

Na osnovu člana 98. stav 2, člana 103. stav 7. i člana 104. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik RS", broj 30/10),
Ministar zdravlja donosi

Pravilnik o uslovima za proizvodnju lekova, sadržaju obrasca dozvole za proizvodnju leka i Registru izdatih dozvola za proizvodnju lekova

Pravilnik je objavljen u "Službenom glasniku RS", br. 18/2012 od 9.3.2012. godine.

I. UVODNE ODREDBE

1. Sadržina pravilnika

Član 1.

Ovim pravilnikom propisuju se uslovi u pogledu prostora, opreme, kadra kao i drugi uslovi koje mora da ispunjava pravno lice koje proizvodi lekove koji se koriste u humanoj medicini, odnosno veterinarskoj medicini (u daljem tekstu: proizvođač lekova), sadržaj obrasca dozvole za proizvodnju leka koji se koristi u humanoj medicini i podaci koji se upisuju u Registar izdatih dozvola za proizvodnju lekova koji se koriste u humanoj medicini (u daljem tekstu: Registar), kao i način upisa u Registar.

2. Značenje izraza

Član 2.

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku imaju sledeće značenje:

1) Kontrola kvaliteta predstavlja sistem uzorkovanja, specifikacije i ispitivanja, kao i postupak organizacije dokumentovanja i odobravanja od strane odgovornih lica proizvođača leka, koji obezbeđuje vršenje neophodnih i relevantnih ispitivanja pre odobravanja za upotrebu svih polaznih materijala, međuproizvoda, odnosno pre puštanja u promet serije leka, odnosno pre ocene njihovog kvaliteta kao zadovoljavajućeg. Kontrola kvaliteta obuhvata laboratorijsku kontrolu, kao i donošenje svih drugih odluka koje mogu uticati na kvalitet proizvoda.

Kontrola kvaliteta ostvaruje se u proizvodnji (na početku i tokom procesa proizvodnje), na uzorcima serije proizvedenih lekova i na uzorcima uzetim iz prometa (kontrola posle stavljanja u promet);

2) Obezbeđenje kvaliteta (QA) predstavlja sledivi proces kojim se kvalitet uvodi u sve faze proizvodnje, uključujući i sistem dokumentovanog praćenja svih sastojaka i pojedinačnog proizvodnog procesa, odnosno kontrolu kvaliteta, koja obuhvata sve kontrole u odnosu na kvalitet leka;

3) Validacija je dokumentovan postupak koji se sprovodi u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse (GMP) kojim se potvrđuje da metode, sistemi, oprema, procesi, određeni proizvodni postupak ili sveukupne aktivnosti u proizvodnji nekog leka dovode konzistentno do očekivanih rezultata;

4) Lice odgovorno za proizvodnju je lice sa kojim je proizvođač zaključio ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme koje je odgovorno za pripremu i sprovođenje procesa proizvodnje leka;

5) Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta (QC) je lice sa kojim je proizvođač zaključio ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme koje je odgovorno za kontrolu kvaliteta svake serije leka, odnosno koje je odgovorno za kvalitet leka tokom procesa proizvodnje leka, uključujući sistem dokumentacionog praćenja svih polaznih supstanci (aktivne supstance i pomoćne supstance), materijala za pakovanje, poluproizvoda, proizvodnih postupaka, kao i ispitivanja gotovog leka;

6) Kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet (QP) je lice sa kojim je proizvođač zaključio ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme, koje donosi odluku i odobrava puštanje serije leka u promet;

7) Dobra proizvođačka praksa je deo obezbeđenja kvaliteta kojim se obezbeđuje da se lekovi dosledno proizvode i kontrolišu u skladu sa propisanim standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namenu i zahtevima iz dozvole za stavljanje leka u promet, odnosno specifikacije proizvoda.

Dobra kontrolna laboratorijska praksa je deo Dobre proizvođačke prakse, na osnovu koje se vrši kontrola kvaliteta leka;

8) Smernice Dobre proizvođačke prakse jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta koji se odnosi na organizovanje proizvodnje lekova, kontrolu kvaliteta lekova i sprovođenje nadzora.

Smernice Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance su deo Smernica Dobre proizvođačke prakse;

9) Smernice Dobre prakse u distribuciji (GDP) jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta koji se odnosi na organizovanje i sprovođenje nadzora u distribuciji lekova od proizvođača do krajnjeg korisnika;

10) Smernice Dobre laboratorijske prakse (GLP) jesu sistem smernica za obezbeđenje kvaliteta u organizovanju i sprovođenju laboratorijskog rada u predkliničkim ispitivanjima;

11) Nadležno ministarstvo je ministarstvo nadležno za poslove zdravlja, za lekove koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, i ministarstvo nadležno za poslove veterine, za lekove koji se isključivo upotrebljavaju u veterinarskoj medicini;

12) Serija je definisana količina polaznih materijala (polaznih supstanci ili materijala za pakovanje) ili proizvoda izrađenih tokom jednog procesa proizvodnje, odnosno izrade ili u seriji procesa proizvodnje, a koja zbog toga treba da bude homogena.

Serija leka podrazumeva ukupnu količinu leka (finalnog farmaceutskeg oblika) koja je proizvedena od iste početne količine polaznih materijala, izrađena tokom jednog procesa proizvodnje, ili jednog postupka sterilizacije, a u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina leka koja je proizvedena u određenom periodu;

13) Broj serije je određena kombinacija brojeva, odnosno slova koje specifično identifikuju seriju;

14) Polazna supstanca, odnosno sirovina za farmaceutsku upotrebu je svaka supstanca koja se koristi u proizvodnji leka (aktivne supstance i pomoćne supstance);

15) Aktivna supstanca je bilo koja supstanca ili kombinacija supstanci koja se koristi u proizvodnji leka i koja tako postaje aktivni sastojak proizvedenog leka, a namena joj je da utiče na farmakološku aktivnost ili da na drugi način direktno utiče u dijagnostici, lečenju, ublažavanju, nezi, prevenciji bolesti ili da utiče na strukturu ili funkcije organizma;

16) Pomoćna supstanca (ekscipijens) je supstanca koja se koristi u proizvodnji leka, a nije njegov aktivni sastojak već pomaže u farmaceutskom oblikovanju leka, štiti, pomaže ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost leka i pomaže pri identifikaciji leka;

17) Kalibracija je niz operacija kojima se, pod određenim uslovima utvrđuje odnos između vrednosti dobijenih na osnovu merenja mernim instrumentom ili mernim sistemom ili vrednosti predstavljenih merenjem materijala i odgovarajućih poznatih vrednosti referentnog standarda;

18) Kompjuterizovani sistem je sistem koji obuhvata unos podataka, elektronsku obradu i izlaz namenskih informacija bilo za izveštavanje ili za automatsku kontrolu procesa;

19) Unakrsna kontaminacija je kontaminacija materijala ili proizvoda sa drugim materijalom ili proizvodom;

20) Procesna kontrola je kontrola koja se sprovodi u toku proizvodnje kako bi se pratio i po potrebi prilagodio proces proizvodnje, a kako bi se postiglo da lek odgovara zahtevima iz specifikacije. Kontrola uslova radne sredine i opreme takođe se može smatrati delom procesne kontrole;

21) Međuproizvod je supstanca ili materijal koji mora da se podvrgne nekom od delova procesa proizvodnje pre nego što postane poluproizvod;

22) Poluproizvod je svaki proizvod koji je prošao kroz sve faze procesa proizvodnje, uključujući i pakovanje u unutrašnje pakovanje, osim pakovanja leka u spoljnje pakovanje;

23) Gotov proizvod je lek koji je prošao sve faze proizvodnog procesa uključujući i završno pakovanje, odnosno pakovanje leka u spoljnje pakovanje;

24) Pakovanje je postupak koji uključuje sve operacije primarnog pakovanja odnosno pakovanja u unutrašnje pakovanje, uključujući punjenje i obeležavanje, kao i sekundarnog pakovanja odnosno pakovanja u spoljnje pakovanje, kojima se podvrgava poluproizvod da bi postao gotov proizvod;

25) Materijal za pakovanje je bilo koji materijal koji se koristi za unutrašnje i spoljne pakovanje leka, a koji može biti primarni i sekundarni u zavisnosti od toga da li je u direktnom kontaktu sa proizvodom ili nije u direktnom kontaktu sa proizvodom;

26) Kvalifikacija je dokumentovan postupak dokazivanja da sva oprema i sistemi pravilno funkcionišu i da će dati očekivane rezultate;

27) Interna provera je provera organizovana od strane samog proizvođača leka za koju je određeno jedno ili više lica zaposlenih kod proizvođača koji vrše proveru primene i sprovođenja Smernica Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse, kao i Dobre prakse u distribuciji;

28) Radiofarmaceutski lek je gotov lek koji je pripremljen pred neposrednu upotrebu, koji sadrži jedan ili više radionuklida (radioaktivnih izotopa) namenjenih za medicinsku primenu;

29) Biotehnoški lek je lek koji se dobija tehnologijom transfera gena ili biološki modifikovanim ćelijama koje imaju ulogu aktivne supstance ili delova aktivne supstance;

30) Lažni lek je lek koji se proizvodi, odnosno stavlja ili se već nalazi u prometu s namerom da se obmanu lica koja ga upotrebljavaju ili na bilo koji način rukuju lekom, koji ima lažne podatke o identifikaciji (proizvođaču, mestu proizvodnje, nosiocu dozvole za lek, sertifikatu o analizi, kao i druge podatke i dokumentaciju koja se odnosi na lek), odnosno koji mogu da sadrže ispravne ili pogrešne sastojke u odnosu na deklarisan sastav, odnosno da ne sadrže aktivne supstance, odnosno da ne sadrže dovoljnu količinu aktivnih supstanci, odnosno da imaju lažno pakovanje, kao i drugi lek koji se smatra lažnim lekom prema standardima Evropske unije ili Svetske zdravstvene organizacije;

31) Davalac ugovorne proizvodnje, odnosno ugovorne kontrole kvaliteta je onaj proizvođač koji nema uslove za obavljanje određenih delova proizvodnje, odnosno određenog proizvodnog postupka ili koji nema sopstvenu kontrolnu laboratoriju, odnosno uslove za obavljanje određene vrste ispitivanja kvaliteta leka;

32) Primalac ugovorne proizvodnje, odnosno kontrole kvaliteta je onaj proizvođač, odnosno kontrolna laboratorija sa kojom davalac ugovorne proizvodnje, odnosno ugovorne kontrole kvaliteta zaključuje ugovor o obavljanju ugovorne proizvodnje, odnosno ugovorne kontrole kvaliteta za potrebe davaoca;

33) Načelo samodovoljnosti je organizovan sistem prikupljanja i obrade krvi od dobrovoljnih davalaca krvi na teritoriji Republike Srbije za proizvodnju dovoljne količine i vrste lekova iz krvi kojima se zadovoljavaju potrebe Republike Srbije;

34) Glavna dokumentacija mesta proizvodnje (SMF-Site Master File) - sadrži specifične informacije koje proizvođač leka priprema o sistemu obezbeđenja kvaliteta proizvodnje, odnosno kontrole kvaliteta, odnosno o svim aktivnostima koje se sprovode na tom mestu proizvodnje;

35) Sistem brzog obaveštavanja (RAN-Rapid Alert Notification) - međunarodni sistem brzog obaveštavanja od strane organa ili institucija nadležnih za lekove u zemljama EU, Evropske ekonomske zone, Evropskog direktorata za kvalitet lekova (EDQM), Mreže saradnje inspektorata (PIC/S) i zemlje sa kojom Evropska unija ima sklopljen sporazum o međusobnom priznavanju (MRA), o sumnji u kvalitet leka, odnosno odstupanju od standarda kvaliteta, odnosno o potrebi pokretanja postupka povlačenja leka, odnosno serije leka;

36) Premiks je farmaceutski oblik veterinarskog leka namenjen za mešanje sa hranom za životinje;

37) Premiks za mediciniranu hranu je poseban farmaceutski oblik veterinarskog leka, proizveden tako da služi isključivo za proizvodnju medicinirane hrane.

