање лека у промет и стандардима Добре произвођачке праксе треће земље, па није потребно поновити комплетно испитивање квалитета. Квалификовано лице увозника (QP) може да изда сертификат или одобрење за пуштање серије лека у промет, ако је сагласно са одговарајућом потврдом произвођача, ако је серија лека транспортована према прописаним условима, као и да је извршен пријем и да је ускладиштена на територији ЕЗ/ЕЕА од стране увозника како је дефинисано у делу 8. овог анекса.

7.2. Остали поступци, укључујући и оне који се односе на пријем и испитивање квалитета дела серије увезене у различитим временским периодима, као и на различитим локацијама, треба да су идентични како је дефинисано у делу 6. овог анекса.

8. Рутинска задужења, односно одговорности квалификованог лица

8.1. Пре издавања сертификата или одобрења за пуштање у промет, квалификовано лице (QP) чија је то дужност, мора да обезбеди, у складу са претходно наведеним смерницама, да су испуњени најмање следећи захтеви:

а) серија и њена производња морају бити у складу са захтевима из дозволе за стављање лека у промет (укључујући дозволу која је потребна за увоз, ако се ради о увозу);

б) производња треба да буде обављена у складу са смерницама Добре произвођачке праксе или, у случају када се серија увози из треће земље, у складу са Добром произвођачком праксом која је бар еквивалентна смерницама Добре произвођачке праксе прописаној у ЕУ;

ц) главни производни и процеси испитивања квалитета треба да буду валидирани; при чему су узети у обзир стварни услови производње и евиденције о производњи серије;

д) било каква одступања или планиране измене у производњи или контроли квалитета треба да буду одобрена од стране особа које су за то одговорне, у складу са утврђеним системом обезбеђења квалитета. О свим изменама, које захтевају измене и допуне (варијације) дозволе за стављање лека у промет или

дозволи за производњу, потребно је да се обавесте надлежни органи који морају те измене и допуне да одобре;

е) све неопходне провере и испитивања су извршена, укључујући свако накнадно узорковање, интерне провере, испитивања или провере које се предузимају у случају одступања или планираних измена;

ф) сва неопходна документација о производњи и испитивању квалитета мора да буде комплетна и потписана од стране за то одговорног особља;

г) све провере су извршене у складу са утврђеним системом обезбеђења квалитета;

х) квалификовано лице треба да узме у обзир и све друге факторе о којима има сазнање да утичу на квалитет серије.

Квалификовано лице може имати додатне дужности у складу са националним прописима или административним процедурама.

8.2. Квалификовано лице које 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 квалификованим лицима.

8.3. Квалификовано лице треба да усавршава своје знање и искуство у погледу техничког и научног прогреса и промена 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 квалификованог лица (QP) тражи да изда сертификат или одобрење за пуштање у промет за серију оне врсте производа за које не поседује довољно знања, на пример, када произвођач за кога он ради уведе у асортиман нови производ или у случају када почне да ради за другог произвођача, QP мора прво да обезбеди стицање одговарајућег знања и искуства који су му неопходни за обављање дужности из домена своје одговорности.

У складу са националним прописима, од квалификованог лица (QP) се може захтевати да обавести надлежне органе о важним изменама задужења у оквиру његове одговорности и ако је то потребно квалификовано лице треба да буде додатно номиновано за те дужности од надлежних институција.

9. Речник

Поједине речи и изрази употребљени у овом анексу имају специфична значења, која су наведена у овом речнику. Такође треба користити и речник основних захтева смерница Дobre произвођачке праксе.

Серија производа у bulk-у - серија производа, величине дефинисане у захтеву поднетом за добијање дозволе за стављање лека у промет, која је прошла све фазе производње осим паковања у унутрашње паковање или паковања у спољашње паковање. (Серија производа у bulk-у је, на пример, серија произведеног течног фармацеутског производа у неподељеном стању - у bulk-у, 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 квалификовано лице, према члану 51. Директиве 2001/83/EZ и члану 55 Директиве 2001/82/EZ, пре пуштања серије у промет или дистрибуцију.

Потврда је потписана изјава да је процес производње или испитивање квалитета производа извршено у складу са Добром произвођачком праксом и дозволом за стављање лека у промет, према писаном уговору са квалификованим лицем одговорним за издавање потврде за серију производа пре пуштања у промет.

