



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

ISSN 1512-7494 - hrvatski jezik

Na temelju članka 58. stavak (9) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima Bosne i Hercegovine („Službeni glasnik Bosne i Hercegovine“, broj 58/08), ministar civilnih poslova Bosne i Hercegovine, na prijedlog Stručnog vijeća Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, d o n o s i

PRAVILNIK O DOBROJ PROIZVODNOJ PRAKSI (GMP) ZA LIJEKOVE

DIO PRVI - OSNOVNE ODREDBE

Članak 1.

Ovim Pravilnikom propisuju se zahtjevi dobre proizvodne prakse koje moraju primjenjivati proizvođači gotovih lijekova namijenjenih za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini, te lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju u Bosni i Hercegovini.

Članak 2.

Pojmovi u ovom Pravilniku imaju sljedeće značenje:

a) *Proizvođač lijeka* je pravna osoba navedena u članku 2. točki rr) Zakona o lijekovima i medicinskim sredstvima (u daljnjem tekstu: Zakon).

b) *Farmaceutsko osiguranje kvalitete* čini ukupni sustav organiziranih radnji i postupaka kojima se osigurava da kvaliteta gotovih lijekova i lijekova za ispitivanje bude sukladno zahtjevima kvalitete za predviđenu uporabu.

c) *Dobra proizvodna praksa* je dio sustava osiguranja kvalitete, kojim se postiže da se lijekovi dosljedno i trajno proizvode i provjeravaju prema odgovarajućim standardima kvalitete u skladu s njihovom namjenom.

d) *Lijek namijenjen ispitivanju* je farmaceutski oblik aktivne supstance ili placebo koji se ispituje ili koristi kao usporedni lijek u kliničkom ispitivanju, kao i lijek koji ima dozvolu za stavljanje u promet ako se koristi ili oprema na način drukčiji od odobrenog ili kada se koristi u novoj indikaciji, odnosno u svrhu dobivanja dodatnih podataka o odobrenom obliku.

e) *Maskiranje* je namjerno prikrivanje identiteta lijeka namijenjenog ispitivanju sukladno

uputama naručitelja ispitivanja.

f) Otkrivanje identiteta lijeka namijenjenog ispitivanju je postupak ponovne identifikacije lijeka kojem je identitet bio maskiran.

DIO DRUGI-PRAVA I OBVEZE

Članak 3.

POGLAVLJE I - Kontrola primjene Pravilnika

Provedbom nadzora, farmaceutska inspekcija osigurava da proizvođač obavlja proizvodnju lijeka sukladno načelima i smjernicama dobre proizvodne prakse propisanim ovim Pravilnikom, kao i uvjetima na temelju kojih je izdana proizvodna dozvola.

POGLAVLJE II - Prava i obveze proizvođača lijekova u proizvodnim postupcima

Članak 4.

(1) Proizvođač lijeka obvezan je osigurati da se svi proizvodni postupci za lijekove izvode u skladu s dobrom proizvodnom praksom i proizvodnom dozvolom uključujući i lijekove koji su namijenjeni samo za izvoz.

(2) Za gotove lijekove uvezene u Bosnu i Hercegovinu na temelju članka 65. Zakona, uvoznik je odgovoran za kvalitetu uvezenih lijekova, te da su proizvedeni prema standardima koji su jednaki načelima i smjernicama dobre proizvodne prakse propisane ovim Pravilnikom.

(3) U slučaju iz stavka 2. ovog članka uvoznik gotovog lijeka obvezan je, na zahtjev nadležnog tijela, osigurati dokaz da je gotov lijek proizveden od proizvođača koji ima proizvodnu dozvolu.

(4) Ako je uvezeni lijek namijenjen kliničkom ispitivanju, nositelj prethodne dozvole obvezan je dokazati da je lijek proizveden od proizvođača koji je prijavljen nadležnom tijelu države u kojoj je lijek proizveden i imati njegovu dozvolu za tu svrhu.

Članak 5.

(1) Proizvođač lijeka obvezan je osigurati da se svi proizvodni postupci za određeni lijek izvode sukladno podacima dostavljenim Agenciji za lijekove i medicinska sredstva (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku izdavanja dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet.

(2) U slučaju lijeka namijenjenog ispitivanju, proizvođač je obvezan osigurati da se svi proizvodni postupci provode sukladno podacima nositelja prethodne dozvole, navedenim u zahtjevu za prethodnu suglasnost za provođenje kliničkog ispitivanja.

(3) Proizvođač je obavezan redovito ocjenjivati vlastite proizvodne metode u cilju njihovog prilagođavanja znanstveno-tehničkom razvoju.

(4) Ako je potrebna izmjena u dokumentaciji o lijeku na temelju koje je dobivena dozvola za stavljanje gotovog lijeka u promet ili dodatak zahtjevu za dobivanje dozvole za klinička ispitivanja, nositelj dozvole ili podnositelj zahtjeva za kliničko ispitivanje obavezan je pokrenuti postupak izmjene odobrenja.

Članak 6.

(1) Različite proizvodne postupke treba provoditi prema unaprijed postavljenim pisanim uputama i procedurama te u skladu s dobrom proizvodnom praksom. Za provođenje i proces provjere moraju se osigurati primjerena i odgovarajuća sredstva. Sva odstupanja od postupaka i oštećenja proizvoda moraju biti na odgovarajući način dokumentirana i temeljito istražena.

(2) U cilju sprečavanja križne kontaminacije treba poduzeti sve potrebne tehničke, odnosno organizacijske mjere. U slučaju lijeka namijenjenog ispitivanju, posebna pozornost mora se obratiti na rukovanje lijekom tijekom i nakon bilo kojeg postupka maskiranja identiteta lijeka.

(3) Svaki novi proizvodni postupak ili važniju izmjenu postojećeg proizvodnog postupka potrebno je validirati. Kritične faze proizvodnog postupka treba obvezno revalidirati u određenim vremenskim razdobljima.

(4) Za lijek namijenjen ispitivanju proizvodni proces treba validirati u potpunosti, uzimajući u obzir stupanj razvoja proizvoda. Svakako moraju biti validirane kritične faze procesa, kao što je sterilizacija. Sve faze dizajna i razvoja proizvodnog procesa moraju biti u potpunosti dokumentirane.

POGLAVLJE III - Prava i obveze proizvođača lijekova u pogledu osoblja i proizvodnih pogona

Članak 7.

Proizvođač je obavezan uspostaviti i provoditi djelotvoran sistem farmaceutskog osiguranja kvaliteta aktivnim učešćem rukovodećeg osoblja kao i radnika svih pratećih službi.

Članak 8.

