

На основу члана 63. став 3. и члана 64. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", бр. 84/04 и 85/05 - др. закон),
Министар здравља доноси

Правилник о условима за производњу лекова

*Правилник је објављен у "Службеном гласнику РС", бр.
27/2008 од 17.3.2008. године.*

I. ОСНОВНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 1.

Овим правилником прописују се услови у погледу простора, опреме и кадра за производњу, испитивања и контроле квалитета лекова, које мора испуњавати правно лице које производи лекове који се користе у хуманој медицини, као и лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини (у даљем тексту: произвођач).

Овим правилником прописују се и други посебни услови у погледу простора, опреме и кадра које мора испуњавати правно лице које прикупља, обрађује или прерађује крв хуманог порекла, њене састојке и деривате као сировине за производњу лекова из људске крви, као и посебни услови у погледу простора, опреме и кадра које мора испуњавати произвођач који производи радиофармацеутске лекове и биотехнолошке лекове.

Члан 2.

Изрази употребљени у овом правилнику имају следеће значење:

1) Контрола квалитета представља систем узорковања, спецификације и испитивања, као и поступак организације документовања и одобравања, који обезбеђује вршење неопходних и релевантних испитивања пре одобравања за употребу свих полазних материјала, међупроизвода, као и продају или испоруку готових лекова, пре оцене њиховог квалитета као задовољавајућег. Контрола квалитета обухвата лабораторијску контролу, као и доношење свих других одлука које могу утицати на квалитет производа;

2) Обезбеђење квалитета (QA) представља следиви процес којим се квалитет уводи у све фазе производње, укључујући и систем документованог праћења свих састојака и појединачног производног процеса, односно контролу квалитета, која обухвата све контроле у односу на квалитет лека. Контрола квалитета се остварује у производном процесу (на почетку и током процеса), на готовом производу (серијама производа) и на узорцима узетим из промета (контрола после стављања у промет);

3) Валидација је документован поступак који се спроводи у складу са смерницама Добре произвођачке праксе (GMP) којим се потврђује да методе, системи, опрема, процеси, одређени производни поступак или свеукупне активности у производњи неког лека доводе конзистентно до очекиваних резултата;

4) Лице одговорно за производњу је лице запослено са пуним радним временом код произвођача лека које је одговорно за припрему производње, производњу готовог лека, складиштење, као и дистрибуцију од произвођача до правног лица које обавља промет лека на велико или промет лека на мало;

5) Квалификовани фармацеут одговоран за контролу квалитета (QC) је лице запослено код произвођача лека које је одговорно за контролу квалитета сваке серије лека, односно које је одговорно за квалитет лека током процеса производње, укључујући систем документованог праћења свих полазних материјала (активне супстанце и све друге супстанце), материјала за паковање, полупроизвода, производних поступака, као и испитивања квалитета готовог лека;

6) Квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет (QP) је лице запослено код произвођача лека које доноси одлуку и одобрава пуштање серије лека у промет;

7) Добра произвођачка пракса (GMP) представља систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање, спровођење надзора и контролу квалитета производње лека. Добра контролна лабораторијска пракса је део Дobre произвођачке праксе, на основу које се врши контрола квалитета лека;

8) Добра пракса у дистрибуцији (GDP) представља систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање, спровођење надзора и дистрибуцију лека од произвођача до крајњег корисника;

9) Добра лабораторијска пракса (GLP) представља систем смерница за обезбеђење квалитета у организовању и спровођењу лабораторијског рада у предклиничким испитивањима;

10) Надлежно министарство је министарство надлежно за послове здравља, за лекове који се употребљавају у хуманој медицини, и министарство надлежно за послове ветерине, за лекове који се искључиво употребљавају у ветеринарској медицини;

11) Серија је дефинисана количина полазног материјала, материјала за паковање или производа произведених у току једног производног процеса или у серији процеса, а која је из тог разлога очекивано хомогена. Под серијом лека подразумева се укупна количина готовог лека (финалног фармацеутског облика) произведеног од исте почетне количине полазних материјала који потичу од једне серије производних поступака или једног поступка стерилизације, или у случају континуиране производње, укупна количина готовог лека која је произведена у одређеном временском периоду;

12) Број серије је одређена комбинација бројева, односно слова које специфично идентификују серију;

13) Полупроизвод је сваки производ који је прошао све фазе производног поступка изузев финалног паковања лека;

14) Калибрација је низ операција којима се, под одређеним условима утврђује однос између вредности добијених на основу мерења мерним инструментом или мерним системом или вредности представљених мерењем материјала и одговарајућих познатих вредности референтног стандарда;

15) Компјутеризовани систем је систем који обухвата унос података, електронску обраду и излаз наменских информација било за извештавање или за аутоматску контролу процеса;

16) Унакрсна контаминација је контаминација материјала или производа са другим материјалом или производом;

17) Готов производ је лек који је прошао све фазе производног процеса укључујући и завршно паковање;

18) Процесна контрола је контрола која се спроводи у току производње како би се пратио и по потреби прилагодио процес производње, а како би се постигло да лек одговара захтевима из спецификације. Контрола радне средине и опреме такође се може сматрати делом процесне контроле;

19) Међупроизвод је делимично обрађен материјал који мора да се подвргне даљој производњи пре него што постане полупроизвод;

20) Паковање је поступак који укључује све операције, укључујући пуњење и обележавање, којима се подвргава полупроизвод да би постао готов производ;

21) Материјал за паковање је било који материјал који се користи за унутрашње и спољне паковање лека, а који може бити примарни и секундарни у зависности од тога да ли је у директном контакту са производом, односно није у директном контакту са производом;

22) Производни поступци представљају детаљан опис операција које треба да се спроведу, мере опреза које треба да се предузму и друге мере које се директно или индиректно примењују при производњи лека;

23) Квалификација је документован поступак доказивања да сва опрема и системи правилно функционишу и да ће дати очекиване резултате;

24) Полазни материјал је активна супстанца, као и свака друга супстанца која се користи у производњи лека, изузев материјала за паковање;

25) Интерна провера је провера организована од стране самог произвођача лека за коју је одређено једно или више лица запослених код произвођача који врше проверу примене и спровођења смерница Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, као и Добре праксе у дистрибуцији;

26) Радиофармацеутски лек је готов лек који је припремљен пред непосредну употребу, који садржи један или више радионуклида (радиоактивних изотопа) намењених за медицинску примену;

27) Биотехнолошки лек је лек код кога се у производном процесу користе ћелије или организми који су добијени или модификовани рекомбинантном ДНК технологијом хибрида или другим технологијама у складу са савременим достигнућима науке;

28) Давалац уговорне производње, односно уговорне контроле квалитета је онај произвођач који нема услове за обављање одређених делова производње, односно одређеног производног поступка или који нема сопствену контролну лабораторију, односно услове за обављање одређене врсте испитивања квалитета лека;

29) Прималац уговорне производње, односно контроле квалитета је онај произвођач, односно контролна лабораторија са којом давалац уговорне производње, односно уговорне контроле квалитета закључује уговор о обављању уговорне производње, односно уговорне контроле квалитета за потребе даваоца;

30) Начело самодовољности је организован систем прикупљања и обраде крви од добровољних давалаца крви на територији Републике Србије за производњу довољне количине и врсте лекова из крви којима се задовољавају потребе Републике Србије;

31) Главна документација места производње SITE MASTER FILE (SMF) садржи специфичне информације о систему обезбеђења квалитета производње, односно контроле квалитета, односно о свим активностима које се спроводе на том месту производње.