Серија готовог производа је у вези са контролом готовог производа, серија готовог производа дефинисана је у делу 1. Модула 3. тачка 3.2.2.5 Директиве 2001/83/EZ и делу 2. одељак Ф Директиве 2001/82/EZ. У контексту овог анекса, израз нарочито означава серију производа у финалном паковању за пуштање у промет.

Увозник је носилац дозволе, према члану 40.3 Директиве 2001/83/EЗ и члану 44.3 Директиве 2001/82/EЗ, за увоз медицинских производа из трећих земаља.

Споразум о узајамном признавању је "одговарајући споразум" између ЕЗ и треће земље-извознице, који се помиње у члану 51(2) Директиве 2001/83/EЗ и члану 55(2) Директиве 2001/82/EЗ.

Квалификовано лице (QP) је особа чије су дужности дефинисане чланом 48. Директиве 2001/83/EЗ и чланом 52. Директиве 2001/82/EЗ.

АНЕКС 17 - ПАРАМЕТАРСКО ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

1. Принцип

1.1. Дефиниција термина "Параметарско пуштање" која се користи у овом анексу заснива се на дефиницији коју предлаже Европска организација за квалитет: "Систем пуштања лека у промет који обезбеђује да је производ прописаног квалитета на основу података прикупљених у току производног процеса и на основу усаглашености са захтевима смерница Добре произвођачке праксе (GMP) који се односе на параметарско пуштање."

1.2. Параметарско пуштање лека треба да буде у складу са основним захтевима смерница Добре произвођачке праксе, одговарајућим анексима и упутствима овог анекса.

2. Параметарско пуштање

2.1. Постоји сагласност о томе да свеобухватна процесна испитивања и контроле у току процеса могу да обезбеде усаглашеност готовог производа са спецификацијом у већој мери него што то може само испитивање готовог производа.

2.2. Дозвола за параметарско пуштање може да се да за неке специфичне параметре, као алтернатива рутинском испитивању готових производа. Дозволу за параметарско пуштање треба заједно да дају, одбију или повуку особе одговорне за процену квалитета производа и GMP инспектори.

3. Параметарско пуштање стерилних производа

3.1. У овом анексу се разматра само онај део параметарског пуштања серије, који се односи на рутинско пуштање готових производа, без претходно спроведеног испитивања стерилности. Неспровођење испитивања стерилности дозвољено је само уколико се докаже да су остварени унапред задати, валидирани услови, који у потпуности обезбеђују стерилност производа.

3.2. Испитивање стерилности, због статистичких ограничења методе, даје могућност да се открију само значајни пропусти у поступку стерилизације.

3.3. Параметарско пуштање серије лека 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 обезбеђена.

3.4. Параметарско пуштање серије може да се дозволи само за производе који се подвргавају завршној стерилизацији у финалном паковању.

3.5. За параметарско пуштање могу да буду узете у обзир методе стерилизације према захтевима Европске фармакопеје: стерилизација сувом топлотом, стерилизација воденом паром и јонизујућим зрачењем.

3.6. Није уобичајено да се разматра прикладност потпуно новог производа за параметарско пуштање серије, јер су задовољавајући резултати испитивања стерилности током одређеног временског периода, део критеријума за доношење одлуке о параметарском пуштању серије. Ако је "нови" производ само мања варијација, са становишта обезбеђења стерилности, постојећи подаци о испитивању стерилности других производа могу се сматрати релевантним.

3.7. Неопходно је урадити анализу ризика система обезбеђења стерилности, која даје процену могућности пуштања нестерилних производа.

3.8. Произвођач мора да има историјат добре усаглашености са захтевима смерница Добре произвођачке праксе.

3.9. Приликом процене усаглашености са смерницама Добре произвођачке праксе, треба узети у обзир претходно забележене случајеве нестерилности одређеног производа, као и резултате испитивања стерилности тог производа и производа који пролазе кроз исти или сличан систем за обезбеђење стерилности.

3.10. Искусно, квалификовано особље за обезбеђење стерилности као и микробиолог, морају редовно бити присутни на месту 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 измена мора да се предвиди обавеза запослених, чија је одговорност обезбеђење стерилности, да извештавају о свакој измени.

3.13. Мора да постоји систем за испитивање микробиолошке контаминираниости производа пре стерилизације.

3.14. Мора да се искључи свака могућност мешања стерилисаних и нестерилисаних производа. Физичке баријере или валидирани електронски системи могу да спрече такву могућност.

3.15. Потребно је кроз најмање два независна система проверити да ли записи о стерилизацији одговарају спецификацији. Овај систем провере могу да чине два оператера или валидирани компјутеризовани систем и једна особа, која врши проверу.