Na svakom mjestu proizvodnje proizvođač je obavezan osigurati dovoljan broj odgovarajuće osposobljenih radnika za postizanje ciljeva farmaceutskog osiguranja kvaliteta i to:

a) zaposlenu odgovornu osobu za stavljanje serije lijeka u promet – magistra farmacije sa specijalizacijom iz ispitivanja i kontrole lijekova, a po čijem odobrenju se pojedine serije gotovog lijeka mogu staviti u promet,

b) zaposlenu odgovornu osobu za proizvodnju gotovoga lijeka – magistra farmacije sa

specijalizacijom iz farmaceutske tehnologije ili s najmanje pet godina iskustva na poslovima proizvodnje lijekova,

c) zaposlenog magistra farmacije s odobrenjem za samostalan rad pod čijim nadzorom se obavlja skladištenje i isporučivanje gotovih lijekova,

d) zapošljavati radnike visoke stručne spreme – magistre farmacije, diplomirane inženjere kemije ili druge srodne struke, najmanje s jednogodišnjim radnim iskustvom pod čijim nadzorom se obavlja skladištenje i izdavanje lijekovitih tvari,

e) zapošljavati radnike visoke stručne spreme odgovarajućeg usmjerenja najmanje s jednogodišnjim iskustvom, pod čijim nadzorom se proizvode gotovi lijekovi te obavlja ulazna, in-proces i završna provjera kvaliteta,

f) zapošljavati radnike srednje stručne spreme odgovarajućeg usmjerenja, kao i radnike najmanje II i III stupnja stručne spreme odgovarajućeg usmjerenja, osposobljene za poslove tehničara i pomoćne tehničke poslove u svezi s neposrednom proizvodnjom i provjerom kvalitete lijekova.

Članak 9.

(1) Obveze i zadaci rukovodećeg i nadzornog osoblja koje je odgovorno za primjenu i provođenje dobre proizvodne prakse, uključujući i odgovorne osobe iz članka 10. ovog Pravilnika, moraju biti navedeni u opisima njihovih poslova.

(2) Odnosi nadređenosti osoba iz stavka 1. ovoga članka trebaju se utvrditi organizacijskom šemom. Organizacijska šema i opisi poslova moraju biti u skladu s propisanim unutarnjim postupcima proizvođača.

(3) Proizvođač je obvezan radnicima iz stavka 1. ovoga članka dati potrebna ovlaštenja, a u svrhu cjelovitog obavljanja poslova za koje su odgovorni i zaduženi.

(4) Proizvođač je obvezan osigurati provođenje osnovne i trajne, teoretske i praktične obuke za osoblje u cilju upoznavanja ukupnog sustava osiguranja kvaliteta i primjene načela dobre proizvodne prakse.

(5) Proizvođač je obvezan pripremiti, provoditi i pratiti odgovarajuće higijensko-zdravstvene programe uključujući i korištenje zaštitne i radne odjeće.

Članak 10.

(1) Odgovorna osoba iz članka 8. stavka 1. ovoga Pravilnika obvezna je osigurati da je svaka serija gotovog lijeka proizvedena i provjerena sukladno zakonskim propisima koji su na snazi u BiH i podacima navedenim u dokumentaciji priloženoj uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet u BiH.

(2) Odgovorna osoba iz stavka 1. ovog članka svojim potpisom u posebnom registru odobrava stavljanje pojedine serije lijeka u promet.

Članak 11.

(1) Proizvodni pogoni i oprema trebaju biti izvedeni, smješteni i održavani tako da odgovaraju postupcima koji se u njima provode.

(2) Raspored, izvedba i rukovanje opremom mora biti takvo da na najmanju moguću mjeru svede opasnost od pogreške i da omogući djelotvorno čišćenje i održavanje s ciljem sprječavanja kontaminacije, unakrsne kontaminacije i svaki nepoželjni utjecaj na kvalitetu proizvoda.

(3) Proizvodni pogoni i oprema koji se koriste u proizvodnim postupcima, a kritični su za kvalitet proizvoda, trebaju biti na odgovarajući način kvalificirani i validirani.

POGLAVLJE IV - Prava i obveze proizvođača lijekova u pogledu evidencije, nadzora i ispitivanja lijekova

Članak 12.

(1) Proizvođač mora osigurati sustav vođenja dokumentacije koji se temelji na zahtjevima kvaliteta proizvoda, proizvodnoj recepturi, uputama za proizvodnju i procedurama opremanja gotovog proizvoda, te radnim procedurama i zapisima koji pokrivaju različite proizvodne aktivnosti. Dokumentacija mora biti jasna i ažurirana.

(2) Dokumentacija iz stavka 1. ovog članka mora omogućiti uvid u tijek proizvodnih postupaka svake proizvedene serije lijeka kao i promjene tijekom razvoja lijeka namijenjenog ispitivanju.

(3) Dokumentaciju o seriji lijeka treba držati arhiviranu najmanje godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije na koju se odnosi ili 5 (pet) godina nakon stavljanja serije lijeka u promet, ovisno o tome koje je razdoblje dulje.

(4) Proizvođač lijeka namijenjenog ispitivanju, dokumentaciju o seriji lijeka namijenjenog ispitivanju mora čuvati najmanje 5 (pet) godina nakon završetka posljednjega kliničkog ispitivanja u kojem je serija lijeka korištena.

(5) Ako se koriste elektronički, fotografski ili neki drugi sustav arhiviranja podataka, proizvođač mora validirati sustav dokazujući da će podaci biti spremljeni tijekom predviđenog roka. Kada se koriste elektronički zapisi, mora postojati zaštita od neovlaštenog ulaska u bazu podataka, te neizbrisiv rekord svakog unosa ili pregleda baze s podatkom o osobi koja je taj posao obavljala.

(6) Podatke evidentirane na način opisan u stavku 5. ovog članka potrebno je zaštititi od gubitka ili oštećenja izradom kopija ili prijenosom u drugi sustav arhiviranja podataka, a podaci o provedenom postupku trebaju se arhivirati.

(7) Podaci koji su arhivirani na način opisan u ovom članku trebaju biti dostupni i čitljivi i moraju se dostaviti nadležnom tijelu na njegov zahtjev.

Članak 13.

(1) Proizvođač mora uspostaviti i održavati sustav kontrole kvaliteta, a pod rukovođenjem osobe koja ima potrebne kvalifikacije i neovisna je od proizvodnje.

(2) Osoba iz stavka 1. ovog članka mora raspolagati s jednim ili više laboratorija kontrole kvaliteta s odgovarajućim osobljem i opremom za provođenje potrebnih ispitivanja (polaznih sirovina i pakovnih materijala, međuproizvoda i gotovih proizvoda). U te svrhe mogu se koristiti i usluge drugih za to osposobljenih laboratorija, koji za obavljanje djelatnosti imaju odobrenje nadležnog tijela, a s kojima proizvođač ima sklopljen važeći pisani ugovor.

(3) U okviru završne provjere gotovih lijekova, prije nego što odobri stavljanje serije gotovog lijeka u promet ili korištenje u kliničkim ispitivanjima, organizacijska jedinica odgovorna za kvalitet mora uz analitičke rezultate razmotriti i ostale bitne podatke kao što su uvjeti proizvodnje, rezultati i proces provjere, provjera proizvodne dokumentacije i udovoljavanje lijeka postavljenim zahtjevima kvaliteta u specifikaciji, uključujući i završno pakiranje lijeka.

(4) Uzorke svake serije gotovog lijeka proizvođač treba čuvati najmanje godinu dana nakon isteka roka valjanosti. Za lijek za ispitivanje potrebno je čuvati dovoljno uzoraka svake serije, kao i ključnih komponenti pakovnog materijala koji je korišten za svaku seriju lijeka, najmanje 2 (dvije) godine nakon završetka ili prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kojem je korištena pojedina serija, ovisno o tome koji je period dulji. Svi navedeni uzorci moraju biti na raspolaganju nadležnom tijelu.