Члан 3.

Производња лека обухвата поступак или поједине делове поступка фармацеутско-технолошког обликовања готовог лека, производњу супстанци, технолошку обраду, паковање, контролу квалитета, складиштење и дистрибуцију лекова.

Под паковањем у смислу става 1. овог члана подразумева се предузимање свих радњи у вези са паковањем лека, обележавањем спољнег и унутрашњег паковања лека и упутства за пацијента - корисника у складу са прописом којим се уређује обележавање спољнег и унутрашњег паковања лека, као и упутства за пацијента - корисника.

Производња супстанци из става 1. овог члана подразумева укупну или појединачну производњу или увоз активне супстанце ради даље прераде, као и различите поступке раздвајања и паковања активне супстанце пре употребе у производном процесу, укључујући и препакивање и поновно обележавање активне супстанце.

Члан 4.

Производњу лека може обављати само онај произвођач који има дозволу за производњу издату од надлежног министарства, а која се издаје за одређено место производње, одређени фармацеутски облик и одређен готов лек.

Ради добијања дозволе за производњу произвођач је дужан да надлежном министарству поднесе одговарајуће доказе о испуњености услова за производњу лека прописане законом којим се уређује област лекова и овим правилником, као и

да омогући несметан преглед места производње од стране надлежног министарства.

Произвођач готовог лека је онај произвођач који је пустио у промет одређену серију лека и одговоран је за производњу и пуштање у промет тог лека.

Члан 5.

Произвођач је дужан да производњу лекова обавља у складу са законом, одредбама овог правилника, дозволом за производњу, као и у складу са смерницама Добре произвођачке праксе и смерницама Добре праксе у дистрибуцији.

Произвођач је дужан да обезбеди систем контроле квалитета лека у складу са смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, као и у складу са смерницама Добре лабораторијске праксе.

Произвођач лека дужан је да успостави и одржава систем обезбеђења квалитета који треба да обезбеди да су развој и формулација фармацеутског облика лека у сагласности са смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе и смерница Добре лабораторијске праксе.

Члан 6.

Произвођач је дужан да производи оне лекове за које је добио дозволу за стављање у промет од Агенције за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: Агенција).

Произвођач је дужан да у производњи лекова за које је добио дозволу за стављање у промет од Агенције, употребљава само ону активну супстанцу која је наведена у документацији достављеној Агенцији у поступку издавања, односно обнове дозволе за стављање у промет, односно само ону активну сировину која је произведена у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

Произвођач је дужан да обезбеди да се сви производни поступци обављају у складу са документацијом која је достављена Агенцији у поступку издавања дозволе за стављање лека у промет.

Члан 7.

Под условима прописаним овим правилником врши се и производња лекова намењених за извоз, као и лекова за клиничко испитивање.

Одредбе овог правилника не односе се на услове за производњу хомеопатских лекова.

Производња лекова који садрже опојне дроге и психотропне супстанце, као и прекурсоре опојних дрога, обавља се у складу са законом којим се уређује област лекова, овим правилником, као и прописима у области опојних дрога, психотропних супстанци и прекурсора опојних дрога.

II. ПРОСТОР И ОПРЕМА

Члан 8.

Произвођач, у зависности од врсте производње, мора имати следеће просторије, односно простор:

1) складишне просторије за пријем, смештај и чување сировина, са осигураним условима карантина док траје поступак контроле квалитета;

2) складишне просторије за пријем, смештај и чување материјала за паковање производа, са осигураним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;

3) просторије за производњу и паковање производа;

4) просторије за привремени смештај и чување полупроизвода;

5) просторије за контролу квалитета сировина, материјала за паковање и готових лекова;

6) складишне просторије за смештај и чување готових лекова под декларисаним условима чувања, са осигураним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;

7) посебне просторије, односно безбедан и обезбеђен простор за складиштење и чување:

- а) пеницилинских антибиотика у облику сировина и полупроизвода,
- б) цефалоспоринских антибиотика у облику сировина и полупроизвода,
- в) цитостатика у облику сировина и полупроизвода,
- г) запаљивих и експлозивних материја,
- д) сировина које припадају групи опојних дрога, психотропних супстанци и прекурсора опојних дрога, као и готових лекова који садрже опојне дроге и психотропне супстанце,
- ђ) сировина које припадају групи отрова,
- е) имунобиолошких лекова који имају особину заразног материјала,
- ж) премикса,
- з) полазних материјала и производа који нису одобрени у поступку контроле квалитета, односно повучених и враћених из промета;
- 8) просторије за експедицију готових лекова;
- 9) санитарне просторије;
- 10) гардеробу;
- 11) канцеларијске просторије.

Просторије из става 1. тач. 1)-8) овог члана морају имати одговарајућу површину у зависности од планираног обима и врсте производње, коју процењује надлежно министарство у поступку издавања дозволе за производњу на основу закона којим се уређује област лекова и медицинских средстава, овог правилника, смерница Добре произвођачке праксе, као и смерница Добре праксе у дистрибуцији.

Члан 9.

Да би се ризик од озбиљне угрожености лекова због унакрсне контаминације свео на најмању могућу меру, за производњу одређених врста лекова код којих се употребљавају посебне врсте полазних материјала, као што су високо сензибилизирајући материјали (нпр. пеницилин) или биолошки препарати (нпр. од живих организама) потребно је обезбедити просторије одређене само за ту намену и одвојене од других просторија.

Производњу одређених врста лекова, као што су антибиотици, хормони, цитотоксични препарати, одређени високоактивни лекови, као и производњу немедицинских производа, не треба обављати у истим просторијама. За ове лекове, у изузетним случајевима, може се прихватити принцип кампањског рада (временско раздвајање производње различитих производа) у истим просторијама под условом да се предузму специфичне мере опреза и изврше потребне валидације.

Производња техничких отрова, као што су пестициди и хербициди, не сме се обављати у просторијама које се користе за производњу лекова.

Члан 10.

Ектоантипаразитици за спољну употребу на животињама који су добили дозволу за стављање у промет као лекови који се искључиво употребљавају у ветеринарској медицини, могу се производити и пунити кампањски у посебним просторијама за пестициде у којима се не смеју производити друге врсте лекова.

У поступку производње лекова из става 1. овог члана морају се примењивати одговарајуће и валидиране методе чишћења како би се спречила унакрсна контаминација.

Складиштење ектоантипаразита мора се обављати у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

Члан 11.