3.16. Пре параметарског одобравања сваке серије производа, потребно је да се потврди следеће:

- да је обављено планирано одржавање и рутинске провере стерилизатора који се употребљава;

- да су одговорне особе за обезбеђење 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 усаглашености са одобреним спецификацијама. Неусаглашеност са спецификацијом мора се узети у обзир за параметарско пуштање, без обзира на касније задовољавајуће резултате испитивања стерилности.

Напомена:

Овај анекс треба применити заједно са CPMP/QWP/3015/99 који је европска Комисија за лекове (CPMP) усвојила фебруара 2001.

АНЕКС 18 - РЕФЕРЕНТНИ И КОНТРОЛНИ УЗОРЦИ

Подручје примене

Овај анекс даје смернице за узимање и чување референтних узорака полазних материјала, материјала за паковање и готових производа, као и контролних узорака готових производа.

Посебни захтеви за лекове намењене клиничком испитивању дати су у анексу 13. Овај анекс такође садржи смернице за узимање контролних узорака паралелно увезених, односно дистрибуираних лекова.

Принципи

2.1 Узорци се чувају из два разлога: прво да би се обезбедио узорак за аналитичко испитивање и као друго, да би се обезбедио примерак 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 време 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, обележавања, сажетка карактеристика лека, упутства 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 заменљивим.

2.2. Неопходно је да се код произвођача, увозника или на пријављеном месту пуштања серије лека у промет, како је дефинисано у поглављима 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 - видети став 3.2 у наставку), односно међупроизвода. Свако место производње где се врши паковање треба да чува референтне узорке сваке серије материјала за паковање, унутрашњег и штампаног. Прихватљиво је чување узорака материјала за паковање као саставног дела референтног, односно контролног узорка готовог производа.

Време 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 коме се готов производ ставља у промет (за ветеринарске лекове који не спадају у имунолошке производе, видети Анекс 4, ставове 8. и 9)

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 две године након пуштања лека у промет. Тај период може да буде скраћен уколико је период стабилности материјала краћи, како је наведено у релевантној спецификацији. Материјал за паковање треба чувати до истека рока употребе готовог производа.

Величина референтних и контролних узорака

4.1. Величина референтног узорка мора да буде довољна да омогући, бар у два наврата, целокупно аналитичко испитивање те серије у складу са регистрационом документацијом која је процењена и одобрена од стране надлежног органа.

4.2. Национални прописи, тамо где су у примени, 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, међупроизвода или готовог производа из које су узети. Могу да се узимају и други узорци који служе за праћење најкритичнијих делова процеса (нпр. почетка или краја процеса). Када се серија пакује у два или више одвојених процеса паковања, треба да се узме најмање по један контролни узорак из сваког процеса паковања. Било који предложени изузетак од напред наведеног треба да се образложи и са њим треба да се сложи релевантан надлежни орган.

4.4. Треба да се обезбеди 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 последње произведене серије.

Услови чувања

5.1. Чување референтних узорака готових производа и активних супстанци треба да буде у складу са важећом верзијом Смерница за одређивање услова чувања медицинских производа и активних супстанци.

5.2. Услови чувања треба да буду у складу са дозволом за стављање лека у промет (нпр. чување у хладним коморама када је то потребно).

Писани уговори

6.1. Када носилац дозволе за стављање лека у промет није исто правно лице као за пријављено место пуштања серије лека у промет у оквиру ЕЕЗ, одговорност за узимање и чување референтних, односно контролних узорача треба да се дефинише у писаном уговору који потписују обе уговорне стране у складу са Поглављем 7. смерница Добре произвођачке праксе. Ово се примењује и у случају када се неки од поступака производње или пуштање серије лека у промет изводе на месту различитом од оног које има потпуну одговорност за серију лека на ЕЕЗ тржишту, а писаним уговором између уговорних страна треба да буду дефинисане појединачне одговорности за узимање и чување референтних, односно контролних узорача.

6.2. Квалификовано лице које пушта серију лека у промет треба да обезбеди 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 места, доступност писаних уговора је кључни елемент за контролу узимања и чувања референтних и контролних узорача.

Референтни узорци - опште одредбе

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 лекова у ЕЕЗ, то је место производње готовог производа. За узорке готових производа који су произведени у оквиру ЕЕЗ, то је место производње готовог производа.