(5) Uzorke sirovina (osim otapala, plinova i vode) korištene za proizvodnju proizvođač treba čuvati najmanje dvije godine nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj se period može skratiti za sirovine koje nisu stabilne, a što mora biti navedeno u odgovarajućim zahtjevima kvaliteta. Svi navedeni uzorci moraju biti na raspolaganju nadležnom tijelu.

(6) Za polazne sirovine i proizvode koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama ili njihovo čuvanje može izazvati posebne poteškoće, dogovorno s nadležnim tijelom mogu se utvrditi drugi uvjeti uzorkovanja i čuvanja.

Članak 14.

(1) Za obavljanje bilo kojeg proizvodnog postupka ili poslova vezanih uz proizvodnju, a koje za proizvođača lijeka obavlja druga pravna osoba, proizvođač lijeka obavezan je sklopiti pisani ugovor.

(2) Ugovor iz stavka 1. ovog članka mora jasno utvrditi odgovornost svake strane, te posebno pridržavanje načela dobre proizvodne prakse od strane izvršitelja ugovora na način koji će osoba odgovorna za stavljanje pojedine serije gotovog lijeka u promet u potpunosti ispuniti svoje obveze.

(3) Izvršitelj proizvodnog postupka ili poslova iz stavka 1. ovoga članka ne smije sklapati ugovor za povjereni posao s trećom pravnom osobom bez pisanog odobrenja naručitelja.

(4) Izvršitelj mora primjenjivati načela i smjernice dobre proizvodne prakse i omogućiti nadležnom tijelu provođenje nadzora nad njegovim radom.

Članak 15.

(1) Proizvođač lijeka obvezan je postaviti i primjenjivati sustav evidentiranja i ocjenjivanja svih dobivenih prigovora kao i djelotvoran sustav za brzo povlačenje gotovog lijeka koji se nalazi u prometu.

(2) Proizvođač lijeka obvezan je evidentirati i ispitati svaki prigovor koji se odnosi na manjkavost lijeka.

(3) Proizvođač lijeka obvezan je obavijestiti farmaceutsku inspekciju i Agenciju o svakom nedostatku koji može imati za posljedicu povlačenje lijeka iz prometa ili neuobičajena ograničenja u primjeni lijeka.

(4) U slučajevima iz stavka 3. ovog članka proizvođač lijeka obvezan je poduzeti mjere koje odredi farmaceutska inspekcija i/ili Agencija.

Članak 16.

Proizvođač u okviru provedbe sustava osiguranja kvalitete obvezan je provoditi samoinspekcije u cilju praćenja i nadgledanja, primjene i poštivanja dobre proizvodne prakse te predlaganja potrebnih mjera za poboljšanje sustava osiguranja kvalitete. O provedbi samoinspekcije i potom provedenih korektivnih aktivnosti potrebno je voditi evidenciju.

Članak 17.

(1) U slučaju lijeka namijenjenog ispitivanju, proizvođač je u suradnji s nositeljem prethodne dozvole obvezan uspostaviti i primjenjivati sistem evidentiranja i ocjenjivanja svih prigovora na ispitivani lijek, kao i djelotvoran sustav za brzo povlačenje lijeka.

(2) Proizvođač lijeka obvezan je evidentirati i ispitati svaki prigovor koji se odnosi na manjkavost lijeka iz stavka 1. ovog članka, te mora obavijestiti Agenciju o svakom nedostatku koji može imati za posljedicu povlačenje ili neuobičajena ograničenja u primjeni lijeka.

(3) Ako lijek namijenjen ispitivanju ima dozvolu za stavljanje u promet, nositelj prethodne dozvole obvezan je obavijestiti nositelja dozvole i Agenciju o svakom nedostatku koji može biti povezan s tim lijekom.

(4) Nositelj prethodne dozvole obvezan je uspostaviti mehanizam koji omogućuje brzu identifikaciju lijeka maskiranog za kliničko ispitivanje, u slučajevima kada je neophodno hitno povlačenje lijeka.

(5) Nositelj prethodne dozvole osigurat će da u postupku iz stavka 5. ovog članka identifikacija maskiranog lijeka bude provedena samo u onoj mjeri u kojoj je potrebno za zaštitu dobrobit ispitanika.

Članak 18.

Označavanje lijeka za ispitivanje mora biti takvo da osigura zaštitu ispitanika i omogući sljedljivost, da omogući identifikaciju lijeka i kliničkog ispitivanja, te da olakša ispravnu primjenu ispitivanog lijeka.

DIO TREĆI - PRIMJENA ODREDBI

Članak 19.

U proizvodnji lijekova u BiH na odgovarajući način se primjenjuju Načela i smjernice dobre proizvodne prakse za lijekove, date u „Prilogu 1. ovoga Pravilnika“ i čine njegov sastavni dio.

Članak 20.

Dodatne odredbe Dobre proizvodne prakse za pojedine postupke i oblike lijekova propisane su Dodacima od 1. do 14. koji su sastavni dio Načela i smjernica dobre proizvodne prakse, kao dijela ovoga Pravilnika.

Članak 21.

Pravna lica koja se bave proizvodnjom lijekova, dužna su svoje poslovanje i organizaciju usaglasiti sa odredbama ovog Pravilnika u roku od 6 (šest) mjeseci od dana stupanja na snagu ovog Pravilnika.

DIO ČETVRTI - PRIJELAZNE ODREDBE

Članak 22.

Gramatička terminologija korišćenja muškog roda u ovom Pravilniku podrazumijeva uključivanje oba spola.

Članak 23.

Izmjene i dopune ovog Pravilnika vršiće se na način i po postupku za njegovo donošenje.

DIO PETI - ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 24.

Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom glasniku BiH“, a primjenjivat će se do usvajanja propisa o preuzimanju odgovarajućih direktiva Europske unije.

Broj: 08-31-3-795-1-JD/10

MINISTAR

Datum: 8. ožujka 2010. godine

Mr. Sredoje Nović, v.r.

PRILOG 1 PRAVILNIKA

NAČELA I SMJERNICE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE (GMP) ZA LIJEKOVE

Uvod

Farmaceutska industrija u Europskoj uniji (EU) održava visok standard osiguranja kvalitete u razvoju, proizvodnji i kontroli lijekova. Postupkom za izdavanje dozvola za stavljanje lijeka u promet osigurana je usuglašenost lijekova s važećim zahtjevima u pogledu sigurnosti, kvalitete i učinkovitosti, koju procjenjuju nadležne institucije. Postupkom za izdavanje dozvola za proizvodnju osigurano je da svi lijekovi koji imaju dozvolu za stavljanje u promet na europskom tržištu biti proizvedeni od strane proizvođača koji posjeduju dozvolu za proizvodnju i koji su redovito kontrolirani od strane nadležnih inspekcija. Dozvola za proizvodnju neophodna je svim proizvođačima lijekova na teritoriju EU, bez obzira da li je lijek u prometu u uniji ili izvan nje.