Просторије, односно простор за производњу лекова прописан овим правилником мора да испуњава следеће услове:

- 1) да је изграђен од чврстог материјала и да је грађевинско-технички погодан за одређену намену, односно да су зидови, подови и плафони глатких површина, израђени од материјала који није подложен пуцању и осипању, као и да се могу брзо и лако очистити, а по потреби и дезинфиковати;

2) да је осветљен, као и да су температура, влажност и вентилација одговарајући и без штетног директног или индиректног утицаја на несметано одвијање процеса производње и исправан рад уређаја, као и за прописан и безбедан пријем, смештај и чување сировина, полупроизвода, готових лекова и материјала за паковање;

3) да просторно и распоредом опреме и уређаја задовољавају потребе несметаног обављања процеса рада у свим фазама, без ризика и могућности замене или мешања различитих лекова и њихових компоненти;

4) да је прикључен на комуналну инфраструктуру (водовод, канализација, електрична мрежа и др.).

Члан 12.

Простор и опрема морају бити пројектовани, односно функционално повезани и изграђени тако да се сведе на минимум могућност грешке у поступку производње, односно да се на тај начин спречи контаминација, унакрсна контаминација и други негативни ефекти који би могли утицати на квалитет лека.

Ако се производни процес обавља у више просторија, рад мора да буде организован на такав начин да се производња одвија без икаквих опасности по квалитет лека.

Члан 13.

За производњу стерилних лекова, поред просторија, односно простора из члана 8. овог правилника, произвођач је дужан да обезбеди и посебне просторије, које морају да испуњавају следеће услове:

1) да су снабдевене филтрираним ваздухом ламинарног струјања под притиском вишим од притиска у суседним просторијама, а за случај пада надпритиска - контролним и сигналним уређајима;

2) да је обезбеђен потребан ниво херметичког затварања прозора, врата и осталих отвора и да је приступ у те просторије могућ само кроз:

а) просторију за пресвлачење и одлагање одеће и обуће са обезбеђеним уређајем за прање руку и дезинфекцију,

б) просторију за облачење стерилног радног одела, капа, маске, рукавица и навлака за обућу,

в) улаз за уношење полазног материјала и прибора.

Пре почетка и у току производње у просторијама из става 1. тачка 2) овог члана мора се у складу са стандардним оперативним поступцима произвођача, обавити рутинска контрола микробиолошке чистоће ваздуха, површина, уређаја и опреме, при чему се налази морају упоредити са утврђеним стандардима.

Члан 14.

За производњу имунолошких и биолошких лекова (серуми и вакцине) поред просторија из члана 8. овог правилника произвођач је дужан да обезбеди:

1) засебне просторије за смештај нетретираних и третираних животиња, са карантином;

2) просторије са уређајима и опремом за уништавање вирулентног бактериолошког материјала и заражених животиња;

3) просторије са опремом за имунолошку и токсиколошку контролу производа;

4) посебно намењен простор за производњу BCG вакцине и за руковање живим организмима који се користе у производњи туберкулинских производа;

5) посебно намењен простор који се користи за руковање са *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani* до завршетка процеса инактивације.

Члан 15.

Просторије прописане овим правилником морају да се одржавају тако да се материјали потребни за производњу налазе на означеном месту, а остали материјал који није прописан технолошким поступком производње (отпаци и остаци сировина, међупроизвода, готових производа и материјала за паковање, средстава за чишћење просторија и опреме, одевни предмети који су ван употребе, храна и др.) у другим за ту сврху одређеним просторијама.

Просторије морају редовно да се перу, чисте, по потреби дезинфикују и контролишу, у зависности од намене просторије, и у њима морају да стоје ознаке забране пушења, узимања хране и пића, као и друге забране које могу утицати на хигијенске услове.

Члан 16.

Премикс се мора производити у посебно намењеној просторији која не представља део главног производног простора произвођача.

Изузетно од става 1. овог члана премикс се може производити и у главном производном простору произвођача који је тампон зонама одвојен од производње других производа, како би се смањио ризик од контаминације другог производног простора, односно других производа.

У просторијама, односно простору у коме се производи премикс не могу се производити витаминско-минерални додаци храни за животиње.

Члан 17.

Произвођач лека мора да располаже одговарајућом опремом која испуњава следеће услове:

- 1) да је погодна за употребу, према техничким карактеристикама и капацитету;
- 2) да се по прописаним поступцима може редовно одржавати, калибрисати, чистити, и по потреби, дезинфиковати или стерилисати;
- 3) да је инсталирана на начин који спречава сваки ризик од грешке или контаминације;
- 4) да у току процеса производње буде обележена видним ознакама о називу, броју серије и другим подацима о производу.

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

Произвођач је дужан да обезбеди одговарајућу опрему за процесну контролу.

Члан 18.

Произвођач је дужан да изврши одговарајућу квалификацију опреме и система, калибрацију, односно баждарење, као и валидацију процеса производње.

Контролна лабораторија

Члан 19.

Контролна лабораторија, у зависности од врсте лека који се производи, односно који се контролише, мора да располаже са:

- 1) просторијама за хемијску, односно физичко-хемијску контролу;
- 2) просторијама за контролу микробиолошке чистоће;
- 3) просторијама за контролу биолошке активности, стандардизацију, вирусолошка и серолошка испитивања;
- 4) просторијама за контролу фармацеутско-технолошких карактеристика лека;
- 5) просторијама за контролу апирогености, нешкодљивости, локалне и системске подношљивости, као и других токсиколошких и фармаколошких својстава лека на експерименталним животињама;
- 6) просторијама за суву и влажну стерилизацију, депирогенизацију, и асептичан рад;
- 7) просторијама за смештај третираних и нетретираних животиња, са карантиним;
- 8) просторијама за прање лабораторијског посуђа и прибора;
- 9) просторијама за смештај контролних узорака, као и узорака којима се испитује стабилност и утврђује рок трајања, у складу са прописаним условима чувања;
- 10) просторијама за смештај сировина, стандарда, хемикалија и другог материјала, са издвојеним простором за чување лако запаљивих и експлозивних материјала;
- 11) санитарним просторијама са гардеробом.

Просторије из става 1. овог члана морају да испуњавају и друге услове прописане овим правилником.

Послови у контролној лабораторији обављају се у складу са смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, као и смерницама Добре лабораторијске праксе.

Члан 20.

Контролна лабораторија из члана 19. овог правилника мора да располаже опремом погодном за извођење физичко-хемијске, фармацеутско-технолошке, микробиолошке и биолошке контроле квалитета лекова.

Опрема из става 1. овог члана мора да буде сервисирана, односно атестирана, квалификована, калибрисана и баждарена о чему произвођач мора водити одговарајућу евиденцију.

Члан 21.

Контролна лабораторија мора да буде одвојена од производних зона.

Контролне лабораторије за контролу биолошких и микробиолошких препарата и радиоактивних изотопа морају да буду одвојене.

Контролна лабораторија мора да буде пројектована тако да одговара операцији која се у њој обавља, и мора имати довољно простора како би се избегле замене и унакрсна контаминација.

Контролна лабораторија мора да има одговарајући погодан простор за чување узорака и документације.

За заштиту осетљивих инструмената од вибрација, електроинтерференција, влажности итд. потребно је обезбедити одвојене просторије.