3. Proizvodnja lekova

Član 3.

Proizvodnja lekova podrazumeva celokupan proces proizvodnje leka ili pojedine delove tog procesa, proizvodnju aktivne supstance, nabavku polaznih materijala, proces proizvodnje, kontrolu kvaliteta leka i puštanje u promet serije leka, skladištenje i distribuciju lekova.

Proces proizvodnje je svaki postupak koji se primenjuje u proizvodnji lekova, od prijema polaznih materijala, izrade, pakovanja u unutrašnje pakovanje do obeležavanja i postupka pakovanja u spoljnje pakovanje.

Proizvodnja supstanci iz stava 1. ovog člana podrazumeva celokupan proces ili pojedine delove procesa proizvodnje aktivnih supstanci ili uvoz aktivne supstance radi dalje prerade, kao i različite postupke razdvajanja i pakovanja aktivne supstance pre upotrebe u proizvodnom procesu, uključujući i prepakivanje i ponovno obeležavanje aktivne supstance.

Proizvodnju lekova može da obavlja samo ono pravno lice koje ispunjava uslove u pogledu prostora, opreme, kadra kao i druge uslove propisane zakonom kojim se uređuju lekovi i medicinska sredstva i ovim pravilnikom, odnosno samo pravno lice koje ima dozvolu za proizvodnju leka koju je izdalo nadležno ministarstvo u skladu sa zakonom, bez obzira da li je lek koji se proizvodi namenjen za puštanje u promet na domaćem tržištu ili za izvoz.

4. Proizvođač lekova

Član 4.

Proizvođač lekova je pravno lice koje proizvodi određeni lek i koje može da pušta u promet određenu seriju leka.

Proizvođač lekova, na mestu proizvodnje za koje je podneo zahtev za dobijanje dozvole za proizvodnju leka, mora da obezbedi najmanje deo procesa proizvodnje koji se odnosi na pakovanje leka i puštanje serije leka u promet s tog mesta proizvodnje.

Proizvođač lekova može da ima više mesta proizvodnje, u kom slučaju mora da ima najmanje jedno mesto puštanja serije leka u promet.

5. Obaveze proizvođača lekova

Član 5.

Proizvođač lekova dužan je da proizvodnju lekova obavlja u skladu sa zakonom, odredbama ovog pravilnika, dozvolom za proizvodnju, kao i u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse i Smernicama Dobre prakse u distribuciji.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi sistem kontrole kvaliteta leka u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse.

Proizvođač leka dužan je da uspostavi i održava sistem obezbeđenja kvaliteta koji treba da obezbedi da su razvoj i formulacija farmaceutskog oblika leka u saglasnosti sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse i Smernicama Dobre laboratorijske prakse.

Proizvođač lekova dužan je da u proizvodnji lekova za koje je dobio dozvolu za stavljanje u promet od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu: Agencija), upotrebljava samo onu aktivnu supstancu koja je navedena u dokumentaciji dostavljenoj Agenciji u postupku izdavanja, odnosno obnove dozvole za stavljanje u promet, odnosno samo onu aktivnu supstancu koja je proizvedena u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi da se svi proizvodni postupci obavljaju u skladu sa dokumentacijom koja je dostavljena Agenciji u postupku izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet.

6. Lekovi koji mogu da se proizvode

Član 6.

Proizvođač lekova može da proizvodi lekove za koje je dobio dozvolu za stavljanje u promet od Agencije.

Proizvođač lekova može da proizvodi i lek za koji nije izdata dozvola za stavljanje leka u promet od Agencije u slučaju ugovorne proizvodnje tog leka, odnosno u slučaju kada proizvodnju tog leka vrši na osnovu ugovora zaključenog sa davaocem ugovora čije je sedište van teritorije Republike Srbije, kao i lek za kliničko ispitivanje.

Pod uslovima propisanim ovim pravilnikom vrši se i proizvodnja lekova namenjenih samo za izvoz, kao i lekova za kliničko ispitivanje.

7. Proizvodnja određenih vrsta lekova

Član 7.

Proizvodnja lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance, kao i prekursore, obavlja se u skladu sa zakonom kojim se uređuje oblast lekova, ovim pravilnikom, kao i propisima u oblasti psihoaktivnih kontrolisanih supstanci i prekursora.

II. USLOVI U POGLEDU PROSTORA, OPREME I KADRA

1. Prostor

Član 8.

Proizvođač lekova, u zavisnosti od vrste proizvodnje, ima sledeće prostorije, odnosno prostor:

1) skladišne prostorije za prijem, smeštaj i čuvanje sirovina, sa obezbeđenim uslovima karantina dok traje postupak kontrole kvaliteta;

2) skladišne prostorije za prijem, smeštaj i čuvanje materijala za pakovanje proizvoda, sa obezbeđenim uslovima karantina, dok traje postupak kontrole kvaliteta;

3) prostorije za proizvodnju i pakovanje proizvoda;

4) prostorije za privremeni smeštaj i čuvanje poluproizvoda;

5) prostorije za kontrolu kvaliteta sirovina, materijala za pakovanje i gotovih lekova;

6) skladišne prostorije za smeštaj i čuvanje proizvedenih lekova pod deklariranim uslovima čuvanja, sa obezbeđenim uslovima karantina, dok traje postupak kontrole kvaliteta;

- 7) posebne prostorije, odnosno bezbedan i obezbeđen prostor za skladištenje i čuvanje:
- a) penicilinskih antibiotika u obliku sirovina i poluproizvoda,
 - b) cefalosporinskih antibiotika u obliku sirovina i poluproizvoda,
 - v) citostatika u obliku sirovina i poluproizvoda,
 - g) zapaljivih i eksplozivnih materija,
 - d) sirovina koje pripadaju grupi psihoaktivnih kontrolisanih supstanci i prekursora, kao i lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance,
 - đ) sirovina koje pripadaju grupi otrova,
 - e) imunobioloških lekova koji imaju osobinu zaraznog materijala,
 - ž) premiksa,
 - z) polaznih materijala i proizvoda koji nisu odobreni u postupku kontrole kvaliteta, odnosno povučenih i vraćenih iz prometa;
- 8) prostorije za ekspediciju gotovih lekova;
- 9) sanitarne prostorije;
- 10) garderobu;
- 11) kancelarijske prostorije.

Prostorije iz stava 1. tač. 1) - 8) ovog člana moraju imati odgovarajuću površinu u zavisnosti od planiranog obima i vrste proizvodnje, koju procenjuje nadležno ministarstvo u postupku izdavanja dozvole za proizvodnju na osnovu zakona kojim se uređuje oblast lekova, ovog pravilnika, Smernica Dobre proizvođačke prakse, kao i Smernica Dobre prakse u distribuciji.

a) Prostor za proizvodnju lekova

Član 9.

Prostor, odnosno prostorije za proizvodnju lekova propisan ovim pravilnikom mora da ispunjava sledeće uslove:

- 1) da je izgrađen od čvrstog materijala i da je građevinsko-tehnički pogodan za određenu namenu, odnosno da su zidovi, podovi i plafoni glatkih površina, izrađeni od materijala koji nije podložan pucanju i osipanju, kao i da se mogu brzo i lako čistiti, a po potrebi i dezinfikovati;
- 2) da su osvetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija odgovarajući i bez štetnog direktnog ili indirektnog uticaja na nesmetano odvijanje procesa proizvodnje i ispravan rad uređaja, kao i za propisan i bezbedan prijem, smeštaj i čuvanje sirovina, poluproizvoda, proizvedenih lekova i materijala za pakovanje;
- 3) da prostorno i rasporedom opreme i uređaja zadovoljavaju potrebe nesmetanog obavljanja procesa rada u svim fazama, bez rizika i mogućnosti zamene ili mešanja različitih lekova i njihovih komponenti;
- 4) da je priključen na komunalnu infrastrukturu (vodovod, kanalizacija, električna mreža i dr.).

b) Prostor za proizvodnju određenih vrsta lekova

Član 10.

Da bi se rizik od unakrsne kontaminacije lekova sveo na najmanju moguću meru, za proizvodnju određenih vrsta lekova kod kojih se upotrebljavaju posebne vrste polaznih materijala, kao što su visoko senzibilizirajući materijali (npr. penicilin) ili biološki preparati (npr. od živih organizama) potrebno je obezbediti prostorije određene samo za tu namenu i odvojene od drugih prostorija.

Proizvodnju određenih vrsta lekova, kao što su pojedini antibiotici, hormoni, citotoksični preparati, određeni visokoaktivni lekovi, kao i proizvodnju nemedicinskih proizvoda, ne treba obavljati u istim prostorijama u kojima se obavlja proizvodnja drugih vrsta lekova.

Izuzetno, za proizvodnju lekova iz stava 2. ovog člana može se prihvatiti princip kampanjske proizvodnje (vremensko razdvajanje proizvodnje različitih proizvoda) u istim prostorijama u kojima se obavlja proizvodnja drugih vrsta lekova, pod uslovom da je potrebnim validacijama dokazano da ne postoji rizik od unakrsne kontaminacije kao i pod uslovom da se preduzmu sve neophodne mere opreza da ne dođe do unakrsne kontaminacije.

Proizvodnja otrova, kao što su pesticidi i herbicidi, ne sme da se obavlja u prostorijama koje se koriste za proizvodnju lekova.

v) Prostor za proizvodnju sterilnih lekova

Član 11.