Od strane Komisije Europske unije usvojene su dvije direktive koje propisuju načela i smjernice i smjernice Dobre proizvodne prakse za lijekove (GMP). Direktiva 2003/94/ES se odnosi na lijekove u humanoj medicini i Direktiva 91/412/EES koja se odnosi na lijekove u veterinarskoj medicini. Sukladno ovim direktivama objavljene su smjernice Dobre proizvodne prakse koje se koriste pri procjeni dokumentacije za izdavanje dozvola za proizvodnju lijekova i kao temelj za inspekciju proizvođača lijekova.

Načela Dobre proizvodne prakse i detaljne smjernice se odnose na sve proizvodne postupke za koje je potrebna dozvola prema članku 40. Direktive 2001/83/ES i članku 44. Direktive 2001/82/ES izmjenjene i dopunjene Direktivom 2004/27/EES, odnosno 2004/28/ES.

Smjernice Dobre proizvodne prakse odnose se i na sve ostale farmaceutske proizvodne postupke, kao što su proizvodnja lijekova u bolnicama i proizvodnja lijekova namjenjenih za klinička ispitivanja.

Smjernice Dobre proizvodne prakse se sastoje od dva dijela: osnovnih zahtjeva i posebnih aneksa. Prvi dio daje načela Dobre proizvodne prakse za lijekove. U drugom dijelu su date smjernice Dobre proizvodne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali u proizvodnji lijekova.

Rječnik nekih termina koji se koriste u smjernicama Dobre proizvodne prakse nalazi se iza aneksa.

Smjernice Dobre proizvodne prakse ne obuhvaćaju aspekte sigurnosti osoblja zaposlenog u proizvodnji, što je od izuzetnog značaja u proizvodnji nekih lijekova kao što su visoko reaktivni, biološki i radioaktivni lijekovi. Ova pitanja posebno su definirana drugim propisima EU ili nacionalnim propisima.

Smjernice Dobre proizvodne prakse podrazumijevaju da su, od strane proizvođača, zahtjevi iz dozvole za stavljanje lijeka u promet koji se odnose na sigurnost, kvalitetu i učinkovitost, sistemski inkorporirani u sve proizvode, kontrolne i postupke odobravanja serije lijeka za promet.

Proizvodnja lijekova se tijekom dugog razdoblja obavljala sukladno smjernicama Dobre proizvodne prakse tako da ona nije regulirana CEN/ISO standardima.

Harmonizovane standarde, usvojene od strane Europske organizacije za standardizaciju CEN/ISO, industrija može koristiti prema osobnom izboru kao instrument za uvođenje sustava kvalitete u farmaceutski sektor.

Smjernicama Dobre proizvodne prakse uzeto je u obzir da postoje prihvatljive metode, osim onih koje su u njima pisane, kojima se mogu dostići načela osiguranja kvalitete. Smjernicama

se ne želi spriječiti razvoj novih pristupaka ili novih tehnologija koje su validirane i koje osiguravaju zadovoljavajući nivo osiguranja kvalitete, a minimalno isti kao onaj zahtjevan smjernicama.

Smjernice Dobre proizvodne prakse se redovito ažuriraju.

DIO PRVI - OSNOVNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU LIJEKOVA

POGLAVLJE I - UPRAVLJANJE KVALITETOM

Načela

Nositelj dozvole (rješenja) za proizvodnju lijekova mora proizvoditi medicinske proizvode tako da osigura da:

- proizvodi odgovaraju naznačenoj namjeni,
- da su sukladno zahtjevima iz dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet,
- da ne predstavljaju rizik za pacijente zbog neodgovarajuće neškodljivosti, kvalitete ili djelotvornosti.

Za ispunjenje svih zahtjeva kvalitete odgovorno je rukovodstvo proizvođača, a u njihovoj realizaciji aktivno sudjeluje osoblje iz različitih organizacijskih dijelova i različitih razina odgovornosti, kao i svi dobavljači i distributeri koji surađuju s proizvođačima .

Da bi se navedeni ciljevi kvalitete postigli mora biti sveobuhvatno dizajniran i korektno primjenjen sustav osiguranja kvalitete (u daljnjem tekstu: OK) koji obuhvaća Dobru proizvodnu praksu (u daljnjem tekstu: GMP), a samim tim i Kontrolu kvalitete (u daljnjem tekstu: KK). Sustav osiguranja kvalitete treba potpunosti biti dokumentiran, a njegova učinkovitost se treba redovito pratiti. Svi dijelovi sustava Osiguranja kvalitete trebaju imati odgovarajuće resurse - kompetentno osoblje, dovoljan broj odgovarajućih prostorija, uvjete i opremu.

Postoje dodatne zakonske obveze za nositelja dozvole (rješenja) za proizvodnju i za odgovornu osobu za puštanje serije lijeka u promet (u daljnjem tekstu: QP).

1.1 Osnovni koncepti Osiguranja kvalitete, GMP i Kontrole kvalitete su međusobno povezani. Oni su ovdje opisani s namjerom da se naglasi njihova povezanost i njihov presudan značaj u proizvodnji i kontroli kvalitete lijekova.

Osiguranje kvalitete

1.2 Osiguranje kvalitete je široko raširen koncept koji obuhvaća sve elemente koji individualno ili kolektivno utječu na kvalitetu proizvoda. To je suma svih organiziranih aktivnosti koje se poduzimaju da bi se osiguralo da su lijekovi takvog kvaliteta kakav se zahtijeva za njihovu namjenu. Zbog toga OK uključuje GMP kao i druge čimbenike izvan opsega ovog vodiča.

Sustav Osiguranja kvalitete u proizvodnji lijekova treba osigurati:

- I. Da su razvoj i formulacija farmaceutskog oblika lijeka dizajnirani sukladno zahtjevima GMP i Dobre laboratorijske prakse (u daljnjem tekstu: GLP)
- II. Da su proizvodni postupci i operacije kontrole kvalitete jasno definirane i usklađene s GMP;
- III. Da su odgovornosti rukovodstva jasno definirane;
- IV. Da su izvršene pripreme za proizvodnju, nabavu i uporabu ispravnih polaznih supstanci i pakovnih materijala;
- V. Da su obavljene sve potrebne kontrole međuproizvodi, kontrole u toku procesa i validacije;
- VI. Da se finalni proizvod /proizvodi na odgovarajući način i kontrolira, sukladno definiranim

postupcima;

VII. Da se lijekovi ne prodaju niti isporučuju prije nego što QP ne potvrdi da je svaka serija lijeka proizvedena i kontrolirana sukladno zahtjevima dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet i svim drugim zahtjevima bitnim za proizvodnju, kontrolu kvalitete i odobravanje serije lijeka za promet ;

VIII. Da postoje odgovarajući uvjeti koji, koliko god je moguće, osiguravaju da se lijekovi skladište, distribuiraju i da se s njima rukuje na način koji ne narušava njihov kvalitet tokom cijelog roka valjanosti;

IX. Da postoje postupci za internu inspekciju i/ili pregled kvalitete kojim se redovito procjenjuje djelotvornost i primjena sustava Osiguranja kvalitete.