У контролној лабораторији у којој се рукује специјалним супстанцама, као што су биолошки и радиоактивни узорци, потребно је обезбедити специјалне услове.

III. КАДАР

Члан 22.

Произвођач мора имати на сваком месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства, довољан број запослених стручних лица са пуним радним временом, као и са потребним квалификацијама и практичним искуством за производњу лекова, и то:

1) најмање једно лице одговорно за производњу - које мора имати високу стручну спрему из области: фармације, медицине, хемије, технологије, биологије, молекуларне биологије, ветеринарске медицине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, као и специјализацију из области фармацеутске технологије, индустријске фармације, односно другу одговарајућу специјализацију у зависности од врсте производње, најмање три године радног искуства у производњи лекова, као и додатна потребна знања и искуства у зависности од врсте лекова који се производе код тог произвођача;

2) најмање једног квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет (QP) који мора имати завршен фармацеутски факултет са специјализацијом из области испитивања и контроле квалитета лека, односно другом одговарајућом специјализацијом или међународно признат сертификат за обављање тих послова (прихвата се и доказ из земаља Европске уније да одређено лице може обављати послове QP прописане смерницама Добре произвођачке праксе) и најмање три године радног искуства у производњи одређене врсте лекова које производи произвођач код кога обавља послове квалификованог фармацеута, или на пословима испитивања и контроле квалитета лека;

3) најмање једног квалификованог фармацеута одговорног за контролу квалитета (QC), који мора имати завршен фармацеутски факултет са специјализацијом из области испитивања и контроле квалитета лека и најмање три године радног искуства на пословима испитивања и контроле квалитета лека;

4) раднике са високом стручном спремом из области фармације, технологије, хемије, биологије, молекуларне биологије, медицине, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветеринарске медицине, са најмање једногодишњим радним искуством, под чијим се надзором

производе готови лекови и лековите супстанце и обавља процес међуфазне контроле квалитета;

5) раднике са високом стручном спремом из области фармације, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветеринарске медицине, са најмање једногодишњим радним искуством, под чијим се надзором обавља смештај, чување и издавање лековитих супстанци, као и складиштење и испоручивање готових лекова намењених за стављање у промет;

6) за производњу имунолошких и биолошких лекова - раднике са високом стручном спремом: медицинске, фармацеутске или ветеринарске струке за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, са последипломским усавршавањем, односно одговарајућом специјализацијом из области имунолошких и биолошких наука, под чијим се надзором обавља производња, контрола квалитета и стављање у промет имунобиолошких лекова;

7) најмање једно лице одговорно за послове обезбеђења квалитета (QA) са високом стручном спремом из области фармације, медицине, хемије, технологије, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветеринарске медицине, са најмање три године радног искуства на одговарајућим пословима;

8) раднике са најмање средњом стручном спремом, одговарајућег усмерења, оспособљене за производњу и контролу квалитета лекова;

9) раднике оспособљене за помоћне техничке послове у вези са производњом лекова.

Обавезе и одговорности квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет (QP) и квалификованог фармацеута одговорног за контролу квалитета (QC) могу бити обједињене у једној особи која је квалификовани фармацеут одговоран за контролу квалитета и пуштање серије лека у промет (QP - QC), под условом да произвођач лека нема сопствену контролну лабораторију на месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства.

Лице из става 2. овог члана мора имати завршен фармацеутски факултет са специјализацијом из области испитивања и контроле квалитета лека и најмање три године радног искуства на пословима испитивања и контроле квалитета лека.

Сматра се да лица из става 1. тач. 1)-3) и став 2. овог члана испуњавају услов у погледу прописане специјализације и ако су започела одговарајућу специјализацију у првом уписном року на одговарајућем факултету после дана ступања на снагу овог правилника.

У случају из става 4. овог члана произвођач је дужан да надлежном министарству достави доказ о испуњености услова у року од три године од дана започете специјализације.

Произвођач је дужан да надлежном министарству достави име лица из става 1. тач. 1)-3) и става 2. овог члана.

Члан 23.

Произвођач мора имати запослено лице одговорно за фармаковигиланцу за лекове из производног програма произвођача.

Лице из става 1. овог члана може обављати и друге послове у производњи, односно контроли квалитета лекова код произвођача.

Лице из става 1. овог члана мора имати високу стручну спрему фармацеутске струке, односно ветеринарске медицине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини.

Произвођач може поред кадра из члана 22. овог правилника, зависно од врсте производње, да има и одговарајући број радника са високом стручном спремом, фармацеутске, медицинске, стоматолошке, ветеринарске, хемијске, биолошке, технолошке и друге одговарајуће струке.

Члан 24.

Лица из члана 22. став 1. тач. 1)-3) овог правилника у доношењу стручних одлука не могу утицати један на другог у процесу производње, односно контроле квалитета лекова.

Лице из члана 22. став 1. тач. 2) и 3) и став 2. истог члана овог правилника, не може бити укључено у процес производње лека чију серију пушта у промет, односно чију серију контролише.

Члан 25.

Произвођач је дужан да има организациону шему функционалних целина у којима се обављају послови руковођења и надзора над процесом производње лекова као и лица из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника.

У организационој шеми из става 1. овог члана утврђује се однос надређености запослених лица у процесу производње, пуштања серије лека у промет, односно контроле квалитета и обезбеђења квалитета.

Произвођач је дужан да за лица из става 1. овог члана утврди специфична задужења са одговарајућим овлашћењима за спровођење њихових одговорности, а што се мора забележити у опису посла тих лица.

Лице из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и става 2. истог члана овог правилника, мора без одлагања писмено обавештавати надлежно министарство о проблемима у процесу производње који могу утицати на квалитет лекова, као и на редовно и континуирано пуштање серије лека у промет, односно снабдевање тржишта у Републици Србији лековима за које је добио дозволу за стављање у промет, као и да писмено обавештава надлежно министарство о намери произвођача да престане са производњом одређеног лека.

Лице из става 4. овог члана дужно је да писмено обавештење са наведеним разлозима за намеру произвођача да престане са производњом, достави надлежном министарству најкасније у року од шест месеци пре дана престанка производње одређеног лека.

Дужности лица из става 1. овог члана произвођач може посебним актом поверити овлашћеним заменицима тих лица који морају испуњавати исте услове у погледу стручне спреме, одговарајуће специјализације и радног искуства као и лица из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и става 2. истог члана овог правилника.

Организациона шема и опис послова запослених лица мора бити у складу са прописаним унутрашњим поступцима произвођача, односно поступка производње и обезбеђења квалитета.

Члан 26.

Произвођач је дужан да обезбеди свим запосленим лицима стручно и практично усавршавање за спровођење смерница Добре произвођачке праксе, а у зависности од послова који се обављају и усавршавање за спровођење Добре контролне лабораторијске праксе, смерница Добре лабораторијске праксе, као и смерница Добре праксе у дистрибуцији и праћење свих научно-техничких достигнућа у области производње лекова.

Произвођач је дужан да обезбеди свим запосленим лицима спровођење почетне и трајне, теоретске и практичне обуке у циљу упознавања укупног система обезбеђења квалитета, уз обавезну процену успешности спроведених обука за сваког запосленог.