Za proizvodnju sterilnih lekova, pored prostora, odnosno prostorija iz člana 8. ovog pravilnika, proizvođač je dužan da obezbedi i posebne prostorije, koje moraju da ispunjavaju sledeće uslove:

1) da su snabdevene filtriranim vazduhom laminarnog strujanja pod pritiskom višim od pritiska u susednim prostorijama, a za slučaj pada nadpritiska - kontrolnim i signalnim uređajima;

2) da je obezbeđen potreban nivo hermetičkog zatvaranja prozora, vrata i ostalih otvora i da je pristup u te prostorije moguć samo kroz:

a) prostoriju za presvlačenje i odlaganje odeće i obuće sa obezbeđenim uređajem za pranje ruku i dezinfekciju,

b) prostoriju za oblačenje sterilnog radnog odela, kapa, maski, rukavica i navlaka za obuću,

v) ulaz za unošenje polaznog materijala i pribora.

Pre početka i u toku proizvodnje u prostorijama u kojima se vrši proizvodnja sterilnih lekova, mora se u skladu sa standardnim operativnim postupcima proizvođača, obaviti rutinska kontrola mikrobiološke čistoće vazduha, površina, uređaja i opreme, pri čemu se dobijeni rezultati moraju uporediti sa utvrđenim standardima.

g) Prostor za proizvodnju imunoloških lekova

Član 12.

Za proizvodnju imunoloških lekova (vaccine, toksini, serumi i alergeni) pored prostora, odnosno prostorija iz člana 8. ovog pravilnika proizvođač je dužan da obezbedi:

1) zasebne prostorije za smeštaj netretiranih i tretiranih životinja, sa karantinom;

2) prostorije sa uređajima i opremom za dekontaminaciju virulentnog bakteriološkog materijala, odnosno infektivnog materijala;

3) prostorije sa opremom za imunološku i toksikološku kontrolu proizvoda;

4) posebno namenjen prostor za proizvodnju BCG vaccine i za rukovanje živim organizmima koji se koriste u proizvodnji tuberkulinskih proizvoda;

5) posebno namenjen prostor koji se koristi za rukovanje sa *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, do završetka procesa inaktivacije.

d) Proizvodnja ektoantiparazitika

Član 13.

Ektoantiparazitici za spoljnu upotrebu na životinjama koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet kao lekovi koji se isključivo upotrebljavaju u veterinarskoj medicini, mogu se proizvoditi i puniti kampanjski u posebnim prostorijama za pesticide u kojima se ne smeju proizvoditi druge vrste lekova.

U postupku proizvodnje lekova iz stava 1. ovog člana moraju se primenjivati odgovarajuće i validirane metode čišćenja kako bi se sprečila unakrsna kontaminacija.

Skladištenje ektoantiparazitika mora se obavljati u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse.

đ) Proizvodnja premiksa

Član 14.

Premiks se mora proizvoditi u posebno namenjenoj prostoriji koja ne predstavlja deo glavnog proizvodnog prostora proizvođača.

Izuzetno od stava 1. ovog člana premiks se može proizvoditi i u glavnom proizvodnom prostoru proizvođača koji je tampon zonama odvojen od proizvodnje drugih proizvoda, kako bi se smanjio rizik od kontaminacije drugog proizvodnog prostora, odnosno drugih proizvoda.

U prostorijama, odnosno prostoru u kome se proizvodi premiks ne mogu se proizvoditi vitaminsko-mineralni dodaci hrani za životinje.

e) Organizacija proizvodnog prostora

Član 15.

Prostor i oprema za proizvodnju lekova moraju biti projektovani, odnosno funkcionalno povezani i izgrađeni tako da se svede na minimum mogućnost greške u postupku proizvodnje, odnosno na način da se spreči kontaminacija, unakrsna kontaminacija i drugi negativni efekti koji bi mogli uticati na kvalitet leka.

Ako se proizvodni proces obavlja u više prostorija, rad mora da bude organizovan na takav način da se proizvodnja odvija bez ikakvih opasnosti po kvalitet leka.

ž) Održavanje prostora

Član 16.

Prostor, odnosno prostorije propisane ovim pravilnikom moraju da se održavaju tako da se materijali potrebni za proizvodnju nalaze na označenom mestu, a ostali materijal koji nije propisan tehnološkim postupkom proizvodnje (otpaci i ostaci sirovina, međuproizvoda, gotovih proizvoda i materijala za pakovanje, sredstva za čišćenje prostorija i opreme, odevni predmeti koji su van upotrebe, hrana i dr.) u drugim za tu svrhu određenim prostorijama.

Prostor, odnosno prostorije moraju redovno da se peru, čiste, po potrebi dezinfikuju i kontrolišu, u zavisnosti od namene prostorije, i u njima moraju da stoje oznake zabrane pušenja, uzimanja hrane i pića, kao i druge zabrane koje mogu uticati na higijenske uslove.

2. Oprema za proizvodnju lekova

Član 17.

Proizvođač lekova mora da raspolaže odgovarajućom opremom koja ispunjava sledeće uslove:

- 1) da je pogodna za upotrebu, prema tehničkim karakteristikama i kapacitetu;
- 2) da se po propisanim postupcima može redovno održavati, kalibrisati, čistiti, i po potrebi, dezinfikovati ili sterilisati;
- 3) da je instalirana na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije;
- 4) da u toku procesa proizvodnje bude obeležena vidnim oznakama o nazivu, broju serije i drugim podacima o proizvodu.

Oprema mora da bude projektovana, smeštena i održavana na način koji odgovara njenoj nameni.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi odgovarajuću opremu za procesnu kontrolu.

a) Kalibracija i kvalifikacija opreme

Član 18.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi kalibraciju, odnosno baždarenje opreme, kao i da izvrši odgovarajuću kvalifikaciju opreme i sistema.

3. Kontrolna laboratorija

Član 19.

Kontrolna laboratorija, u zavisnosti od vrste leka koji se proizvodi, odnosno koji se kontroliše, mora da raspolaže sa:

- 1) prostorijama za hemijsku, odnosno fizičko-hemijsku kontrolu;
- 2) prostorijama za kontrolu mikrobiološke čistoće;
- 3) prostorijama za kontrolu biološke aktivnosti, standardizaciju, virusološka i serološka ispitivanja;
- 4) prostorijama za kontrolu farmaceutsko-tehnoloških karakteristika leka;
- 5) prostorijama za ispitivanje pirogena, neškodljivosti, lokalne i sistemske podnošljivosti, kao i drugih toksikoloških i farmakoloških svojstava leka na eksperimentalnim životinjama;
- 6) prostorijama za suhu i vlažnu sterilizaciju, depirogenizaciju, i aseptičan rad;
- 7) prostorijama za smeštaj tretiranih i netretiranih životinja, sa karantinom;
- 8) prostorijama za pranje laboratorijskog posuđa i pribora;
- 9) prostorijama za smeštaj kontrolnih uzoraka, kao i uzoraka na kojima se ispituje stabilnost i utvrđuje rok trajanja, u skladu sa propisanim uslovima čuvanja;

10) prostorijama za smeštaj sirovina, standarda, hemikalija i drugog materijala, sa izdvojenim prostorom za čuvanje lako zapaljivih i eksplozivnih materijala;

11) sanitarnim prostorijama sa garderobom.

Prostorije iz stava 1. ovog člana moraju da ispunjavaju i druge uslove propisane ovim pravilnikom.

Poslovi u kontrolnoj laboratoriji obavljaju se u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse, kao i Smernicama Dobre laboratorijske prakse.

a) Organizacija prostora kontrolne laboratorije

Član 20.

Kontrolna laboratorija mora da bude odvojena od proizvodnih zona.

Kontrolne laboratorije u kojima se vrši kontrola bioloških lekova, mikrobiološka kontrola, kao i kontrola radioaktivnih izotopa moraju da budu odvojene.

Prostorije kontrolne laboratorije su projektovane tako da odgovaraju operacijama koje se u njima obavljaju i imaju dovoljno prostora kako bi se izbegle zamene i unakrsna kontaminacija.

Kontrolna laboratorija mora da ima odgovarajući prostor za čuvanje uzoraka i dokumentacije.

Za zaštitu osetljivih instrumenata od vibracija, elektointerferencija, vlažnosti itd. potrebno je obezbediti odvojene prostorije.

U kontrolnoj laboratoriji u kojoj se rukuje specijalnim supstancama, kao što su biološki i radioaktivni uzorci, potrebno je obezbediti specijalne uslove.

b) Oprema u kontrolnoj laboratoriji

Član 21.

Kontrolna laboratorija iz člana 19. ovog pravilnika mora da raspolaže opremom pogodnom za izvođenje fizičko-hemijske, farmaceutske-tehnološke, mikrobiološke i biološke kontrole kvaliteta lekova.

Oprema iz stava 1. ovog člana mora da bude servisirana, odnosno atestirana, kvalifikovana, kalibrisana i baždarena o čemu se vodi odgovarajuća evidencija.

4. Kadar

Član 22.

Proizvođač leka na mestu proizvodnje za koje je podneo zahtev za dobijanje dozvole za proizvodnju leka, mora da obezbedi:

1) odgovorno lice za proces proizvodnje;

2) kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet (QP);

3) lice sa visokom stručnom spremom iz oblasti farmacije, a za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini iz oblasti veterinarske medicine, sa najmanje jednogodišnjim radnim iskustvom, pod čijim se nadzorom obavlja smeštaj, čuvanje i izdavanje polaznih supstanci, kao i skladištenje i isporučivanje proizvedenih lekova namenjenih za stavljanje u promet;

4) odgovarajući prostor, opremu i kadar za proizvodnju, ispitivanje i kontrolu kvaliteta lekova.

Ako proizvođač lekova ima sopstvenu kontrolnu laboratoriju, dužan je da ima kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za kontrolu kvaliteta, odnosno, za specifične vrste lekova - odgovorno lice odgovarajućih kvalifikacija za kontrolu kvaliteta (QC).

Ako proizvođač lekova nema sopstvenu kontrolnu laboratoriju kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet (QP) odgovoran je i za poslove kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za kontrolu kvaliteta (QC).

Proizvođač lekova koji ima više mesta proizvodnje ima najmanje jedno mesto puštanja serije leka u promet, odnosno najmanje jednog kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi stalnu dostupnost lica iz stava 1. tač. 1) - 3) ovog člana, kao i lica iz stava 2. ovog člana.

Dužnosti lica iz stava 1. tač. 1) i 2) ovog člana, kao i lica iz stava 2. ovog člana proizvođač lekova može posebnim aktom da poveri ovlašćenim zamenicima tih lica koji moraju ispunjavati iste uslove u pogledu stručne spreme i radnog iskustva kao i lica iz stava 1. tač. 1) i 2) i stava 2. ovog člana.

a) Uslovi u pogledu stručne spreme i radnog iskustva odgovornih lica proizvođača lekova

Član 23.