7.2. За готове производе произведене у земљи изван ЕЕЗ:

7.2.1. Тамо где важи Споразум о узајамном признавању (МРА), референтни узорци могу да се узму и чувају на месту производње готовог производа. Ово мора да буде дефинисано у писаном уговору (као што је поменуто у претходној тачки б) између увозника, односно места пуштања серије лека у промет и произвођача који се налази изван ЕЕЗ.

7.2.2. Тамо где не важи Споразум о узајамном признавању (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 ЕЕЗ. Ови узорци треба да се узимају у складу са писаним уговором (или уговорима) закљученим између свих уговорних страна. Ове узорке је најбоље чувати на месту где су обављена тестирања за увоз.

7.2.3. Референтни узорци полазних и материјала за паковање треба да се чувају на месту производње где су коришћени за производњу медицинског производа.

Контролни узорци - опште одредбе

8.1. Контролни узорци треба да буду репрезентативни за целу серију готових производа који се дистрибуирају у оквиру ЕЕЗ и намењени су за испитивање у циљу потврђивања нетехничких особина које треба да буду у сагласности са дозволом за стављање у промет или законском регулативом ЕУ. Због тога контролни узорци треба да се чувају у оквиру ЕЕЗ. Најбоље је да се чувају на месту где се налази квалификовано лице које пушта серију лека у промет.

8.2. У складу са претходном тачком 8.1, када је на снази Споразум о узајамном признавању и када се референтни узорци чувају код произвођача у земљи изван ЕЕЗ (наведено у тачки 7.2.2.), одвојени контролни узорци треба да се чувају унутар ЕЕЗ.

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 места производње унутар ЕЕЗ 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.

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 мешања производа.

9.2. Када се спољашње паковање отвара, на пример, да би се променила картонска кутија или упутство за пацијента, онда треба да се чува по један контролни узорак за сваки поступак паковања, јер постоји ризик од замене производа у току препакивања. Важно је да се омогући брзо откривање одговорности у случају замене производа (оригинални произвођач или препакивач у случају паралелног увоза производа) и одређивање обима повлачења из промета у случају да је то потребно.

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, вероватно ће бити у промету многе серије лекова које је произвео тај произвођач, а којима рок употребе није истекао. Да би те серије производа могле да остану у промету, произвођач мора да направи прецизне уговоре о преносу референтних и контролних узорака (и одговарајуће GMP документације) на овлашћено место чувања. Произвођач треба да докаже надлежном органу да су уговори о чувању узорака задовољавајући и да ће узорци да буду доступни, ако буде потребе за тим, за евентуално испитивање.

10.2. Ако произвођач није у могућности да закључи неопходне уговоре може да се делегира други произвођач. Носилац дозволе за стављање лека у промет надлежан је да одреди другог произвођача и да пружи све неопходне информације надлежним органима. Поред тога, носилац дозволе за стављање лека 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 изван ЕЕЗ. У том случају, увозник је одговоран да обезбеди закључивање оваквих уговора и консултовање надлежних органа.

Речник

Дефиниције дате у овом речнику односе се на изразе дате у смерницама Добре производњачке праксе. У другом контексту оне могу имати другачије значење.

Банка ћелија, односно систем банке ћелија је систем којим се производе узастопне серије производа помоћу култура ћелија добијених од исте матичне, главне банке ћелије. За припрему радне банке ћелија користи се велики број контејнера из главне банке ћелија. Валидација система банке ћелија врши се за сваки ниво пасажа или броја удвостручавања популације изнад оног постигнутог у току рутинске производње.

Матична банка ћелија: култура (потпуно карактеристичних) ћелија подељена у контејнере јединственим поступком, прерађених (процесуираних) заједно на начин који обезбеђује њихову униформност и која се чува на начин који обезбеђује стабилност. Матична банка ћелија се обично чува на температури од -70°C или нижој температури.

Радна банка ћелија: култура ћелија, добијена из матичне банке ћелија, која је намењена за употребу у припреми производње културе ћелија. Радна банка ћелија се обично чува на температури од -70°C или нижој температури.

Биљна дрога је свежа или осушена лековита биљка или одређени делови свеже или осушене лековите биљке.

Биљни лек је лек који, као активне супстанце, садржи искључиво биљне дроге, односно препарате биљних дрога.

Биолошки агенси су микроорганизми, који могу бити патогени или не, укључујући и микроорганизме добијене генетским инжењерингом, затим културе ћелија и ендопаразити.

Биореактор је 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.

Број серије је карактеристична комбинација бројева, односно слова која специфично идентификује серију.