Dobra proizvodna praksa za lijekove (GMP)

1.3 GMP je onaj dio Osiguranja kvalitete koji osigurava da se proizvod konstantno proizvodi i kontrolira prema standardima kvalitete koji odgovaraju namjeni proizvoda i zahtjevima iz dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet i specifikaciji proizvoda:

GMP uključuje proizvodnju i kontrolu kvalitete a osnovni zahtjevi GMP su sljedeći:

- 1) svi proizvodni procesi trebaju biti jasno definirani, sustavno provjeravani na temelju stečenog iskustva i moraju osigurati konstantnu proizvodnju lijekova zahtjevanog kvaliteta koja odgovara njihovoj specifikaciji;
- 2) kritične faze proizvodnog procesa i značajne promjene procesa moraju biti vrednovane (validirane);
- 3) moraju biti osigurani svi potrebni resursi za GMP uključujući:
 - odgovarajuće obrazovano i obučeno osoblje;
 - odgovarajući prostor;
 - odgovarajuću opremu i održavanje;
 - ispravne polazne materijale i pakovne materijale;
 - odobrene postupke i upute;
 - odgovarajuće skladištenje i transport;
- 4) procedure i upute moraju biti napisani u formi instrukcija, jasni i nedvosmisleni jezikom i primjenjivi su u datim uvjetima;
- 5) osoblje mora biti obučeno za pravilno obavljanje posla;
- 6) da se tijekom proizvodnje vode zapisi, ručno i/ili automatski koji dokazuju da su sve faze sukladno definiranim postupcima i uputama, te da je kvaliteta i količina proizvoda u skladu s očekivanom. Značajna odstupanja trebaju biti evidentirana i temeljito istražena;
- 7) zapisi o proizvodnji, uključujući i zapise o distribuciji (svi ostali zapisi) koji omogućuju da se prati kompletna povijest serije, trebaju biti čitljivi i razumljivi, da isporučivanje (promet na veliko) lijeka svodi promjene u kvaliteti lijeka na najmanju moguću mjeru;
- 8) da je osiguran sustav za opoziv svake serije lijeka iz prometa;
- 9) da se ispituju reklamacije na lijekove iz prometa, uzroci nastanka neusklađenosti kvalitete se istražuju i poduzimaju se odgovarajuće mjere koje će spriječiti ponavljanje istih neusklađenosti.

Kontrola kvaliteta

1.4 Kontrola kvalitete je onaj dio GMP koji se bavi uzorkovanjem, specifikacijama, testiranjem, kao i postupcima organiziranja, dokumentiranja i odobravanja, koji osiguravaju da se izvode neophodni i odgovarajući testovi, te da se polazni materijali ne odobravaju za uporabu, niti proizvodi za prodaju sve dok se ne potvrdi da je njihov kvalitet zadovoljavajući.

Osnovni zahtjevi Kontrole kvalitete su sljedeći:

I. Da su na raspolaganju odgovarajući prostor i oprema, obučeno osoblje i odobreni postupci za uzorkovanje, kontrolu i ispitivanje polaznih i pakovnih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (bulk) i gotovih proizvoda i ako je potrebno za praćenje uvjeta u prostoru u svrhu GMP.

II. Uzorkovanje polaznih i pakovnih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (bulk) proizvoda i gotovih proizvoda vrši obučeno osoblje prema metodama koje je odobrila kontrola kvalitete.

III. Da su test metode validirane.

IV. Da se vode zapisi ručno i/ili automatski koji dokazuju da se svi zahtjevani postupci uzorkovanja i testiranja redovito izvode. Sve devijacije (odstupanja) moraju se u potpunosti zabilježiti i istražiti.

V. U gotovom proizvodu kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne komponente kao i njegova čistoća moraju biti u skladu s dozvolom (rješenjem) za stavljanje lijeka u promet, upakovan u odgovarajući pakovni materijal, te ispravno označen;

VI. O rezultatima testiranja se vode zapisi, te se testiranja materijala, međuproizvodi, poluproizvoda i gotovih proizvoda formalno procjenjuje prema specifikaciji.

VII. Procjena proizvoda uključuje pregled i procjenu relevantne proizvodne dokumentacije i procjenu odstupanja od specificiranih postupaka.

VIII. Da se niti jedan proizvod neće staviti u promet prije nego što odgovorna osoba (QP) certifikatom ne potvrdi da proizvod odgovara zahtjevima iz dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet;

IX. Da se čuva dovoljan broj referentnih uzoraka polaznih materijala i gotovog proizvoda za slučaj da je potrebno izvršiti dodatna ispitivanja proizvoda i da se ti proizvodi se čuvaju u konačnom pakovanju, osim u slučajevima kada se proizvode u izrazito velikim pakiranjima.

Pregled kvaliteta proizvoda

1.5 U cilju potvrde da se postojeći proizvodni proces dosljedno održava kao i u cilju potvrde usklađenosti kvalitete polaznih materijala i gotovih proizvoda trebaju se provoditi redoviti ili periodični pregledi kvalitete svih proizvoda koji imaju dozvolu za stavljanje lijeka u promet uključujući i one namjenjene izvozu. Izvješćima se treba potvrditi adekvatnost važećih specifikacija, kako za ulazne materijale tako i za gotove proizvode, što podrazumjeva praćenje trenda i identifikaciju poboljšanja kvalitete proizvoda ili procesa. Takvi pregledi se trebaju obavljati i dokumentirati na godišnjoj razini i trebaju obuhvatiti minimalno:

- 1) Pregled polaznih i pakovnih materijala korištenih u proizvodnji, posebno u slučaju promjene proizvođača.
- 2) pregled kritičnih kontrola tijekom procesa i rezultata ispitivanja gotovih proizvoda.
- 3) pregled svih serija proizvoda koje nisu odgovarale utvrđenoj specifikaciji.
- 4) pregled svih značajnih odstupanja ili neusklađenosti i odgovarajućih ispitivanja i učinkovitost provedenih korektivnih i preventivnih mjera.
- 5) pregled svih izmjena u procesima ili analitičkim metodama.
- 6) pregled varijacija dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet podnesenih/odobrenih/ odbijenih, uključujući i one u registracionim dosjeima za treće zemalje.
- 7) pregled rezultata programa praćenje stabilnosti s prikazom bilo kakvih nepovoljnih trendova.
- 8) pregled svih povrata, reklamacija i opoziva vezanih zbog neodgovarajuće kvalitete, kao i pravovremeno sprovedenih ispitivanja.
- 9) ispis opravdanosti prethodno provedenih korektivnih akcija u vezi s proizvodnim procesom ili opremom.
- 10) za nove dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet i varijacije dozvola za stavljanje

lijeka u promet, pregled ispunjavanja obveza vezanih za kvalitete lijeka poslije puštanja lijeka u promet.

11) pregled statusa kvalificiranosti relevantne opreme i pomoćnih sustava za proizvodnju npr. HVAC, sustavi za vodu, sustav za komprimirane plinove.

12) pregled tehničkih ugovora s ciljem potvrde njihove ažuriranosti.

Proizvođač i nositelj dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet, ako nisu isto pravno lice, trebaju analizirati rezultate ovih pregleda i izvršiti procjenu treba li poduzeti korektivne ili preventivne akcije ili treba izvršiti bilo kakvu revalidaciju. Razlozi za takve korektivne akcije trebaju biti dokumentirani. Odobrene korektivne i preventivne akcije trebaju biti provedene pravovremeno i na učinkovit način. Morate biti procedura za kontinuirano upravljanje i izvješćivanje o ovim akcijama, a učinkovitost te procedure treba se ček tijekom internih inspekcija. Pregledi kvalitete proizvoda mogu biti grupirani po vrsti proizvoda, ili farmaceutskim oblicima npr. čvrste dozirane forme, tekući dozirani oblici, sterilni proizvodi, itd. To gdje nositelj dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet nije proizvođač, mora postojati tehnički ugovor koji definira odgovornosti svake od ugovornih strana u pripremi pregleda kvalitete. QP odgovorna za puštanje serije u lijeka promet, zajedno sa nosiocima dozvole (rješenja) za stavljanje lijeka u promet jamči da je pregled kvalitete proizvoda urađen pravovremeno i da je ispraviti.