Lice iz člana 22. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika, odnosno odgovorno lice za proces proizvodnje, ima visoku stručnu spremu iz oblasti: farmacije, medicine, hemije, tehnologije, biologije, molekularne biologije, odnosno veterinarske medicine za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini, kao i specijalizaciju iz oblasti farmaceutske tehnologije, industrijske farmacije, odnosno drugu odgovarajuću specijalizaciju u zavisnosti od vrste proizvodnje, najmanje tri godine radnog iskustva u proizvodnji lekova, kao i dodatna potrebna znanja i iskustva u zavisnosti od vrste lekova koji se proizvode kod tog proizvođača.

Lice iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika, odnosno kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet (QP) ima završen farmaceutski fakultet, kao i specijalizaciju iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta lekova, odnosno drugu odgovarajuću specijalizaciju (prihvata se i dokaz iz zemalja Evropske unije da određeno lice može obavljati poslove QP propisane smernicama Dobre proizvođačke prakse) u skladu sa propisima donetim za sprovođenje zakona kojim se uređuje oblast lekova i medicinskih sredstava i najmanje tri godine radnog iskustva u proizvodnji, odnosno kontroli kvaliteta lekova.

Kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet dužan je da ima licencu za obavljanje poslova kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje u promet određene vrste leka u određenom farmaceutskom obliku, u skladu sa zakonom kojim se uređuju lekovi i medicinska sredstva.

Lice iz člana 22. stav 2. ovog pravilnika mora da ima završen farmaceutski fakultet sa specijalizacijom iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta leka i najmanje tri godine radnog iskustva na poslovima ispitivanja i kontrole kvaliteta leka.

Proizvođač medicinskih gasova ima odgovorno lice za kontrolu kvaliteta, odnosno lice iz člana 22. stav 2, ovog pravilnika, koje ima visoku stručnu spremu iz oblasti: hemije, fizičke hemije, farmacije, tehnologije, najmanje dve godine radnog iskustva u kontroli kvaliteta medicinskih gasova, kao i dodatna potrebna znanja u oblasti kontrole kvaliteta medicinskih gasova.

Izuzetno od st. 1. 2. i 4. ovog člana, lica iz člana 22. stav 1. tač. 1) i 2) i stav 2. ovog pravilnika koja su započela odgovarajuću specijalizaciju na odgovarajućem fakultetu u skladu sa propisima koji su važili do dana stupanja na snagu ovog pravilnika, smatra se da ispunjavaju uslov u pogledu propisane specijalizacije.

b) Lice odgovorno za proces proizvodnje

Član 24.

Odgovorno lice iz člana 22. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika dužno je da, za svaki lek pre početka proizvodnje, obezbedi da su tehnološki postupak i kvalitet polaznih supstanci i materijala za pakovanje utvrđeni pre početka proizvodnje i da je proizvodni postupak proveren i validiran prilikom uvođenja novog leka u redovnu proizvodnju, na osnovu propisane proizvodne dokumentacije koja mora da sadrži najmanje skraćeni postupak proizvodnje, proizvodni normativ i specifikaciju opreme koja se koristi u proizvodnji.

Lice odgovorno za proces proizvodnje dužno je da obezbedi da se svaki novi postupak proizvodnje ili njegova važnija promena validira, uključujući i značajnije promene opreme i polaznih materijala, s tim da se kritične faze proizvodnog postupka obavezno revalidiraju u određenom vremenskom periodu.

Odstupanja od propisanih postupaka u procesu proizvodnje moraju da budu dokumentovano i detaljno ispitana, uz komentar i potpis lica odgovornog za proces proizvodnje.

v) Kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet (QP)

Član 25.

Kvalifikovani farmaceut iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika dužan je da:

1) obezbedi da se proizvodnja i kontrola svake serije leka obavlja u skladu sa zakonom kojim se uređuju lekovi i podzakonskim propisima donetim za sprovođenje tog zakona, kao i u skladu sa zahtevima za dobijanje dozvole za lek;

2) u postupku puštanja serije leka u promet overi u registru ili ekvivalentnom dokumentu određenom u tu svrhu, da je svaka proizvedena serija leka proizvedena u skladu sa zakonom kojim se uređuju lekovi i propisima donetim za sprovođenje tog zakona.

Registar ili ekvivalentni dokument iz stava 1. tačka 2) ovog člana mora da bude redovno ažuriran i dostupan nadležnim inspektorima u postupku inspeksijskog nadzora.

Kvalifikovani farmaceut iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika, dužan je da u postupku donošenja odluke o puštanju serije leka u promet, pored analitičkih rezultata, uzme u obzir i podatke o uslovima proizvodnje, rezultate procesne kontrole, proizvodnu dokumentaciju, usklađenost kvaliteta proizvoda sa specifikacijama, kao i podatke kojim su obeleženi unutrašnje i spoljne pakovanje leka, odnosno da obezbedi da su pre odobravanja i pre puštanja serije leka u promet, zadovoljeni najmanje sledeći zahtevi:

- 1) da je svaka serija leka proizvedena i ispitana u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet;
- 2) da je proizvodnja serije leka sprovedena u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, odnosno da je izvršena kontrola u skladu sa Dobrom kontrolnom laboratorijskom praksom;
- 3) da je za proizvodnju leka upotrebljena aktivna supstanca, odnosno određene pomoćne supstance koje su proizvedene u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance;
- 4) da su glavni proizvodni proces i metod ispitivanja validirani, kao i da su uzeti u obzir stvarni uslovi proizvodnje i evidencije o proizvodnji;
- 5) da su bilo koje neusaglašenosti ili izmene u procesu proizvodnje ili kontroli kvaliteta odobrene od strane odgovornih lica u skladu sa utvrđenim sistemom obezbeđenja kvaliteta kod proizvođača, a izmene i dopune dozvole za stavljanje leka u promet, odnosno izmene dozvole za proizvodnju lekova, prijavljene i odobrene od strane Agencije, odnosno nadležnog ministarstva;
- 6) da su sve neophodne provere i testovi urađeni uključujući i bilo kakvo dodatno uzorkovanje, da su urađena ispitivanja ili provere zbog neusaglašenosti ili planiranih izmena;
- 7) da je sva neophodna proizvodna dokumentacija i dokumentacija o kontroli kvaliteta potpuna i sprovedena od strane za to odgovornog lica;
- 8) da su svi zadaci izvršeni u skladu sa zahtevima sistema obezbeđenja kvaliteta proizvođača leka;
- 9) da su uzete u obzir bilo koje druge činjenice koje su poznate, a koje su od značaja za kvalitet serije leka.

Kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije leka u promet, na osnovu lične provere usaglašenosti proizvodnje aktivne supstance sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance, odnosno provere od strane odgovarajućeg tela, odnosno ovlašćenog lica iz zemlje Evropske unije ili druge zemlje koja ima slične zahteve onima koji su propisani u zemljama Evropske unije, izjavom potvrđuje da se proizvodnja aktivne supstance obavlja u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom za aktivne supstance (QP izjava).

Lice iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika, bez odlaganja pismeno obaveštava nadležno ministarstvo o problemima u procesu proizvodnje koji mogu uticati na kvalitet lekova, kao i na redovno i kontinuirano puštanje serija leka u promet, odnosno kontinuirano snabdevanje tržišta u Republici Srbiji lekovima za koje je dobio dozvolu za stavljanje u promet.

O nameri proizvođača leka da prestane sa snabdevanjem tržišta Republike Srbije određenim lekom, lice iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika dužno je da, sa navođenjem razloga, pismeno obavesti nadležno ministarstvo i Agenciju najkasnije u roku od 12 meseci pre planiranog datuma prestanka prometa tog leka, u skladu sa zakonom.

g) Kvalifikovani farmaceut odgovoran za kontrolu kvaliteta, odnosno odgovorno lice za kontrolu kvaliteta (QC)

Član 26.

Odgovorno lice iz člana 22. stav 2. ovog pravilnika dužno je da u postupku kontrole kvaliteta obezbedi da se:

- 1) uzorci polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i proizvedenih lekova uzimaju pomoću odobrenih metoda;
- 2) validiraju metode ispitivanja lekova;
- 3) vodi evidencija ručno, odnosno pomoću instrumenata, kao dokaz da su stvarno izvršeni svi potrebni postupci uzorkovanja, kontrole i ispitivanja, s tim da se svako odstupanje beleži i ispituje;

4) kontrola kvaliteta gotovih proizvoda vrši u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet, odnosno dokumentacijom koja je odobrena od strane Agencije, da gotovi proizvodi sadrže aktivne supstance koje odgovaraju kvalitativnom i kvantitativnom sastavu leka opisanom u dokumentaciji koja je odobrena od strane Agencije, kao i da su zadovoljavajuće čistoće i upakovani u odgovarajuću ambalažu i ispravno obeleženi;

5) vodi evidencija o rezultatima ispitivanja i o tome da li je ispitivanje polaznih supstanci, materijal za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda, pravilno procenjeno prema specifikaciji, s tim da procena proizvoda obuhvata pregled i analizu relevantne proizvodne dokumentacije i procenu odstupanja od odobrenih postupaka;

6) zadrži dovoljno referentnih i kontrolnih uzoraka polaznih supstanci i lekova za buduće ispitivanje, ako je to potrebno, kao i da se uzorci leka čuvaju u spoljnjem pakovanju, osim ako se radi o izuzetno velikim pakovanjima.

Laboratorija u kojoj se kontroliše kvalitet polaznih supstanci i lekova dužna je da kvalitativnu i kvantitativnu kontrolu kvaliteta vrši u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet, odnosno odredbama nacionalne farmakopeje, odnosno Evropske farmakopeje, kao i posebnih propisa, odnosno drugih međunarodno priznatih metoda.

Odgovorno lice iz člana 22. stav 2. ovog pravilnika samostalno je u vršenju poslova i zadataka kontrole kvaliteta lekova.

Odgovorno lice iz člana 22. stav 2. ovog pravilnika dužno je da obezbedi da se ispitivanje, odnosno kontrola kvaliteta polaznih materijala, odnosno leka obavlja prema odobrenim metodama, kao i da se dobijeni rezultati evidentiraju i provere radi potvrđivanja njihove međusobne doslednosti.

Odgovorno lice za kontrolu kvaliteta (QC) iz člana 22. stav 2. ovog pravilnika, svojim potpisom u sertifikatu analize, registru ili ekvivalentnom dokumentu, potvrđuje kvalitet svake proizvedene serije leka.

d) Nezavisnost odgovornih lica

Član 27.

Lica iz člana 22. stav 1. tač. 1) i 2) i stav 2. ovog pravilnika, u donošenju stručnih odluka ne mogu međusobno uticati jedno na drugo u procesu proizvodnje, odnosno kontrole kvaliteta lekova.