Члан 27.

Произвођач је дужан да спроводи програм заштите здравља на раду запослених, у складу са прописима из области безбедности и здравља на раду, као и да спроводи прописе у области санитарног надзора.

IV. КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Члан 28.

Произвођач је дужан да има одељење за контролу квалитета које има на располагању једну или више лабораторија за контролу квалитета са одговарајућим кадром и опремом за контролу квалитета полазних материјала, материјала за

паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових лекова, у којима се врши контрола квалитета сваке серије лека у складу са смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе.

Члан 29.

Произвођач је дужан да обезбеди да се у поступку контроле квалитета:

1) узорци полазних материјала, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових лекова узимају помоћу метода одобрених од контроле квалитета;

2) валидирају методе испитивања лекова;

3) води евиденција ручно, односно помоћу инструмената, као доказ да су стварно извршени сви потребни поступци узорковања, контроле и испитивања, с тим да се свако одступање бележи и испитује;

4) готови производи садрже активне састојке који одговарају квалитативном и квантитативном саставу лека описаном у документацији поднетој уз захтев Агенцији за издавање дозволе за стављање лека у промет, као и да су задовољавајуће чистоће и упаковани у одговарајућу амбалажу и исправно обележени;

5) води евиденција о резултатима испитивања и о томе да ли је испитивање полазних материјала, материјал за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових производа, правилно процењено према спецификацији, с тим да процена производа обухвата преглед и анализу релевантне производне документације и процену одступања од одобрених поступака;

6) ни једна серија лека не пушта у промет пре него што квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и става 2. истог члана овог правилника, потврди да је лек у складу са документацијом која је поднета Агенцији уз захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет;

7) задржи довољно референтних и контролних узорака полазних материјала и готових лекова за будуће испитивање, ако је то потребно, као и да се лек чува у свом финалном паковању, осим ако се ради о изузетно великим паковањима.

Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и става 2. истог члана овог правилника, својим потписом у сертификату анализе, регистру или еквивалентном документу, потврђује квалитет сваке серије лека која се пушта у промет.

Члан 30.

Лабораторија у којој се контролише квалитет лековитих супстанци и готових лекова дужна је да у складу са одредбама Националне фармакопеје, односно Европске фармакопеје, као и посебних прописа, односно других међународно признатих метода, врши квалитативну и квантитативну контролу свих лекова из производног програма произвођача.

Лабораторија је самостална у вршењу послова и задатака контроле квалитета лекова.

Члан 31.

Произвођач је дужан да спроводи све операције испитивања лека описане у документацији која је поднета Агенцији за добијање дозволе за стављање лека у промет, а које се обављају према одобреним методама.

Произвођач је дужан да врши валидацију аналитичких метода испитивања лека.

Добијене резултате испитивања лека треба евидентирати и проверити ради потврђивања њихове међусобне доследности.

Члан 32.

Произвођач је дужан да извршена испитивања лека евидентира, а евиденција треба да садржи најмање следеће податке:

1) назив материјала или производа, и где је то применљиво, облик дозирања;

2) број серије, и где то одговара, произвођача, односно испоручиоца;

3) позивање на одговарајуће спецификације и поступке испитивања;

- 4) резултате испитивања, укључујући и примедбе и прорачуне, као и позив на одговарајуће сертификате анализа;
- 5) датум испитивања;
- 6) иницијале лица која су обављала испитивања;
- 7) иницијале лица која су оверила испитивања и прорачуне, кад то одговара;
- 8) јасну изјаву о одобравању или одбијању (или другој одлуци у погледу статуса, односно да ли је одобрено или одбијено) са датумом и потписом одређеног одговорног лица.

Члан 33.

Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника, дужан је да у поступку доношења одлуке о пуштању серије лека у промет, поред аналитичких резултата, узме у обзир и податке о условима производње, резултате процесне контроле, производну документацију, усклађеност квалитета производа са спецификацијама, као и информације унете на унутрашње и спољње паковање лека.

Члан 34.

Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника дужан је да обезбеди да су пре одобравања серије лека и пре пуштања серије лека у промет, задовољени најмање следећи захтеви:

- 1) да је свака серија произведена и испитана у складу са дозволом за стављање лека у промет;
- 2) да је производња спроведена у складу са смерницама Добре произвођачке праксе, односно да је извршена контрола у складу са Добром контролном лабораторијском праксом, а у случају увоза серије лека из земље која није чланица Европске уније, у складу са стандардима који су најмање еквивалентни стандардима Добре произвођачке праксе Европске уније;
- 3) да су главни производни процес и метод испитивања валидирани, као и да су узети у обзир стварни услови производње и евиденције о производњи;
- 4) да су било које неусаглашености или планиране измене у производњи или контроли квалитета одобрене од стране лица одговорних у складу са утврђеним системом код произвођача, а било које измене које захтевају варијацију дозволе за стављање лека у промет, односно измену дозволе за производњу, пријављене и одобрене од стране Агенције, односно надлежног министарства;
- 5) да су све неопходне провере и тестови урађени укључујући и било какво додатно узорковање, да су урађени тестови или провере инициране због неусаглашености или планираних измена;
- 6) да је сва неопходна производна документација и документација о контроли квалитета потпуна и спроведена од стране за то одговорног лица;
- 7) да су сви задаци извршени у складу са захтевима система обезбеђења квалитета;
- 8) да су узете у обзир било које друге чињенице које су познате, а које су од значаја за квалитет серије лека.

Члан 35.

Узорке сваке серије готовог лека произвођач је дужан да чува најмање годину дана после истека рока употребе лека.

Произвођач је дужан да чува довољно узорака сваке серије лека који се клинички испитује, као и кључних компоненти финалног паковања лека који је коришћен за сваку серију лека, најмање две године после завршетка или прекида последњег клиничког испитивања лека у којем је коришћена поједина серија лека, у зависности од тога који је период дужи. Сви наведени узорци морају бити на располагању надлежном министарству.

Произвођач је дужан да чува узорке полазних супстанци (осим растварача гасова и воде) које су коришћене за производњу, најмање две године после стављања серије лека у промет. Овај период може бити краћи за оне сировине које

нису стабилне, а што се мора навести у одговарајућим захтевима квалитета. Сви наведени узорци морају бити на располагању надлежном министарству.

За полазне супстанце и лекове који се производе појединачно или у малим количинама, ако њихово чување може изазвати посебне потешкоће, произвођач може у договору са надлежним министарством утврдити друге услове узорковања и чувања.

Члан 36.

Произвођач је дужан да води евиденцију и чува документацију која се односи на квалитет лека, одговарајуће спецификације, производне формулације, методе, упутства за производњу и паковање, процедуре и води евиденције о сваком извршеном поступку производње и испитивања.

Документација из става 1. овог члана која се односи на сваку серију готовог лека мора бити јасна, веродостојна, одобрена и ажурирана.

Произвођач је дужан да омогући праћење производних поступака сваке серије готовог лека, као и промене током развоја лека намењеног клиничком испитивању, дистрибуцију и следивост сваке серије лека (подаци о броју серије и сертификат о извршеној контроли квалитета лека).