POGLAVLJE II – OSOBLJE

Načela

Uspostavljanje i održavanje odgovarajućeg sustava kvalitete u proizvodnji lijekova uvelike ovisi od ljudi. Zbog toga proizvođač mora angažirati dovoljan broj kvalificiranog osoblja za izvođenje svih zadataka za koje je odgovoran. Sve dužnosti trebaju biti dokumentirane, a osoblje treba ih u potpunosti razumije. Cjelokupno osoblje treba da se upozna s GMP načelima vezanim za njihov posao i da se uključi u osnovnu i kontinuiranu obuku, uključujući upute o higijeni bitna za obavljanje njihovih zadataka.

Opći dio

2.1 Proizvođač mora raspolagati dovoljnim brojem uposlenih odgovarajuće kvalifikacije i iskustva. Opseg dodjeljenih zadataka jednoj osobi ne treba biti toliko širok da predstavlja rizik za kvalitetu.

2.2 Proizvođač mora imati organizacijsku shemu. Osobe na odgovornim pozicijama trebaju imati definirane odgovornosti u pisanim opisima poslova i da posjeduju odgovarajuća ovlaštenja za izvođenje poslova. Njihove dužnosti mogu se delegirati određenim izvršiteljima, ali samo onima koji posjeduju odgovarajuću kvalifikaciju. Ne smije biti praznina ili neobjašnjivih preklapanja u odgovornostima osoblja zaduženog za primjenu GMP.

Ključno osoblje

2.3 Ključno osoblje su rukovoditelj proizvodnje i voditelj kontrole kvalitete, a ako ni jedna od ovih osoba nije odgovorna za dužnosti odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet, (navedene u članku 51. Direktive 2001/83/EC) tada se kao ključna osoba navodi i odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet (u daljnjem tekstu: QP). Ključne pozicije treba da zauzima osoblje koje radi puno radno vrijeme. Rukovodilac proizvodnje i rukovoditelj kontrole kvalitete moraju biti međusobno nezavisni. U velikim organizacijama, zaduženja predviđena točkom 2.5, 2.6 i 2.7 ovih pravila mogu prenijeti na druge osobe.

2.4 Dužnosti QP su u potpunosti iznesene u članku 51. Direktive 2001/83/EC, i mogu se sažeti u sljedeće:

- a) odgovorna osoba mora osigurati da je svaka serija lijeka koji se proizvodi u BiH proizvedena i ispitana/provjerena sukladno zakonskim propisima i dozvolom za promet;
- b) u slučaju kada je gotovi lijek proizveden izvan BiH, QP mora osigurati provjeru svake uvezene serije;
- c) QP mora certifikatom ili odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, potvrditi da proizvedena serija lijeka odgovara zahtjevima specifikacije odobrene u postupku stavljanja lijeka u promet, kao i da su sva potrebna ispitivanja izvršena prije stavljanje lijeka u promet. Osobe zadužene za provedbu ovih zadataka moraju imati odgovarajuće kvalifikacije i moraju zbog izvršavanja obveza nositelju proizvodne dozvole biti stalno na raspolaganju. Obveze se mogu prenijeti, ali samo na drugu odgovornu osobu (QP).

2.5. Odgovornosti rukovoditelja proizvodnje su sljedeće:

- 1) osigurati da su proizvodi proizvedeni i pohranjeni u skladu s odgovarajućom dokumentacijom, kako bi se dobio željeni kvalitet lijeka;
- 2) odobravati upute koje se odnose na proizvodne postupke i osigurati njihovu dosljednu primjenu;
- 3) osigurati da ovlaštena osoba evaluira i potpisati protokole proizvodnje serije prije nego što budu dostavljeni odjelu kontrole kvalitete;
- 4) kontrolira održavanje odjela, prostora i opreme;
- 5) osigurati provođenje potrebnih validacija;
- 6) osigurati izvođenje početne i kontinuirane obuke proizvodnog osoblja i da je obuka prilagođena potrebama.

2.6 Voditelj odjela kontrole kvalitete ima sljedeće odgovornosti:

- 1) da odobri ili odbije polazne materijale, pakovne materijale, međuproizvode, poluproizvode i gotove proizvode ako nisu u skladu sa specifikacijama;
- 2) da procjeni dokumentaciju svake serije lijeka;
- 3) da osigura da se izvode sva potrebna testiranja;
- 4) da odobri specifikacije, upute za uzorkovanje, test metode i druge postupke kontrole kvalitete;
- 5) da odobri i prati rad svih analitičara pod ugovorom;
- 6) da kontrolira održavanje odjela, prostora i opreme;
- 7) da osigura provođenje potrebnih validacija;
- 8) da osigura da se izvodi početna i kontinuirana obuka osoblja u odjelu i da je obuka prilagođena potrebama.

Druge dužnosti odjela Kontrole kvalitete su navedene u Poglavlju 6.

2.7 Direktori proizvodnje i kontrole kvalitete su odgovorni za kvalitetu koji međusobno dijele:

- 1) odobravanje pisanih procedura i drugih dokumenata, uključujući i njihove dopune;
- 2) praćenje i kontrolu uvjeta u proizvodnji;
- 3) čišćenje i higijenu proizvodnih pogona;
- 4) valjanosti procesa;
- 5) obuku;
- 6) odobravanje i provjeru dobavljača materijala;
- 7) odobravanje i kontrolu ugovornih proizvođača;
- 8) definiranje i kontrolu uvjeta skladištenja za materijale i proizvode;
- 9) čuvanje zapisa;
- 10) praćenje usaglašenosti sa zahtjevima GMP;
- 11) ispitivanje, istraživanje i uzorkovanje s ciljem praćenja čimbenika koji mogu utjecati na kvalitetu proizvoda.

Obuka

2.8 Proizvođač treba osigurati obuku za svo osoblje koje sukladno radnim zadacima dolaze u proizvodne prostore ili kontrolne laboratorije (uključujući tehničko osoblje, osoblje zaduženo za održavanje i čišćenje) kao i drugo osoblje čije aktivnosti mogu utjecati na kvalitetu proizvoda.

2.9 Pored osnovne obuke o teoriji i primjeni GMP, novozaposleno osoblje treba da završi obuku vezanu za poslove koje obavlja kao i kontinuiranu obuku, a njenu učinkovitost u praksi treba periodički provjeravati. Moraju biti programi obuke odobreni od rukovoditelja proizvodnje ili kontrole, ovisno od vrste obuke. Zapisi o obuci se trebaju čuvati.

2.10 Osoblje zaposleno u prostorima gdje je visok rizik od kontaminacije, npr. sterilni prostori ili prostori gdje se rukuje s visokoaktivnim, toksičnim, infektivnim ili senzibilizirajućim materijalima, treba biti obuhvaćeno specifičnim obukama.