Lice iz člana 22. stav 1. tačka 2) i st. 2. i 3. ovog pravilnika, ne može biti uključeno u proces proizvodnje leka čiju seriju pušta u promet, odnosno čiju seriju kontroliše.

đ) Organizaciona šema

Član 28.

Proizvođač lekova ima organizacionu šemu funkcionalnih celina u kojima se obavljaju poslovi rukovođenja i nadzora nad procesom proizvodnje lekova, kao i poslova za koje su odgovorna lica iz člana 22. stav 1. tač. 1) i 2) i stava 2. ovog pravilnika.

U organizacionoj šemi iz stava 1. ovog člana utvrđuje se odnos nadređenosti zaposlenih u procesu proizvodnje, puštanja serije leka u promet, odnosno kontrole kvaliteta i obezbeđenja kvaliteta.

Proizvođač lekova dužan je da za lica iz stava 1. ovog člana u opisu posla tih lica utvrdi specifična zaduženja sa odgovarajućim ovlašćenjima za sprovođenje njihovih odgovornosti.

Organizaciona šema i opis poslova zaposlenih mora biti u skladu sa utvrđenim sistemom obezbeđenja kvaliteta proizvođača lekova.

e) Druga zaposlena lica

Član 29.

Proizvođač lekova na mestu proizvodnje za koje je dobio dozvolu nadležnog ministarstva, treba ima dovoljan broj zaposlenih stručnih lica sa kojima je zaključio ugovor o radu sa punim radnim vremenom na neodređeno vreme, kao i sa potrebnim kvalifikacijama i praktičnim iskustvom za proizvodnju lekova.

Proizvođač lekova treba da ima lice odgovorno za poslove obezbeđenja kvaliteta (QA) sa visokom stručnom spremom iz oblasti farmacije, medicine, hemije, tehnologije, mašinstva, a za lekove koji se

upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini iz oblasti veterine, sa najmanje tri godine radnog iskustva na odgovarajućim poslovima.

Proizvođač lekova treba da ima na mestu proizvodnje za koje je dobio dozvolu nadležnog ministarstva, najmanje jedno lice sa visokom stručnom spremom iz oblasti farmacije, tehnologije, hemije, biologije, molekularne biologije, medicine, a za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini iz oblasti veterinarske medicine, sa najmanje jednogodišnjim radnim iskustvom, pod čijim se nadzorom proizvode lekovi i obavlja proces međufazne kontrole kvaliteta.

Proizvođač lekova treba da ima na mestu proizvodnje za koje je dobio dozvolu nadležnog ministarstva lica sa najmanje srednjom stručnom spremom, odgovarajućeg usmerenja, osposobljene za proizvodnju i kontrolu kvaliteta lekova.

Proizvođač lekova treba da ima na mestu proizvodnje za koje je dobio dozvolu nadležnog ministarstva lica osposobljena za pomoćne tehničke poslove u vezi sa proizvodnjom lekova.

Proizvođač lekova mora da ima lice odgovorno za farmakovigilancu za lekove iz proizvodnog programa proizvođača, sa kojim je zaključio ugovor o radu sa punim radnim vremenom na neodređeno vreme i koje može da obavlja i druge poslove kod proizvođača leka.

Lice iz stava 6. ovog člana mora da ima visoku stručnu spremu iz oblasti medicine, stomatologije, farmacije, odnosno veterinarske medicine za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini.

Proizvođač lekova može, pored kadra iz člana 22. ovog pravilnika, da ima i odgovarajući broj zaposlenih sa visokom stručnom spremom, farmaceutske, medicinske, stomatološke, veterinarske, hemijske, biološke, tehnološke i druge odgovarajuće struke zavisno od vrste proizvodnje.

ž) Stručno usavršavanje zaposlenih

Član 30.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi svim zaposlenim licima, a u zavisnosti od poslova koje obavljaju, stručno i praktično usavršavanje za sprovođenje Smernica Dobre proizvođačke prakse, Dobre kontrolne laboratorijske prakse, Smernica Dobre laboratorijske prakse, kao i Smernica Dobre prakse u distribuciji lekova, kao i praćenje svih naučno-tehničkih dostignuća u oblasti proizvodnje lekova.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi svim zaposlenim licima sprovođenje početne i trajne, teoretske i praktične obuke u cilju upoznavanja ukupnog sistema obezbeđenja kvaliteta, uz obaveznu procenu uspešnosti sprovedenih obuka za svakog zaposlenog.

z) Zaštita zdravlja zaposlenih

Član 31.

Proizvođač lekova dužan je da sprovodi program zaštite zdravlja na radu zaposlenih, u skladu sa propisima iz oblasti bezbednosti i zdravlja na radu, kao i da sprovodi propise u oblasti sanitarnog nadzora.

III. KONTROLA KVALITETA

Član 32.

Proizvođač lekova dužan je da obezbedi kontrolu kvaliteta polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i proizvedenih lekova, odnosno može da ima laboratoriju za kontrolu kvaliteta sa odgovarajućim kadrom, prostorom i opremom u kojoj se vrši kontrola kvaliteta polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda i svake proizvedene serije leka u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse.

1. Evidentiranje rezultata ispitivanja

Član 33.

Proizvođač lekova dužan je da izvršena ispitivanja evidentira, a evidencija treba da sadrži najmanje sledeće podatke:

- 1) naziv polaznog materijala, odnosno leka, i gde je to primenljivo, farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja;
- 2) broj serije, i gde to odgovara, naziv proizvođača, odnosno isporučioća;
- 3) pozivanje na odgovarajuće specifikacije i postupke ispitivanja;

- 4) rezultate ispitivanja, uključujući i primedbe i proračune, kao i poziv na odgovarajuće sertifikate analiza;
- 5) datum ispitivanja;
- 6) inicijale lica koja su obavljala ispitivanja;
- 7) inicijale lica koja su overila ispitivanja i proračune, kad to odgovara;
- 8) jasnu izjavu o odobravanju ili odbijanju (ili drugoj odluci u pogledu statusa), sa datumom i potpisom određenog odgovornog lica.

2. Kontrolni uzorci

Član 34.

Uzorke svake proizvedene serije leka proizvođač lekova dužan je da čuva najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe leka.

Proizvođač lekova dužan je da čuva dovoljno uzoraka svake serije leka koji se klinički ispituje, kao i ključnih komponenti finalnog pakovanja leka koji je korišćen za svaku seriju leka, najmanje dve godine posle završetka ili prekida poslednjeg kliničkog ispitivanja leka u kojem je korišćena pojedina serija leka, u zavisnosti od toga koji je period duži.

Proizvođač lekova dužan je da čuva uzorke polaznih supstanci (osim rastvarača, gasova i vode) koje su korišćene za proizvodnju leka, najmanje dve godine posle stavljanja serije leka u promet. Ovaj period može biti kraći za one sirovine koje nisu stabilne, a što se mora navesti u odgovarajućim zahtevima kvaliteta.

Uzorci lekova iz st. 1, 2. i 3. ovog člana moraju biti na raspolaganju nadležnom ministarstvu.

Za polazne supstance i lekove koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama, ako njihovo čuvanje može izazvati posebne poteškoće, proizvođač može u dogovoru sa nadležnim ministarstvom utvrditi druge uslove uzorkovanja i čuvanja.

3. Evidencije i dokumentacija

Član 35.

Proizvođač lekova dužan je da vodi evidenciju i čuva dokumentaciju koja se odnosi na kvalitet leka, odgovarajuće specifikacije, proizvodne formulacije, metode, uputstva za proizvodnju i pakovanje, procedure i vodi evidencije o svakom izvršenom postupku proizvodnje i ispitivanja.

Dokumentacija iz stava 1. ovog člana koja se odnosi na svaku seriju gotovog leka mora biti jasna, verodostojna, odobrena i ažurirana.

Proizvođač lekova dužan je da omogući praćenje proizvodnih postupaka svake serije leka, kao i promene tokom razvoja leka namenjenog kliničkom ispitivanju, distribuciju i sledivost svake serije leka (podaci o broju serije i sertifikat o izvršenoj kontroli kvaliteta leka).

Proizvođač lekova dužan je da dokumentaciju o proizvodnji i distribuciji leka vodi na takav način da je omogućena sledivost leka.

a) Čuvanje dokumentacije

Član 36.

Proizvođač lekova dužan je da čuva dokumentaciju o svakoj proizvedenoj seriji leka najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe leka ili pet godina od datuma puštanja serije leka u promet.

Proizvođač lekova dužan je da čuva dokumentaciju o svakoj seriji leka namenjenog za kliničko ispitivanje, najmanje pet godina posle završetka poslednjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija leka upotrebljena.

b) Vođenje evidencije u elektronskoj formi

Član 37.

Ako proizvođač lekova umesto štampane dokumentacije koristi kompjuterizovani sistem, fotografske ili druge sisteme za obradu i arhiviranje podatka, dužan je da izvrši validaciju ovih sistema i da dokaže da će podaci, u toku predviđenog perioda, biti adekvatno sačuvani.

Kada se koristi kompjuterizovani sistem proizvođač lekova dužan je da obezbedi zaštitu podataka od neovlašćenog ulaska u bazu podataka, kao i neizbrisivi zapis svakog unosa ili pregleda baze sa podatkom o licu koje taj posao obavlja.

Podaci arhivirani u kompjuterizovanom sistemu moraju da budu zaštićeni od oštećenja i gubitka izradom kopija ili prenosom u drugi siguran sistem čuvanja podataka.

Podaci koje čuva proizvođač lekova moraju biti dostupni i čitljivi, odnosno moraju se dostaviti na zahtev nadležnog ministarstva.

4. Broj serije leka

Član 38.

Broj serije leka je osnovni identifikacioni podatak o svakoj seriji leka koji ne sme da se ponavlja, odnosno da dovede do zabune, a na osnovu koga je obezbeđena sledivost u postupku proizvodnje, kontrole kvaliteta i distribucije određene serije leka.

5. Pisana uputstva i postupci

Član 39.

Proizvodni postupak se izvodi po unapred određenim pisanim uputstvima i postupcima koji sadrže detaljan opis operacija koje treba da se sprovedu, mere opreza koje treba da se preduzmu i druge mere koje se direktno ili indirektno primenjuju pri proizvodnji leka, a koji su u skladu sa sistemom obezbeđenja kvaliteta, odnosno Dobrom proizvođačkom praksom.

6. Plan za hitno povlačenje leka iz prometa

Član 40.

Proizvođač lekova mora da ima plan za hitno povlačenje lekova iz prometa kojim će se obezbediti efikasno povlačenje leka sa tržišta po zahtevu nadležnog ministarstva.