Произвођач је дужан да документацију о производњи и дистрибуцији води на такав начин да је омогућена следивост лека.

Члан 37.

Произвођач је дужан да чува документацију о свакој серији лека најмање годину дана после истека рока употребе лека или пет година од датума пуштања серије лека у промет.

Произвођач је дужан да чува документацију о свакој серији лека намењеног за клиничко испитивање, најмање пет година после завршетка последњег клиничког испитивања у којем је серија лека употребљена.

Члан 38.

Ако произвођач уместо штампане документације користи компјутеризовани систем, фотографске или друге системе за обраду и архивирање податка, дужан је да изврши валидацију свих система и да докаже да ће подаци, у току предвиђеног периода, бити адекватно сачувани.

Када се користи компјутеризовани систем произвођач је дужан да обезбеди заштиту података од неовлашћеног уласка у базу података, као и неизбрисиви запис сваког уноса или прегледа базе са податком о лицу који тај посао обавља.

Подаци архивирани у компјутеризованом систему морају бити заштићени од оштећења и губитка израдом копија или преносом у други сигуран систем чувања података.

Подаци које чува произвођач морају бити доступни и читљиви, односно морају се доставити на захтев надлежног министарства.

Члан 39.

Произвођач врши пријем и складиштење сировина, амбалаже и готових производа, као и производњу, контролу квалитета и промет лекова, под контролним бројем.

Контролни број је основни идентификациони податак о свакој серији производа и треба да садржи најмање број серије, месец и годину улазне контроле квалитета сировине и материјала за паковање, односно број производне серије лека који се не може понављати.

Члан 40.

Произвођач је дужан да за сваки лек, пре почетка производње, изврши проверу да ли су технолошки поступак и квалитет сировина, материјала за паковање и готовог лека дефинисани (утврђени) пре почетка производње и да ли је производни поступак проверен и стабилизovan приликом увођења сваког лека у редовну производњу, на основу прописане производне документације која мора да садржи најмање скраћени поступак производње, производни норматив и спецификацију опреме која се користи у производњи.

Један примерак производне документације из става 1. овог члана чува лице одговорно за производњу и тај примерак доступан је надлежном министарству које врши надзор над радом произвођача.

Члан 41.

Производни поступак мора се изводити по унапред одређеним писменим упутствима и поступцима који су у складу са Добром произвођачком праксом.

Произвођач је дужан да валидира сваки нови поступак производње или његову важнију промену, укључујући и значајније промене опреме и полазних материјала, с тим да критичне фазе производног поступка произвођач обавезно мора ревалидирати у одређеном временском периоду.

Произвођач је дужан да документовано и детаљно испита сва одступања од прописаних поступака у процесу производње, уз коментар и потпис квалификованог фармацеута из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника.

Члан 42.

Произвођач је дужан да испита и евидентира сваку рекламацију у вези са одређеним недостатком лека и да успостави систем поступања и евидентирања рекламација.

Произвођач је дужан да одреди одговорно лице за обраду рекламација и доношење одлука о мерама које треба предузети.

Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника и лице одговорно за обезбеђење квалитета морају бити упознати са сваком рекламацијом и испитивањем рекламације или повлачењем лека из промета.

Свака рекламација која се односи на неисправност лека треба да буде евидентирана са свим оригиналним детаљима и да се темељно испита уз учешће квалификованог фармацеута.

Члан 43.

Произвођач је дужан да има организован систем за брзо повлачење готовог лека из промета, са одговарајућим степеном хитности.

Произвођач је дужан да о поступку повлачења готовог лека из промета поседује документацију која се редовно контролише и ажурира по потреби.

О потреби да се одређени лек повуче из промета због тога што је, или што се сумња да је лек неисправан, произвођач је дужан да хитно обавести надлежна министарства, велледрогерије, увознике, односно извознике тог лека, ради обезбеђења следивости поступка повлачења готовог лека из промета од произвођача до крајњег корисника.

Произвођач је дужан да одреди одговорно лице за спровођење и координацију повлачења лека из промета, које је независно од организације продаје и маркетинга.

Члан 44.

Произвођач је дужан да организује поступак интерне провере ради праћења примене и поштовања смерница Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, смернице Добре лабораторијске праксе, смернице Добре праксе у дистрибуцији и да предлаже потребне превентивне и корективне мере.

Поступком интерне провере произвођач је дужан да периодично проверава да ли просторије, опрема, запослени, документације, производње, контроле квалитета, дистрибуције лекова, система обраде, рекламације и повлачења лека из промета и обезбеђивање квалитета, поштују претходно утврђен програм, ради верификације њихове усаглашености са принципима обезбеђења квалитета.

Произвођач је дужан да о интерној провери из става 2. овог члана сачини извештај који садржи сва запажања о извршеној контроли и предложи предузимање корективних мера.

У поднетом извештају из става 3. овог члана потребно је евидентирати и мере које су предузете поводом предложених корективних мера.

V. ПРОИЗВОДЊА РАДИОФАРМАЦЕУТСКИХ ЛЕКОВА, БИОТЕХНОЛОШКИХ ЛЕКОВА, КАО И ЛЕКОВА ИЗ КРВИ ХУМАНОГ ПОРЕКЛА

Члан 45.

Произвођач радиофармацеутских лекова, биотехнолошких лекова, као и лекова произведених из крви хуманог порекла, дужан је да, поред услова прописаних законом којим се уређује област лекова, услова прописаних овим правилником, испуни и посебне специфичне услове за производњу ових лекова, ради смањења ризика у току производног процеса у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

Радиофармацеутски лекови

Члан 46.

Произвођач може да производи радиофармацеутски лек као:

- 1) радиофармацеутик - сваки лек, који када је спреман за коришћење, садржи један или више радионуклеида намењених за медицинску примену;
- 2) радионуклеидни генератор - сваки систем у који је уграђен радионуклеид (предак) чијим се радиоактивним распадом добија други радионуклид (потомак), који се из система уклања елуирањем или било којом другом методом и који се користи у радиофармацеутском леку;
- 3) радиофармацеутски кит - сваки препарат који реконституисањем, односно мешањем са радионуклеидима даје готов радиофармацеутски лек;
- 4) радиофармацеутски прекурсор - сваки радионуклид који је произведен за радиообележавање неке друге супстанце пре њене примене.

Члан 47.

Произвођач који производи радиофармацеутски лек мора да има дозволу за производњу радиофармацеутског лека издату од надлежног министарства, као и да испуњава и услове утврђене прописима којима се уређује област заштите од јонизујућих зрачења.

Члан 48.

Код производње радиофармацеутских лекова посебна пажња мора се обратити на спречавање унакрсне контаминације, одговарајућег чувања радионуклидних контаминаната и уклањање радиоактивног отпада.

Члан 49.