Цилиндар је контејнер пројектован за чување гаса под високим притиском.

Чист простор је простор са дефинисаном контролом честичне и микробиолошке контаминације, који је пројектован и користи се на начин којим је смањено уношење, стварање и задржавање контаминаната у простору.

Напомена:

Различите класе чистоће средине дефинисани су у анексу 1 смернице Добре произвођачка пракса

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).

Готов производ је производ који је прошао све поступке процеса производње, укључујући и финално паковање у дефинисано спољно паковање производа.

Инфициран је контаминиран страним биолошким агенсима и због тога потенцијално у стању да даље шири инфекцију.

Изолација је поступак изоловања биолошких агенаса или других материјала у дефинисаном простору.

Примарна изолација је систем изолације којим се спречава излазак биолошких агенаса у непосредну радну средину. Подразумева се употреба затворених контејнера или сигурносних биолошких кабинета, заједно са применом одговарајућих безбедносних оперативних поступака.

Секундарна изолација је систем изолације којим се спречава излазак биолошких агенаса у спољну средину или друге радне просторе. Подразумева се употреба просторија са специјално пројектованим регулисањем протока ваздуха, постојање ваздушних пропусника, односно стерилизатора за излаз материјала и примена одговарајућих безбедносних оперативних поступака. У многим случајевима она се може користити за повећање ефикасности примарне изолације.

Извор семена је систем извора семена према коме се узастопне серије неког производа добијају од истог матичног, односно главног извора семена са датим бројем пасажа. За рутинску производњу радни извор семена припрема се од матичног, односно главног извора семена. Готов производ се добија из радног извора семена и он у односу на матични, односно главни извор семена нема више пасажа него што има вакцина за коју је у клиничким испитивањима доказана задовољавајућа безбедност и ефикасност. Порекло и следивост (историјат) матичног, односно главног извора семена и радног извора семена морају се евидентирати.

Матични, односно главни извор семена је култура микроорганизма која се у једној операцији дистрибуира из збирне количине у контејнере на начин којим се обезбеђује уједначеност, спречава контаминација и обезбеђује одговарајућа стабилност. Матични, односно главни извор семена, у течном облику, се обично чува на температури од минус 70°C или нижој. Лиофилизиран матични, односно главни извор семена се чува на температури за коју је доказано да обезбеђује стабилност.

Радни извор семена је култура микроорганизма добијена од матичног, односно главног извора семена намењена за употребу у производњи. Радни извор семена се дистрибуира у контејнере и чува на исти начин као и матични, односно главни извор семена.

Калибрација је скуп операција којима се, под одређеним условима, утврђује однос између вредности које показује мерни инструмент или мерни систем, или вредности представљених мерењем супстанци и одговарајућих познатих вредности референтних стандарда.

Карантин је статус полазних супстанци или материјала за паковање, међупроизвода или полупроизвода, односно готових производа, који су изоловани физички или на неки други одговарајући начин, у периоду када се одлучује о њиховом одобравању или неприхватању за даљу употребу, односно за пуштање серије готовог лека у промет.

Компјутеризовани систем је систем који обухвата унос података, електронску обраду података и излазне податке који се користе за припрему извештаја или аутоматско управљање процесима.

Контрола квалитета - видети поглавље 1 из општих одредби смерница Добре произвођачке праксе.

Контролисан простор је простор који је пројектован тако да постоји контрола уноса потенцијалних контаминаната (довод ваздуха чији квалитет приближно одговара степену чистоће класе D може бити одговарајући) и последице случајног ослобађања живих организама. Степен примењене контроле треба да буде примерен 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 обезбеђено ефикасно уклањање мањих количина контаминаната ношених ваздухом.

Криогени контејнер је контејнер пројектован за чување течног гаса на изузетно ниским температурама.

Култура ћелија је производ ин-витро гајених ћелија изолованих из вишећелијског организма.

Квалификација је документован поступак којим се потврђује да сва опрема и системи функционишу исправно и дају конзистентно очекиване резултате. Термин валидација се некад употребљава и у ширем значењу обухватајући појам квалификације.

Лек је производ који садржи супстанцу или комбинацију супстанци произведених и намењених за лечење или спречавање болести код људи или животиња. Свака супстанца или комбинација супстанци која се користи за постављање дијагнозе, побољшање или модификовање физиолошких функција код људи или животиња, као и за постизање других медицински оправданих циљева.

Лековита биљка је цела биљка или њен део који се користи у медицинске сврхе.