Proizvođač lekova dužan je da ima organizovan sistem za brzo povlačenje serije leka iz prometa, sa odgovarajućim stepenom hitnosti.

Proizvođač leka dužan je da odredi lice odgovorno za sprovođenje i koordinaciju postupka povlačenja leka iz prometa, koje je nezavisno od organizacije prodaje i marketinga.

Proizvođač obezbeđuje 24-časovnu dostupnost lica iz stava 3. ovog člana.

Povlačenje leka treba bude evidentirano sa svim originalnim detaljima i da se temeljno ispita uz učešće lica iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika.

7. Interna provera

Član 41.

Proizvođač lekova organizuje postupak interne provere radi praćenja primene i poštovanja Smernica Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse, Smernica Dobre laboratorijske prakse, Smernice Dobre prakse u distribuciji lekova i predlaže potrebne preventivne i korektivne mere.

Postupkom interne provere periodično se proverava da li prostorije, oprema, zaposleni, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kvaliteta, distribucija lekova, sistem obrade reklamacija i efikasnost sistema povlačenja leka iz prometa odgovaraju prethodno utvrđenom, odnosno uspostavljenom sistemu obezbeđenja kvaliteta, radi verifikacije njihove usaglašenosti sa principima obezbeđenja kvaliteta.

Proizvođač lekova treba da, o internoj proveru iz stava 2. ovog člana, sačini izveštaj koji sadrži sva zapažanja o izvršenoj kontroli i predloži preduzimanje korektivnih mera.

U podnetom izveštaju iz stava 3. ovog člana potrebno je evidentirati i mere koje su preduzete povodom predloženih korektivnih mera.

IV. PROIZVODNJA RADIOFARMACEUTSKIH LEKOVA, BIOLOŠKIH, IMUNOLOŠKIH LEKOVA, KAO I LEKOVA IZ KRVI I KRVNE PLAZME HUMANOG POREKLA

Član 42.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova, bioloških lekova, kao i lekova proizvedenih iz krvi i krvne plazme humanog porekla, dužan je da, pored uslova propisanih zakonom kojim se uređuje oblast lekova, uslova propisanih ovim pravilnikom, ispuni i posebne specifične uslove za proizvodnju ovih lekova, radi smanjenja rizika u toku proizvodnog procesa u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse.

1. Proizvodnja radiofarmaceutskih lekova

Član 43.

Radiofarmaceutski lek može da se proizvodi kao:

1) radiofarmaceutik - svaki lek, koji kada je spreman za korišćenje, sadrži jedan ili više radionukleida namenjenih za medicinsku primenu;

2) radionukleidni generator - svaki sistem u koji je ugrađen radionukleid (predak) čijim se radioaktivnim raspadom dobija drugi radionuklid (potomak), koji se iz sistema uklanja eluiranjem ili bilo kojom drugom metodom i koji se koristi u radiofarmaceutskom leku;

3) radiofarmaceutski kit - svaki preparat koji rekonstituisanjem, odnosno mešanjem sa radionukleidima daje gotov radiofarmaceutski lek;

4) radiofarmaceutski prekursor - svaki radionuklid koji je proizveden za radioobeležavanje neke druge supstance pre njene primene.

a) Dozvola za proizvodnju radiofarmaceutskih lekova

Član 44.

Proizvođač radiofarmaceutskog leka mora da ima dozvolu za proizvodnju radiofarmaceutskog leka izdatu od nadležnog ministarstva, kao i da ispunjava i uslove utvrđene propisima kojima se uređuje oblast zaštite od jonizujućih zračenja.

b) Mere predostrožnosti u proizvodnji radiofarmaceutskih lekova

Član 45.

Kod proizvodnje radiofarmaceutskih lekova posebna pažnja mora da se obrati na sprečavanje unakrsne kontaminacije, odgovarajuće čuvanje radionuklidnih kontaminanata i uklanjanje radioaktivnog otpada.

v) Prostor za proizvodnju radiofarmaceutskih lekova

Član 46.

Radiofarmaceutski lekovi treba da se proizvode, čuvaju, pakuju i kontrolišu u prostorijama koje su za to namenjene i koje su odvojene od prostorija u kojima se proizvode druge vrste lekova.

U pogledu prostora proizvođač radiofarmaceutskog leka mora da, pored uslova propisanih ovim pravilnikom, ispunjava i sledeće uslove:

1) da je prostor izgrađen od čvrstog materijala i da je građevinsko-tehnički pogodan za namenu proizvodnje radiofarmaceutskog leka, odnosno da su podovi i zidovi glatkih površina, izrađeni od materijala koji se može lako čistiti, a po potrebi i lako dekontaminirati;

2) da je obezbeđen potreban nivo hermetičkog zatvaranja prozora, vrata i ostalih otvora, sa pritiskom u prostoriji nižim od onog u okolnim zonama (potpritisak);

3) vazduh koji se odvodi iz zona u kojima se rukuje radioaktivnim materijalom ne sme da kruži u zatvorenom sistemu, a odvodi za vazduh moraju da su projektovani tako da se spreči kontaminacija okoline radioaktivnim česticama i gasovima (filtri);

4) da prostorno i rasporedom opreme i uređaja zadovoljavaju uslove za nesmetano obavljanje procesa rada u svim fazama, bez rizika i mogućnosti zamene ili mešanja različitih lekova i njihovih komponenti;

5) da je pristup u te prostorije moguć samo kroz odgovarajuće propusnike za presvlačenje, umivanje i dekontaminaciju;

6) prostorije moraju redovno da se peru, dezinfikuju i kontrolišu na način predviđen propisima za rad u radioizotopnoj laboratoriji sa izvorima jonizujućeg zračenja.

Pored uslova iz stava 2. ovog člana, proizvođač radiofarmaceutskog leka mora da ispunjava i posebne uslove kojima se obezbeđuje zaštita od jonizujućeg zračenja, u skladu sa propisima kojima se uređuje zaštita od jonizujućeg zračenja.

Proizvodnja različitih radiofarmaceutskih lekova na istom radnom mestu i u isto vreme mora da se izbegava kako bi se na najmanju moguću meru sveo rizik unakrsne kontaminacije ili zamene.

g) Prostor za proizvodnju sterilnih radiofarmaceutskih lekova

Član 47.

Za sterilne radiofarmaceutske lekove prostor za proizvodnju (proizvodna zona) mora da odgovara uslovima sredine propisanim za sterilne lekove radi svođenja na najmanju moguću meru rizika od mikrobiološke kontaminacije, kao i kontaminacije česticama i pirogenim materijama.

d) Radiofarmaceutski kitovi

Član 48.

Prostor za proizvodnju radiofarmaceutskih kitova i dodatnog pribora za generatorske sisteme (sterilni rastvori za eluiranje kolona, sterilne vakumirane bočice) mora da odgovara uslovima propisanim za proizvodnju sterilnih lekova.

đ) Posebne mere zaštite

Član 49.

U prostorijama u kojima se proizvode radiofarmaceutski lekovi na vidnom mestu mora biti istaknuto uputstvo o sprovođenju mera zaštite od jonizujućeg zračenja zaposlenih i radne sredine, kao i uputstvo o postupanju u slučaju kontaminacije i načinu sprovođenja dekontaminacije u skladu sa zakonom kojim se uređuje zaštita od jonizujućeg zračenja.

e) Oprema

Član 50.

Oprema koja se koristi za proizvodnju radiofarmaceutskih lekova mora da bude namenjena isključivo za proizvodnju tih lekova.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova mora da raspolaze odgovarajućom opremom koja je prema tehničkim karakteristikama i kapacitetu pogodna za planiranu i bezbednu upotrebu.

Proizvodna oprema treba da bude projektovana, smeštena i održavana na način koji odgovara njenoj nameni.

ž) Dodatna oprema

Član 51.

Za proizvodne i kontrolne postupke proizvođač radiofarmaceutskih lekova mora da, pored opreme propisane ovim pravilnikom, obezbedi i odgovarajući broj vaga, kalibratora doza radioaktivnosti i drugih mernih instrumenata odgovarajućeg raspona i aktivnosti.

Instrumenti za merenje, vaganje, beleženje i kontrolu moraju se baždariti i proveravati odgovarajućim metodama u definisanim intervalima, o čemu treba voditi odgovarajuću evidenciju.

z) Održavanje opreme

Član 52.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova dužan je da svu opremu redovno održava, vrši kalibraciju, čisti i po potrebi dezinfikuje ili sterilizuje.

Oprema koja se koristi za proizvodnju radiofarmaceutskih lekova mora se podvrgavati planskom održavanju i validaciji, a upotrebu opreme posle intervencija održavanja i validacije treba da odobri unutrašnja kontrola proizvođača.

i) Kadar

Član 53.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova mora da ima odgovarajući broj zaposlenih lica sa kojima je zaključen ugovor o radu sa punim radnim vremenom na neodređeno vreme, i to:

1) najmanje jedno lice odgovorno za proces proizvodnje - koje ima visoku stručnu spremu iz oblasti: farmacije, tehnologije, fizike, hemije ili biologije, odnosno veterine za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini, sa odgovarajućim usavršavanjem u oblasti radiofarmacije, radiohemije (specijalizacija ili posle diplomanske studije) i najmanje dve godine radnog iskustva u proizvodnji radiofarmaceutskih lekova;

2) najmanje jednog kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika, koji ima završen farmaceutski fakultet sa odgovarajućom specijalizacijom iz ispitivanja i kontrole kvaliteta, odnosno drugu odgovarajuću specijalizaciju (prihvata se i dokaz iz zemalja Evropske unije da određeno lice može obavljati poslove QP propisane Smernicama Dobre proizvođačke prakse) i najmanje tri godine radnog iskustva u proizvodnji, odnosno kontroli kvaliteta lekova;

3) u slučaju kada proizvođač radiofarmaceutskih lekova samostalno vrši kontrolu kvaliteta, dužan je da ima odgovorno lice za kontrolu kvaliteta sa visokom stručnom spremom iz oblasti farmacije, medicine, fizike, fizičke hemije ili elektrotehnike (tehnika rizika), odnosno veterine za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini, sa odgovarajućim usavršavanjem u oblasti radiofarmacije, radiohemije ili nuklearne medicine (specijalizacija ili posle diplomanske studije), i najmanje dve godine radnog iskustva u kontroli kvaliteta radiofarmaceutskih lekova;

4) najmanje jedno lice sa visokom stručnom spremom, sa najmanje jednogodišnjim radnim iskustvom, koje je odgovorno za sprovođenje mera zaštite od jonizujućeg zračenja;

5) zaposlene sa najmanje srednjom stručnom spremom odgovarajućeg usmerenja za proizvodnju i kontrolu radiofarmaceutskih lekova;

6) lica osposobljena za pomoćne tehničke poslove u vezi sa proizvodnjom radiofarmaceutskih lekova.

j) Obuka zaposlenih

Član 54.