2.11 Preporučljivo je da posjetitelji i osoblje koje nije prošlo obuku ne ulazi u prostore proizvodnje i kontrole. Ako se ulazak ne može izbjeći, posjetiocima treba dati upute o osobnoj higijeni i propisanoj zaštitnoj odjeći. Njihov ulazak treba se nadgledati.

2.12 Koncept osiguranja kvalitete i sve mjere za njegovo razumijevanje i primjenu trebaju biti u potpunosti razjašnjeni tijekom obuke.

Osobna higijena

2.13 Trebaju postojati detaljni programi higijene prilagođeni različitim potrebama unutar tvornice. Oni trebaju uključivati procedure vezane za zdravlje, primjenu higijene i zaštitnu odjeću osoblja. Ove procedure trebaju biti razumljive i svaka osoba koja je zaposlena u proizvodnim i kontrolnim prostorima treba ih striktno slijediti. Program higijene treba podržavati rukovodstvo (direktori, rukovoditelji, poslovode i sl.) i treba biti razmatran tijekom obuke zaposlenika.

2.14 Svo osoblje treba da se podvrgne zdravstvenom pregledu prije zapošljavanja. Proizvođač je obavezan upoznati osoblje s zdravstvenim uvjetima koji mogu utjecati na kvalitetu proizvoda. Nakon prvog zdravstvenog pregleda, pregledi treba da se usklade s potrebama radnog mjesta i osobnog zdravlja. Proizvođač mora osigurati sustav obavještanja o promjeni zdravstvenog stanja zaposlenika koja može utjecati na kvalitetu proizvoda.

2.15 Potrebno je poduzeti sve mjere da u proizvodnji lijeka ne sudjeluje osoblje koje boluje od zaraznih bolesti ili osoblje s otvorenim ranama na izloženim površinama tijela.

2.16 Svaka osoba koja ulazi u proizvodne prostore treba nositi zaštitnu odjeću koja odgovara operaciji koja se izvodi.

2.17 Jelo, piće, žvakanje, pušenje, ili ostavljanje hrane, pića, pribora za pušenje ili osobnih lijekova u proizvodnim ili skladišnim prostorima, treba se zabraniti. Općenito, unutar proizvodnih pogona ili drugih prostora, gdje može doći do neželjenog učinka na proizvod, potrebno je zabraniti svaku nehigijensku aktivnost.

2.18 Direktni kontakt ruku operatora i otvorenog proizvoda, isto kao i kontakti ruku i dijelova opreme koji dolazi u kontakt s proizvodom, trebaju se izbjegavati.

2.19 Osoblje treba obučiti da koristi aparate za pranje ruku.

2.20 Svi posebni zahtjevi za proizvodnju specifičnih grupa proizvoda, na primjer sterilnih proizvoda, dati su u prilogima.

POGLAVLJE III PROSTORI I OPREMA

Načela

Prostor i oprema moraju biti smješteni, opremljeni, izvedeni, prilagođeni i održavani na način koji odgovara postupcima za koje se koriste. Njihov raspored i oprema moraju biti takvi da smanjuju na minimum mogućnost pogreške i omogućuje učinkovito čišćenje i održavanje radi sprečavanja križne kontaminacije, sakupljanja prašine ili nečistoće, općenito neželjenog utjecaja na kvalitetu proizvoda.

Prostori

Opći dio

3.1 Prostori trebaju biti smješteni u takvoj sredini koja opasnost od kontaminacije materijala ili proizvoda svodi na najmanju moguću mjeru.

3.2 Prostore treba pažljivo održavati, osigurativajući da popravci i održavanje ne predstavljaju opasnost za kvalitetu proizvoda. Trebaju se čistiti, a gdje je primjenjivo provoditi dezinfekciju, prema pisanim uputama.

3.3 Osvjetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija treba da su prikladni i da su takvi da ne utječu štetno, izravno ili neizravno, niti na lijekove tijekom njihove proizvodnje ili skladištenja, niti na rad opreme.

3.4 Prostori treba da su izvedeni i opremljeni tako da se postigne maksimalna zaštita od ulaska insekata ili drugih životinja.

3.5 Trebaju se predvidjeti sve neophodne mjere za sprečavanje ulaska neovlaštenih osoba. Prostori proizvodnje, skladišta i kontrole ne treba da se koriste kao putevi prolaska osoblja koje ne radi u njima.

Proizvodni prostori

3.6 Da bi se rizik od kroskontaminacije sveo na minimum za proizvodnju pojedinih grupa lijekova, kao što su visoko senzibilizirajući materijali (npr. penicilin) ili biološki lijekovi (npr. iz živih mikroorganizama) moraju se osigurati namjenski i izolirani prostori. Određene vrste antibiotika, hormoni, citostatici, visokoaktivni lijekovi i drugi proizvodi (ne lijekovi) ne smiju se proizvoditi u istim proizvodnim prostorima s drugim lijekovima. U iznimnim slučajevima za takve se proizvode mogu koristiti isti prostori uz primjenu kampanjske proizvodnje, uz uvjet da se primjenjuju posebne mjere predostrožnosti i provedu potrebne validacije. U pogonima u kojima se proizvode lijekovi ne smiju se proizvoditi otrovi kao što su pesticidi i herbicidi.

3.7 Prostorije trebaju biti raspoređene tako da se operacije proizvodnje odvijaju povezanim logičnim slijedom i na potrebnom nivou čistoće.

3.8 Proizvodni i skladišni prostor u pogonu mora omogućavati smještaj opreme i materijala koji osigurava da se rizik zamjene lijekova ili njihovih sastojaka smanji na najmanju moguću mjeru, te da se izbjegne mogućnost unakrsne kontaminacije.

3.9 U slučajevima kad su polazni materijali, primarni pakovni materijali, međuproizvodi ili poluproizvodi (bulk) izloženi direktnom utjecaju okoliša, unutarne površine (zidovi, podovi, stropovi) trebaju biti glatki, bez pukotina i otvorenih spojeva i ne smiju otpuštati čestice. Ovi se prostori moraju lako i učinkovito čistiti, a prema potrebi i dezinficirati.

3.10 Cjevovodi, električni uređaji, ventilacija i sl. trebaju biti opremljeni i smješteni tako da se izbjegne stvaranje udubljenja koja se teško čiste. U svrhu održavanja pristup navedenim uređajima mora biti moguć s vanjske strane proizvodnog prostora.

3.11 Kanalizacija mora biti odgovarajućih dimenzija s ugrađenim sifonom (npr. u obliku U

cijevi). Potrebno je izbjegavati otvorene kanale, ali ako su nužni isti moraju biti plitki radi lakšeg čišćenja i dezinfekcije.

3.12 Proizvodni prostori moraju imati djelotvornu ventilaciju uz opremu za praćenje kvalitete zraka (temperatura i kada je potrebno vlaga i filtracija) koja je u skladu s proizvodom i primjenjivanim proizvodnim postupcima i vanjskom okolinom.

3.13 Polazne materijale treba izvagati u posebnim, za to namijenjenim prostorima.

3.14 Kod operacija koje uzrokuju stvaranje prašine (uzorkovanje, vaganje, miješanje, proizvodnja i opremanje suhih proizvoda), potrebno je poduzeti posebne mjere u svrhu sprečavanja unakrsne kontaminacije i omogućavanja čišćenja.