Материјал за паковање је материјал који се користи за паковање лека, 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.

Међупроизвод је супстанца или материјал који морају бити подвргнути наредним фазама производње пре него што постане полупроизвод (bulk).

Ограничен простор је простор који је пројектован тако да се користи на начин (са одговарајућим системом за проток ваздуха и филтрацију) којим се спречава контаминација спољашње средине биолошким агенсима из тог простора.

Паковање је поступак, укључујући операције пуњења и обележавања, којем мора бити подвргнут полупроизвод како би настао готов производ, односно да би се завршио процес производње.

Напомена: Стерилно пуњење се не сматра делом поступка паковања, јер се пуни примарни контејнер, а не ради се о финалном паковању.

Полазна супстанца је свака супстанца која се користи у производњи лекова, изузев материјала за паковање.

Полупроизвод ("bulk") је производ добијен након завршетка свих поступака производње осим паковања у спољно паковање.

Поступак производње је скуп свих операција које треба извршити, мере предострожности које треба предузети и мере које се примењују, директно или индиректно везане за производњу лекова.

Повраћај лека из промета је поступак враћања лека произвођачу или дистрибутеру који може бити, али не мора бити, последица неусаглашености са захтевима квалитета.

Прерада је прерада целе серије или дела серије лека незадовољавајућег квалитета из одређене фазе производње, тако да се након једне или више додатних операција може постићи захтевани квалитет.

Процес производње су сви производни поступци који се примењују у производњи готовог производа, од пријема полазних материјала, преко прераде и поступка паковања у спољно паковање готовог производа.

Процесна контрола су испитивања квалитета које се врше у току процеса производње ради праћења и, по потреби, подешавања параметара процеса, у циљу усаглашавања производа са одређеном спецификацијом. Контрола амбијенталних услова или опреме такође се може сматрати делом процесне контроле.

Производња су 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 лекова и одговарајућа испитивања квалитета готовог производа.

Произвођач је свако правно лице које обавља делатност за коју је неопходна дозвола за производњу према Закону о лековима и медицинским средствима.

Радиофармацеутски лекови или тзв. "радиофармацеутици" су сви лекови који у тренутку када су припремљени за употребу садрже један или више радионуклида (радиоактивних изотопа).

Разводник је опрема или апарат пројектован тако да омогућује истовремено пуњење једног или више контејнера за гас из истог извора.

Регенерација је увођење целе или дела претходно произведене серије захтеваног квалитета у другу серију у одређеној фази поступка производње.

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 подељена на неколико подсерија, које ће касније бити сједињене у финалну хомогену серију. У случају континуиране производње, серија мора одговорати тачно дефинисаном процесу производње, који се карактерише очекиваном хомогеношћу.

У дефиницији испитивања квалитета готовог производа датом у анексу 1. Директиве 2001/83/ЕС, коју је заменила Директива 2003/63/ЕС, под серијом лека 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".

Системи користи се у смислу модела међусобно повезаних активности и техника у циљу формирања организоване целине.

Спецификација - видети поглавље 4 из општих одредби смерница Добре произвођачке праксе.

Стандардни оперативни поступак (СОП) је детаљан опис свих активности које треба извршити, мере предострожности које треба поштовати, а које се директно или индиректно односе на производњу лекова.

Стерилност је одсуство микроорганизама. Услови за испитивање стерилности дати су у Европској фармакопеји.

Течни гас је гас који приликом пуњења, при нормалној температури и притиску, остаје у течном стању у цилиндру.

Унакрсна контаминација је међусобна контаминација супстанци или производа другом супстанцом или производом.

Усаглашавање приноса је поређење, узимајући у обзир номинална одступања између теоретских и стварно добијених производа или употребљених количина полазних супстанци и материјала.

Валидација је документован поступак у складу са анексом 14 смерница Добре произвођачке праксе, којим се потврђује да методе, системи, опрема, процеси, одређени производни поступак или свеукупне активности у производњи неког лека, полазне супстанце и паковни материјали доводе конзистентно до очекиваних резултата.

Ваздушни пропусник је затворени простор са двоја или више врата који је постављен између две или више просторија, нпр. различите класе чистоће, у циљу контроле протока ваздуха између тих просторија приликом уласка у њих. Ваздушни пропусник се пројектује и користи за пролаз људи или материјала.

Високоинфективни микоорганизам је биолошки агенс за који у одговарајућој земљи или географском подручју не постоји болест коју он изазива или та болест подлеже профилактичким мерама или програму искорењивања.