У погледу простора произвођач радиофармацеутског лека мора да, поред услова прописаних овим правилником, испуњава и следеће услове:

- 1) да је простор изграђен од чврстог материјала и да је грађевинско-технички погодан за намену производње радиофармацеутског лека, односно да су подови и зидови глатких површина, израђени од материјала који се може лако очистити, а по потреби и лако деконтаминирати;
- 2) да је обезбеђен потребан ниво херметичког затварања прозора, врата и осталих отвора, са притиском у просторији нижим од оног у околним зонама (потпритисак);
- 3) ваздух који се одводи из зона у којима се рукује радиоактивним материјалом не сме да кружи у затвореном систему, а одводи за ваздух морају да су пројектовани тако да се спречи загађење околине радиоактивним честицама и гасовима (филтри);
- 4) да просторно и распоредом опреме и уређаја задовољавају услове за несметано обављање процеса рада у свим фазама, без ризика и могућности замене или мешања различитих лекова и њихових компоненти;
- 5) да је приступ у те просторије могућ само кроз одговарајуће пропуснике за пресвлачење, умивање и деконтаминацију;

6) просторије морају редовно да се перу, дезинфикују и контролишу на начин предвиђен прописима за рад у радиоизотопној лабораторији са изворима јонизујућег зрачења.

Поред услова из става 1. овог члана, произвођач радиофармацеутског лека мора да испуњава и посебне услове којима се обезбеђује заштита од јонизујућег зрачења, у складу са прописима којима се уређује заштита од јонизујућег зрачења.

Члан 50.

За стерилне радиофармацеутске лекове простор за производњу (производна зона) мора одговарати условима средине прописаним за стерилне лекове ради свођења на најмању могућу меру ризика од микробиолошке контаминације, као и контаминације честицама и пирогеним материјама.

Члан 51.

Простор за производњу радиофармацеутских китова и додатног прибора за генераторске системе (стерилни раствори за елуирање колона, стерилне вакумиране бочице) мора одговарати условима прописаним за производњу стерилних лекова.

Члан 52.

У просторијама у којима се производе радиофармацеутски лекови на видном месту мора бити истакнуто упутство о спровођењу мера заштите од јонизујућег зрачења запослених и радне средине, као и упутство о поступању у случају контаминације и начину спровођења деконтаминације у складу са законом којим се уређује заштита од јонизујућег зрачења.

Члан 53.

Радиофармацеутски лекови треба да се производе, чувају, пакују и контролишу у просторијама које су за то намењене и које су одвојене од осталих просторија.

Како би се на најмању могућу меру свео ризик унакрсне контаминације или замене, мора се избегавати производња различитих радиофармацеутских лекова на истом радном месту и у исто време.

Члан 54.

Опрема која се користи за производњу радиофармацеутских лекова мора да буде намењена искључиво за производњу тих лекова.

Произвођач радиофармацеутских лекова мора да располаже одговарајућом опремом која је према техничким карактеристикама и капацитету погодна за планирану и безбедну употребу. Производна опрема треба да буде пројектована, смештена и одржавана на начин који одговара њеној намени.

Члан 55.

За производне и контролне поступке произвођач радиофармацеутских лекова мора да, поред опреме прописане овим правилником, обезбеди и одговарајући број вага, калибратора доза радиоактивности и других мерних инструмената одговарајућег распона и активности.

Инструменти за мерење, вагање, бележење и контролу морају се баждарити и проверавати одговарајућим методама у дефинисаним интервалима, о чему треба водити одговарајућу евиденцију.

Члан 56.

Произвођач радиофармацеутских лекова дужан је да сву опрему редовно одржава, врши калибрацију, чисти и по потреби дезинфикује или стерилише.

Опрема која се користи за производњу радиофармацеутских лекова мора се подвргавати планском одржавању и валидацији, а употребу опреме после интервенција одржавања и валидације треба да одобри унутрашња контрола произвођача.

Члан 57.

Произвођач радиофармацеутских лекова мора да има одговарајући број запослених лица, и то:

1) најмање једно лице одговорно за производњу - које мора имати високу стручну спрему из области: фармације, технологије, хемије или биологије, са одговарајућим усавршавањем у области радиофармације и радиохемије (специјализација или последипломске студије) и најмање три године радног искуства у производњи радиофармацеутских лекова;

2) најмање једног квалификованог фармацеута одговорног за контролу квалитета и пуштање серије лека у промет из члана 22. став 2. овог правилника, који мора имати завршен фармацеутски факултет са одговарајућим усавршавањем у области радиофармације и радиохемије (последипломске студије или специјализација) и најмање три године радног искуства на пословима испитивања и контроле квалитета лека;

3) раднике са високом стручном спремом из области физике, физичке хемије или електротехнике (техника ризика) са одговарајућим усавршавањем у области радиофармације и радиохемије (специјализација или последипломске студије), и најмање три године радног искуства у струци под чијим се надзором обављају сва физичкохемијска мерења при контроли квалитета радиофармацеутских лекова;

4) најмање једног радника са високом стручном спремом, са најмање једногодишњим радним искуством, који је одговоран за спровођење мера заштите од јонизујућег зрачења;

5) запослене са најмање средњом стручном спремом одговарајућег усмерења за производњу и контролу радиофармацеутских лекова;

6) раднике оспособљене за помоћне техничке послове у вези са производњом радиофармацеутских лекова.

Ако произвођач поред других врста лекова производи и радиофармацеутске лекове не мора имати запослено лице из става 1. тач. 1) и 2) овог члана, већ лице из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника које мора имати одговарајуће усавршавање у области радиофармације и радиохемије.

Члан 58.

За производњу радиофармацеутских лекова произвођач је дужан да обезбеди додатну обуку запосленим, ради стицања специфичних знања за производњу ове врсте лекова, као и одговарајућу обуку за заштиту од јонизујућих зрачења.

Члан 59.

Произвођач радиофармацеутских лекова дужан је да обезбеди сталну процену ефикасности система обезбеђења квалитета, валидацију производног процеса, контролу у процесу производње, праћење параметара производње и радне околине, а посебно за радиофармацеутске лекове који су због кратког полувремена распада пуштени у промет пре завршетка одређених тестова контроле квалитета.

Произвођач радиофармацеутских лекова дужан је да обезбеди процедуру за тренутно повлачење лека из промета, у случају када је то потребно.

Биотехнолошки лекови

Члан 60.

За производњу биотехнолошких лекова произвођач је дужан да запосленима (укључујући и лица задужена за одржавање хигијене, одржавање или контролу квалитета) обезбеди додатну обуку специфичну за производњу ових лекова, а посебно из хигијене и микробиологије.

Лице из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника, који ради у производњи биотехнолошких лекова, треба да има одговарајуће образовање у одговарајућим научним дисциплинама из области бактериологије, биологије, биометрије, хемије, медицине, фармације, биохемије, фармакологије, вирусологије, имунологије и ветерине.

Члан 61.

Произвођач биотехнолошких лекова дужан је да обезбеди додатне мере предострожности у производњи како би се смањио ризик унакрсне контаминације између биолошких лекова, а посебно током оних фаза производног процеса у којима се користе живи организми.

За производњу биотехнолошких лекова мора се употребљавати посебно намењен простор и опрема.

Члан 62.