Za proizvodnju radiofarmaceutskih lekova proizvođač je dužan da zaposlenima obezbedi dodatnu obuku, radi sticanja specifičnih znanja za proizvodnju ove vrste lekova, kao i odgovarajuću obuku za zaštitu od jonizujućih zračenja.

k) Obaveze proizvođača radiofarmaceutskih lekova

Član 55.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova dužan je da obezbedi stalnu procenu efikasnosti sistema obezbeđenja kvaliteta, validaciju proizvodnog procesa, kontrolu u procesu proizvodnje, praćenje parametara proizvodnje i radne okoline, a posebno za radiofarmaceutske lekove koji su zbog kratkog poluvremena raspada pušteni u promet pre završetka određenih testova kontrole kvaliteta.

Proizvođač radiofarmaceutskih lekova dužan je da obezbedi proceduru za trenutno povlačenje leka iz prometa, u skladu sa odredbama ovog pravilnika.

2. Biološki lekovi

Član 56.

Za proizvodnju bioloških lekova proizvođač je dužan da zaposlenima (uključujući i lica zadužena za održavanje higijene, održavanje ili kontrolu kvaliteta) obezbedi dodatnu obuku specifičnu za proizvodnju ovih lekova, a posebno iz higijene i mikrobiologije.

Proizvođač bioloških lekova ima lica sa visokom stručnom spremom: medicinske, farmaceutske, biološke, odnosno veterinarske struke za lekove koji se upotrebljavaju isključivo u veterinarskoj medicini, sa posle diplomskim usavršavanjem, odnosno odgovarajućom specijalizacijom iz oblasti imunoloških i bioloških nauka, pod čijim se nadzorom obavlja proizvodnja i kontrola kvaliteta bioloških lekova.

Lice iz člana 22. stav 1. tačka 1) ovog pravilnika, ima odgovarajuće obrazovanje u odgovarajućim naučnim disciplinama iz oblasti bakteriologije, biologije, biometrije, hemije, medicine, farmacije, biohemije, farmakologije, virusologije, imunologije i veterine.

a) Mere predostrožnosti u proizvodnji bioloških lekova

Član 57.

Proizvođač bioloških lekova dužan je da obezbedi dodatne mere predostrožnosti u proizvodnji kako bi se smanjio rizik unakrsne kontaminacije između bioloških lekova, a posebno tokom onih faza proizvodnog procesa u kojima se koriste živi organizmi.

Za proizvodnju bioloških, odnosno imunoloških lekova mora da se obezbedi posebno namenjen prostor i oprema.

b) Kontrola kvaliteta bioloških lekova

Član 58.

Proizvođač bioloških lekova, koji se dobijaju tehnologijom transfera gena ili biološki modifikovanim ćelijama koje imaju ulogu aktivne supstance ili delova aktivne supstance, dužan je da u svim fazama proizvodnje uspostavi odgovarajuću kontrolu i stalnu procenu efikasnosti sistema obezbeđenja kvaliteta, kako bi se osigurao kvalitet aktivne farmaceutske supstance ili intermedijera.

3. Lekovi iz krvi i krvne plazme humanog porekla

Član 59.

Krv i krvna plazma humanog porekla koji se upotrebljavaju kao polazne supstance za proizvodnju leka moraju biti prikupljene i obrađene u skladu sa propisima o transfuziološkoj službi, odnosno u skladu sa propisima o prikupljanju i obradi krvi humanog porekla i njenih sastojaka.

Prikupljanje humane krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca namenjenih za proizvodnju lekova, smatra se delom proizvodnog procesa i mora se obavljati u skladu sa odgovarajućim sistemom obezbeđenja kvaliteta.

Proizvođač lekova iz krvi i krvne plazme humanog porekla dužan je da primenjuje najnovija naučno-tehnička dostignuća, Evropsku farmakopeju, kao i preporuke Svetske zdravstvene organizacije za oblast lekova iz krvi humanog porekla.

a) Posebne mere predostrožnosti

Član 60.

Proizvođač koji proizvodi lekove iz krvi i krvne plazme humanog porekla dužan je da preduzme posebne mere za sprečavanje prenosa zaraznih bolesti koje se prenose putem krvi, i to:

1) mora uvesti proveren sistem kvaliteta, odnosno evidencija koje obezbeđuju preciznu identifikaciju davalaca krvi i plazme, kao i centara za sakupljanje ljudske krvi;

2) mora koristiti odgovarajuće metode za uklanjanje, odnosno inaktivaciju patogenih virusa koji se prenose putem krvi;

3) mora primenjivati validirane postupke čišćenja opreme.

Pre puštanja u promet, odnosno frakcionisanja uzoraka humane krvi ili plazme, ili bilo kog njihovog derivata, proizvođač mora da izvrši testiranje i dokaže da su nereaktivni na sledeće markere specifičnih agenasa, prenosilaca bolesti:

1) HBsAg, koristeći validirani i osetljivi ELISA ili RIA test;

2) antitela na HIV1 i HIV2;

3) antitela na HCV.

Pored mera iz stava 2. ovog člana potrebno je da proizvođač izvrši i ispitivanje na druge viruse u skladu sa savremenim saznanjima o infektivnim agensima, kao i dostignućima odgovarajućih metoda ispitivanja.

O metodama za uklanjanje, odnosno inaktivaciju patogenih virusa koji se prenose putem krvi proizvođač je dužan da obavesti ministarstvo nadležno za poslove zdravlja.

b) Načelo samodovoljnosti

Član 61.

U proizvodnji lekova iz krvi i krvne plazme humanog porekla koji su namenjeni za promet u Republici Srbiji, proizvođač sa sedištem u Republici Srbiji mora poštovati načelo samodovoljnosti, odnosno da se u proizvodnji lekova iz krvi humanog porekla, u najvećoj mogućoj meri, koriste zalihe krvi iz Republike Srbije.

V. UGOVORNA PROIZVODNJA, ODNOSNO UGOVORNA KONTROLA KVALITETA

1. Ugovorna proizvodnja

Član 62.

Za obavljanje bilo kog dela procesa proizvodnje, odnosno određenog proizvodnog postupka ili poslova vezanih za proizvodnju leka, proizvođač leka može da zaključi pismeni ugovor o ugovornoj proizvodnji sa drugim proizvođačem leka (davalac i primalac ugovorne proizvodnje), u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse.

2. Ugovorna kontrola kvaliteta

Član 63.

Proizvođač lekova koji nema sopstvenu kontrolnu laboratoriju može da koristi usluge laboratorije koja za obavljanje delatnosti kontrole kvaliteta lekova ima dozvolu nadležnog ministarstva, sa kojom proizvođač zaključuje pismeni ugovor o ugovornoj kontroli kvaliteta (davalac i primalac ugovorne kontrole kvaliteta).

3. Ugovor o ugovornoj proizvodnji, odnosno kontroli kvaliteta

Član 64.

Ugovor iz čl. 62. i 63. ovog pravilnika sačinjava se u pismenoj formi kojim se jasno utvrđuju obaveze svake ugovorne strane u pogledu proizvodnje, odnosno kontrole kvaliteta, a posebno obaveze ugovornih strana o poštovanju smernica Dobre proizvođačke prakse, odnosno Dobre kontrolne laboratorijske prakse.

Ugovor iz stava 1. ovog člana utvrđuje odgovornosti ugovornih strana u pogledu obezbeđivanja uslova za izvršavanje dužnosti kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet propisanih u članu 25. ovog pravilnika, s tim da seriju leka odobrava kvalifikovani farmaceut iz člana 22. stav 1. tačka 2) ovog pravilnika onog proizvođača koji pušta seriju leka u promet.

Ugovor iz stava 1. ovog člana treba jasno da utvrdi ko je odgovoran za nabavku materijala, ispitivanje i odobravanje materijala, proizvodnju i kontrolu kvaliteta, uključujući i procesnu kontrolu, kao i ko je odgovoran za uzorkovanje i analizu.

Ugovorom iz člana 63. ovog pravilnika treba da se utvrdi da li primalac uzima uzorke u prostorijama proizvođača ili na drugi način.

a) Obaveze davaoca ugovorne proizvodnje

Član 65.

Davalac ugovorne proizvodnje je odgovoran za procenu kompetentnosti primaoca da uspešno obavi posao ugovorne proizvodnje, odnosno ugovorne kontrole kvaliteta.

Davalac ugovorne proizvodnje treba da obezbedi primaocu sve informacije potrebne za ispravno obavljanje ugovorenih postupaka u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet, kao i svim drugim uslovima propisanim zakonom i ovim pravilnikom.

Davalac ugovorne proizvodnje treba da obezbedi da svi proizvodi, odnosno polazni materijali koji se isporučuju primaocu, budu u skladu sa svojim specifikacijama, odnosno da su odobreni od strane kvalifikovanog farmaceuta, odnosno odgovornog lica iz člana 22. ovog pravilnika.

b) Obaveze primaoca ugovorne proizvodnje

Član 66.

Primalac ugovorne proizvodnje mora da ima dozvolu izdatu od strane nadležnog ministarstva kojom su obuhvaćeni poslovi koji su predmet ugovora, odnosno odgovarajuće prostorije i opremu, znanje i iskustvo, kao i kadar potreban za uspešno obavljanje posla koji je naručio davalac.

Ugovornu proizvodnju može preuzeti samo proizvođač koji ima dozvolu za proizvodnju izdatu od strane nadležnog ministarstva.

Primalac ugovorne proizvodnje treba da obezbedi da svi proizvodi ili materijali koji su mu isporučeni odgovaraju nameravanoj svrsi.

VI. DOZVOLA ZA PROIZVODNJU LEKA

1. Sadržaj obrasca dozvole za proizvodnju lekova

Član 67.

Dozvola za proizvodnju lekova izdaje se rešenjem nadležnog ministarstva za određeno mesto proizvodnje i određeni farmaceutski oblik koji se proizvodi na tom mestu proizvodnje.

Dozvola za proizvodnju lekova izdaje se na neodređeno vreme.

Obrazac dozvole za proizvodnju leka dat je u Prilogu 1. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Obrazac dozvole za proizvodnju lekova sadrži sledeće:

- 1) broj dozvole za proizvodnju leka i datum izdavanja dozvole;
- 2) poslovno ime i adresu sedišta nosioca dozvole za proizvodnju leka;
- 3) pravni osnov za izdavanje dozvole;
- 4) podatak o tome da li se dozvola odnosi na proizvodnju lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini ili na proizvodnju lekova za kliničko ispitivanje;
- 5) posebne napomene u vezi sa dozvolom za proizvodnju lekova;
- 6) datum kada je sproveden inspekcijски nadzor na osnovu koga se izdaje dozvola za proizvodnju lekova;
- 7) podatke o mestu proizvodnje za koje se izdaje dozvola, kao i podatke o ugovornom mestu proizvodnje, ako je primenljivo;
- 8) podatke o mestu kontrole kvaliteta lekova, kao i podatke o mestu ugovorne kontrolne laboratorije, ako je primenljivo;
- 9) podatke o mestu puštanja serije leka u promet;
- 10) ime i prezime kvalifikovanog farmaceuta odgovornog za puštanje serije leka u promet, odnosno ovlašćenih zamenika;

11) potpis ministra nadležnog za poslove zdravlja i pečat nadležnog ministarstva.