Произвођач биотехнолошких лекова, код кога се у производном процесу користе ћелије или организми који су добијени или модификовани рекомбинантном ДНК, технологијом хибрида или другим технологијама, дужан је да у свим фазама производње успостави одговарајућу контролу и сталну процену ефикасности система обезбеђења квалитета, како би се осигурао квалитет активне фармацеутске супстанце или интермедијера.

Лекови из крви хуманог порекла

Члан 63.

Крв и састојци крви хуманог порекла који се употребљавају као полазне супстанце за производњу лека морају бити прикупљене и обрађене у складу са прописима о трансфузиолошкој служби, односно у складу са прописима о прикупљању и обради крви хуманог порекла и њених састојака.

Прикупљање крви хуманог порекла или плазме од добровољних давалаца намењених за производњу лекова, сматра се делом производног процеса и мора се обављати у складу са одговарајућим системом обезбеђења квалитета.

Произвођач лекова из крви хуманог порекла дужан је да примењује најновија научно-техничка достигнућа, Европску фармакопеју, као и препоруке Светске здравствене организације за област лекова из крви хуманог порекла.

Члан 64.

Произвођач који производи лекове из крви хуманог порекла дужан је да предузме посебне мере за спречавање преноса заразних болести које се преносе путем крви, и то:

1) мора увести проверен систем квалитета, односно евиденција које обезбеђују прецизну идентификацију давалаца крви и плазме, као и центара за сакупљање људске крви;

2) мора користити одговарајуће методе за уклањање, односно инактивацију патогених вируса који се преносе путем крви;

3) мора примењивати валидиране поступке чишћења апарата.

Пре било каквог пуштања у промет, односно фракционисања узорака крви хуманог порекла или плазме, или било ког њиховог деривата, произвођач мора да изврши тестирање и докаже да су нереактивни на следеће маркере специфичних агенаса, преносилаца болести:

1) HBsAg, користећи валидирани и осетљиви ELISA или RIA тест;

2) антитела на HIV1 и HIV2;

3) антитела на HCV.

Поред мера из става 1. овог члана потребно је да произвођач изврши и испитивање на друге вирусе у складу са савременим сазнањима о инфективним агенсима, као и достигнућима одговарајућих метода испитивања.

О методама за уклањање, односно инактивацију патогених вируса који се преносе путем крви произвођач је дужан да обавести министарство надлежно за послове здравља.

Члан 65.

У производњи лекова из крви хуманог порекла и крвних састојака који су намењени за промет у Републици Србији, произвођач са седиштем у Републици Србији мора поштовати начело самодовољности, односно да се у производњи лекова из крви хуманог порекла, у највећој могућој мери, користе залихе крви из Републике Србије.

VI. УГОВОРНА ПРОИЗВОДЊА, ОДНОСНО УГОВОРНА КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Члан 66.

За обављање било ког дела производње, односно одређеног производног поступка или послова везаних за производњу лека, произвођач може закључити

писмени уговор о уговорној производњи са другим произвођачем лека (давалац и прималац), у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

Члан 67.

Произвођач који нема сопствену контролну лабораторију може користити услуге друге овлашћене лабораторије која за обављање делатности контроле квалитета има дозволу надлежног министарства, са којом произвођач закључује писмени уговор о уговорној контроли квалитета (давалац и прималац).

Члан 68.

Уговор из чл. 66. и 67. овог правилника сачињава се у писменој форми којим се морају јасно утврдити обавезе сваке уговорне стране у погледу производње, односно контроле квалитета, а посебно обавезе уговорних страна о поштовању смерница Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе.

Уговор из става 1. овог члана треба да предвиди начин на који квалификовани фармацеут који пушта серију лека у промет обезбеђује да је свака серија лека произведена, односно контролисана у складу са захтевима из дозволе за стављање лека у промет, с тим да серију лека одобрава квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тач. 1)-3) и став 2. истог члана овог правилника оног произвођача који пушта серију лека у промет.

Уговор из става 1. овог члана треба јасно да предвиди ко је одговоран за куповину материјала, испитивање и одобравање материјала, производњу и контролу квалитета, укључујући и процесну контролу, као и ко је одговоран за узорковање и анализу.

Уговором из члана 67. овог правилника мора се предвидети да ли прималац узима узорке у просторијама произвођача или на други начин.

Члан 69.

Давалац је одговоран за процену компетентности примаоца да успешно обави посао уговорне производње, односно уговорне контроле квалитета.

Давалац треба да обезбеди примаоцу све информације потребне за исправно обављање уговорених поступака у складу са дозволом за стављање лека у промет, као и у сагласности са свим другим условима прописаних законом и овим правилником.

Давалац треба да обезбеди да сви производи и материјали који се испоручују примаоцу буду у складу са својим спецификацијама, односно да је производ одобрио квалификовани фармацеут из члана 22. овог правилника.

Члан 70.

Прималац мора имати одговарајуће просторије и опрему, знање и искуство, као и кадар потребан за успешно обављање посла који је наручио давалац.

Уговорну производњу може преузети само произвођач који има дозволу за производњу издату од стране надлежног министарства.

Прималац треба да обезбеди да сви производи или материјали који су му испоручени одговарају намераваној сврси.

Прималац не сме да пренесе на трећу страну било који посао поверен њему у складу са уговором из чл. 66. и 67. овог правилника, без претходне процене и дозволе таквог посла од стране даваоца. Послови закључени између примаоца и треће стране треба да обезбеде да су производне и аналитичке информације на исти начин расположиве као и између првобитног даваоца и примаоца.

Члан 71.

Произвођач лекова дужан је да почетком сваке календарске године достави надлежном министарству ажуран примерак главне документације места производње (SMF) за које је дозвола издата.

Примерак главне документације места производње из става 1. овог члана треба да садржи важеће податке од значаја за инспекцијски надзор над радом произвођача, а најмање:

1) опште административне податке о месту производње, контроли квалитета и пуштању серије лека у промет и списак лекова за које је произвођач добио дозволу за производњу;

2) информације о броју запослених и одговорних лица са прилогом организационе шеме;

3) информације о производном простору и опреми са шемама и цртежима производних и зона контроле квалитета, вентилационог система и система за производњу воде;

4) информације о главној производној и лабораторијској опреми, превентивном одржавању, квалификацији и калибрацији;

5) информације о начину вођења (припреме, ревизије и дистрибуције) документације обезбеђења квалитета;

6) информације о производним процесима и опис основног принципа валидације процеса;

7) информације о активностима које се спроводе у оквиру контроле квалитета;

8) информације о уговорној производњи, односно контроли квалитета;

9) информације о дистрибуцији, рекламацијама и повлачењу лекова из промета;

10) информације о интерним проверама.

VII. ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 72.

Произвођач који је добио дозволу за производњу пре дана ступања на снагу овог правилника, дужан је да усклади производњу са одредбама овог правилника, најкасније до 1. августа 2009. године.

Члан 73.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи Правилник о условима које морају испуњавати предузећа и друга правна и физичка лица која производе лекове који се употребљавају у медицини и стоматологији ("Службени лист СРЈ", број 16/94).

Члан 74.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у "Службеном гласнику Републике Србије".

Број 110-00-393/2007-03

У Београду, 11. марта 2008. године

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