Aneks 1 dozvole za proizvodnju lekova sadrži:

- 1) podatak o vrsti lekova za koje se izdaje dozvola za proizvodnju;
- 2) podatak o proizvodnji lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance.

Aneks 2 dozvole za proizvodnju lekova sadrži podatak o odobrenim postupcima proizvodnje.

2. Glavna dokumentacija mesta proizvodnje

Član 68.

Proizvođač lekova kome je od strane nadležnog ministarstva izdata dozvola za proizvodnju dužan je da početkom svake kalendarske godine dostavi nadležnom ministarstvu ažuriran primerak glavne dokumentacije mesta proizvodnje (SMF) za koje je dozvola izdata.

Primerak glavne dokumentacije mesta proizvodnje iz stava 1. ovog člana treba da sadrži važeće podatke od značaja za inspekcijски nadzor nad radom proizvođača, a najmanje:

- 1) opšte administrativne podatke o mestu proizvodnje, kontroli kvaliteta i puštanju serije leka u promet i spisak lekova koji se proizvode na tom mestu proizvodnje;
- 2) informacije o broju zaposlenih i odgovornih lica sa prilogom organizacione šeme;
- 3) informacije o proizvodnom prostoru i opremi sa šemama i crtežima proizvodnih i zona kontrole kvaliteta, ventilacionog sistema i sistema za proizvodnju vode;
- 4) informacije o glavnoj proizvodnoj i laboratorijskoj opremi, preventivnom održavanju, kvalifikaciji i kalibraciji;
- 5) informacije o načinu vođenja (pripreme, revizije i distribucije) dokumentacije obezbeđenja kvaliteta;
- 6) informacije o proizvodnim procesima i opis osnovnog principa validacije procesa;
- 7) informacije o aktivnostima koje se sprovode u okviru kontrole kvaliteta;
- 8) informacije o ugovornoj proizvodnji, odnosno kontroli kvaliteta;
- 9) informacije o distribuciji, reklamacijama i povlačenju lekova iz prometa;
- 10) informacije o internim proverama.

Uputstvo za pripremu glavne dokumentacije mesta proizvodnje (SMF) koja se dostavlja nadležnom ministarstvu objavljuje se na zvaničnom sajtu Ministarstva zdravlja.

VII. REGISTAR IZDATIH DOZVOLA ZA PROIZVODNJU LEKOVA

1. Podaci koji se upisuju u Registar izdatih dozvola za proizvodnju lekova

Član 69.

U Registar izdatih dozvola za proizvodnju lekova (u daljem tekstu: Registar) upisuju se:

- 1) poslovno ime i sedište nosioca dozvole za proizvodnju leka;
- 2) broj dozvole za proizvodnju i datum izdavanja rešenja kojim se izdaje dozvola za proizvodnju;
- 3) adresa mesta proizvodnje;
- 4) mesto puštanja serije leka u promet;
- 5) mesto kontrole kvaliteta lekova;
- 6) vrsta lekova i farmaceutskih oblika za čiju je proizvodnju izdata dozvola;
- 7) datum kada je izvršen inspekcijski nadzor na osnovu koga je izdata dozvola, kao i obim poslednje inspekcije;
- 8) broj i datum rešenja o izmeni, odnosno dopuni rešenja kojim se izdaje dozvola za proizvodnju;
- 9) broj i datum izdavanja sertifikata o primeni Smernica Dobre proizvođačke prakse;
- 10) broj i datum rešenja kojim se nosiocu dozvole za proizvodnju nalaže preduzimanje mera i radnji;
- 11) broj i datum rešenja kojim je izrečena kazna za privredni prestup, odnosno prekršaj, odnosno kojim je izrečena mera zabrane proizvodnje leka;
- 12) broj i datum rešenja o ukidanju rešenja kojim je izdata dozvola za proizvodnju;
- 13) drugi podaci, u skladu sa zakonom kojim se uređuju lekovi i medicinska sredstva i ovim pravilnikom.

2. Način upisa u Registar

Član 70.

Nadležno ministarstvo po službenoj dužnosti vrši upis nosioca dozvole za proizvodnju lekova u Registar, posle izdavanja dozvole za proizvodnju lekova.

3. Izdavanje potvrde o upisu u Registar

Član 71.

Na zahtev nosioca dozvole za proizvodnju lekova, kao i na zahtev drugog pravnog, odnosno fizičkog lica koje dokaže da ima neosporni pravni interes, nadležno ministarstvo izdaje potvrdu o upisu u Registar izdatih dozvola za proizvodnju lekova, odnosno potvrdu o podacima koji se vode u Registru.

Prestanak važenja ranijeg propisa

Član 72.

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o uslovima za proizvodnju lekova ("Službeni glasnik RS", broj 27/08).

Stupanje na snagu

Član 73.

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

Broj 110-00-00113/2011-03

U Beogradu, 27. decembra 2011. godine

Ministar,
prof. dr **Zoran Stanković**, s.r.

ДОЗВОЛА ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА

Broj dozvole:	
Datum:	

Nosilac dozvole za proizvodnju (Proizvođač lekova)

Poslovno ime:

Adresa sedišta:

Pravni osnov za izdavanje dozvole:

Dozvola se odnosi na:

Proizvodnju lekova koji se upotrebljavaju u
humanoj medicini

Proizvodnju lekova za kliničko ispitivanje

Posebne napomene u vezi sa dozvolom
za proizvodnju lekova*:

Datum inspekcijuskog nadzora na
osnovu koga se izdaje dozvola za
proizvodnju lekova: DD/mm/uuuu

* napomena u slučaju kada se na osnovu dozvole proizvode lekovi koji sadrže peniciline, sulfonamide, cefalosporine, citotoksične ili lekove koji sadrže hormone

Podaci o mestu/mestima proizvodnje ³	
Adresa mesta proizvodnje (I):	-----
Adresa drugog mesta proizvodnje (II):	<input type="checkbox"/> sopstveno mesto proizvodnje -----
Broj dozvole za proizvodnju lekova (ako postoji):	<input type="checkbox"/> ugovorno mesto proizvodnje

Podaci o mestu kontrole kvaliteta lekova	
Adresa kontrolne laboratorije (I):	<input type="checkbox"/> sopstvena Kontrolna laboratorija ----- <input type="checkbox"/> ugovorna Kontrolna laboratorija -----
Adresa kontrolne laboratorije (II):	<input type="checkbox"/> sopstvena Kontrolna laboratorija ----- <input type="checkbox"/> ugovorna Kontrolna laboratorija -----
Podaci o mestu puštanja serije leka u promet	
Adresa mesta puštanja serije leka u promet (I):	-----
Adresa mesta puštanja serije leka u promet (II):	-----
Kvalifikovani farmaceut odgovoran za puštanje serije lekova u promet (QP)	
Ime i prezime (I):	
Ime i prezime (II):	
Ime i prezime:	

Ovom dozvolom potvrđuje se ispunjenost uslova za proizvodnju lekova propisanih Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik RS", broj 30/10) i propisima donetim za njegovo sprovođenje.

MP

Ministar zdravlja:

Potpis:

OSNOVNI PODACI (ispuniti štampanim slovima)	
Odobrena proizvodnja za sledeće vrste lekova¹:	<input type="checkbox"/> lekovi <input type="checkbox"/> imunološki lekovi <input type="checkbox"/> lekovi iz krvi i krvne plazme humanog porekla <input type="checkbox"/> biotehnološki lekovi <input type="checkbox"/> radiofarmaceutski lekovi <input type="checkbox"/> biljni lekovi <input type="checkbox"/> lekovi namenjeni za kliničko ispitivanje <input type="checkbox"/> druge vrste lekova
Lekovi koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance²:	<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne

1 Uz Aneks 1 prilaže se i spisak lekova koji će se proizvoditi prema izdatoj Dozvoli za proizvodnju

2 Uz Aneks 1 prilaže se i spisak lekova koji sadrže psihoaktivne kontrolisane supstance

ODOBRENI POSTUPCI PROIZVODNJE	
<input type="checkbox"/> 1. Sterilna proizvodnja	<input type="checkbox"/> 1.1 Aspetična priprema <input type="checkbox"/> 1.2 Završna sterilizacija <input type="checkbox"/> 1.3 Samo puštanje serije leka u promet
<input type="checkbox"/> 2. Proizvodnja nesterilnih farmaceutskih proizvoda	<input type="checkbox"/> 2.1 Čvrsti farmaceutski oblici <input type="checkbox"/> 2.2 Polučvrsti farmaceutski oblici <input type="checkbox"/> 2.3 Tečni farmaceutski oblici <input type="checkbox"/> 2.4 Ostalo <input type="checkbox"/> 2.5 Samo puštanje serije leka u promet
<input type="checkbox"/> 3. Proizvodnja bioloških lekova³	<input type="checkbox"/> 3.1 Lekovi iz humane krvi i plazme <input type="checkbox"/> 3.2 Imunološki lekovi <input type="checkbox"/> 3.3 Biotehnoški lekovi <input type="checkbox"/> 3.4 Ekstrakti humanog ili životinjskog porekla <input type="checkbox"/> 3.5 Samo puštanje serije leka u promet
<input type="checkbox"/> 4. Pakovanje	<input type="checkbox"/> 4.1 Primarno pakovanje <input type="checkbox"/> 4.2 Sekundarno pakovanje
<input type="checkbox"/> 5. Kontrola kvaliteta lekova	<input type="checkbox"/> 5.1 Sopstvena kontrolna laboratorija <input type="checkbox"/> 5.2 Ugovorna kontrolna laboratorija
<input type="checkbox"/> 6. Vrsta snabdevanja aktivnim supstancama i poluproizvodima (<i>bulk</i> proizvodima)	<input type="checkbox"/> 6.1 Sopstvena proizvodnja <input type="checkbox"/> 6.2 Tržište Republike Srbije <input type="checkbox"/> 6.3 Uvoz

2.4 Inforamcije koje nisu navedene (npr. proizvodnja medicinskih gasova, transdermalnih flastera, proizvoda pod pritiskom i dr.)

³ Navesti vrstu lekova (npr. alergeni, antitela, vaccine itd).