3.15 Prostori za pakiranje lijekova trebaju biti posebno izvedeni i raspoređeni na način da se izbjegne zamjena i kroskontaminacija.

3.16 Proizvodni prostori moraju biti dobro osvijetljeni, a posebno oni gdje se vrši vizualna kontrola na samoj liniji.

3.17 Procesna kontrola može se izvoditi unutar proizvodnog prostora, uz uvjet da ne predstavlja nikakav rizik za proizvodnju.

Skladišni prostori

3.18 Skladišni prostori moraju biti odgovarajućeg kapaciteta, omogućiti pravilno skladištenje različitih vrsta materijala i proizvoda: polaznih i pakovnih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda, proizvoda u karantenu, te odobrenih, odbijenih, vraćenih ili proizvoda opozvanih iz prometa.

3.19 Skladišni prostori moraju biti tako izvedeni da osiguravaju dobre uvjete skladištenja, moraju posebno biti čisti, suhi i održavani unutar prihvatljivih temperaturnih granica. Kada se zahtijevaju posebni uvjeti skladištenja (npr. temperatura, vlaga), potrebno ih je osigurati, kontrolirati i pratiti.

3.20 Prilazi za prijem i isporuku materijala i proizvoda trebaju biti natkriveni kako bi se materijali i proizvodi zaštitili od oborina. Prostori za prijem trebaju biti dizajnirani i opremljeni tako da je omogućeno čišćenje vanjske ambalaže ulaznog materijala prije skladištenja, kada je to potrebno.

3.21 Kada je status karantena osiguran skladištenjem u odvojenim prostorima, ti prostori moraju biti jasno označeni, a pristup prostorima ograničen samo na ovlašteno osoblje. Bilo kakav drugi sustav koji zamjenjuje fizičku karantenu mora osiguravati istu sigurnost.

3.22 Uzorkovanje polaznih materijala treba se izvoditi u odvojenom prostoru. Ako se uzorkovanje izvodi u skladišnom prostoru, treba da se izvodi tako da se spriječi kontaminacija ili kroskontaminacija.

3.23 Potrebno je osigurati odvojene skladišne prostore za odbijene, opozvane ili vraćene materijale ili proizvode.

3.24 Visokoaktivni materijali ili proizvodi treba da se skladište u sigurnim i dobro čuvanim prostorima.

3.25 Tiskani materijali se smatraju kritičnim GMP parametrom, tako da posebnu pozornost treba posvetiti sigurnom i sigurnom čuvanju ovih materijala.

Prostori kontrole kvalitete

3.26 Laboratorije kontrole kvalitete trebaju u pravilu biti odvojene od proizvodnih prostora. Ovo se posebno odnosi na laboratorije za kontrolu bioloških, mikrobioloških proizvoda i radioizotopa, koji također trebaju biti međusobno odvojeni.

3.27 Kontrolni laboratoriji trebaju biti opremljeni tako da su prikladni za postupke koji će se u njima obavljati. Potrebno je osigurati dovoljno prostora za izbjegavanje zamjena i proračunske kontaminacije. Laboratoriji trebaju imati odgovarajući prostor za čuvanje uzoraka i zapisa.

- 3.28 Laboratoriji trebaju imati odgovarajući prostor za zaštitu instrumenata osjetljivih na vibraciju, električnu interferenciju, vlagu itd.
- 3.29 Za laboratorije u kojima se rukuje s biološkim i radioaktivnim materijalima potrebni su i dodatni zahtjevi prema vrijedećim propisima.

Pomoćni prostori

- 3.30 Prostori za odmor i osvježenje trebaju biti odvojeni od ostalih prostora.
- 3.31 Prostori za presvlačenje, pranje i sanitarni čvorovi trebaju biti pristupačni i u broju koji odgovara broju korisnika. Sanitarni čvor ne smije biti u izravnoj vezi s proizvodnim ili skladišnim prostorom.
- 3.32 Radionice za održavanje trebaju biti, koliko god je moguće, odvojene od proizvodnih prostora. Kada se dijelovi strojeva ili alati skladište u proizvodnom prostoru, moraju se čuvati u ormarima namjenjenim za takvu uporabu, ili u posebnoj prostoriji.
- 3.33 Staništa za životinje moraju biti izolirana od drugih prostora, sa odvojenim ulazima (za životinje) i uređajima za ventilaciju.

Oprema

- 3.34 Proizvodna oprema mora biti izvedena, smještena i održavana na način koji odgovara njenoj namjeni.
- 3.35 Popravci i održavanje opreme ne smiju ugoržavati kvalitetu proizvoda.
- 3.36 Oprema za proizvodnju mora biti izvedena tako da omogućava lako i temeljito čišćenje. Čišćenje treba provesti prema pisanim uputama, a opremu treba čuvati u čistom i suhom stanju.
- 3.37 Oprema za pranje i čišćenje treba se odabrati i koristiti tako da ne predstavlja izvor kontaminacije.
- 3.38 Oprema mora biti instalirana na način koji sprječava opasnost od greške ili kontaminacije.
- 3.39 Dijelovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt s proizvodom ne smiju biti reaktivni, aditivni ili apsorptivni do granice koja može utjecati na kvalitetu proizvoda.
- 3.40 Za postupke proizvodnje i kontrole potrebno je osigurati vage i mjernu opremu odgovarajućeg mjernog područja i preciznosti.
- 3.41 Opremu za mjerenje, evidentiranje, vaganje i kontrolu treba kalibrirati i kontrolirati u određenim vremenskim razdobljima. O izvršenim kalibracijama moraju se čuvati zapisi.
- 3.42 Fiksni cijevovodi trebaju se jasno označiti s navedenim sadržajem i po mogućnosti smjerom toka.
- 3.43 Sanitacija cijevi za destiliranu, dejonizovanu i ako je potrebno drugu vodu treba se obavljati sukladno pisanim postupcima u kojima su navedeni akcijski limiti za mikrobiološku čistoću i mjere koje se moraju poduzeti u slučaju prekoračenja graničnih vrijednosti.
- 3.44 Ako je moguće, neispravnu opremu treba ukloniti iz proizvodnje i kontrole kvalitete, ili barem jasno označiti kao neispravnu.

POGLAVLJE IV - DOKUMENTACIJA

Načela

Dokumentacija predstavlja temeljni dio sustava osiguranja kvalitete. Jasno napisani dokumenti i odgovarajuće vođena dokumentacija sprječavaju pojavu pogrešaka koje mogu nastati u usmenoj komunikaciji i omogućuju sljedivost (praćenje historije serije). Specifikacije, proizvodne formule (receptura) upute, procedure i zapisi moraju biti bez pogrešaka i dostupni u pisanom obliku. Čitljivost dokumentacije je od izuzetne važnosti.

Opći dio

4.1 **Specifikacije** sadrže detaljne zahtjeve kvalitete kojima trebaju odgovarati proizvodi ili polazni materijali korišteni ili dobiveni tijekom proizvodnje. Specifikacije služe kao temelj za procjenu kvalitete.

Proizvodna formula, uputstvo za izradu i pakiranje navode sve korištene polazne materijale i opisuju sve faze proizvodnje i pakiranja proizvoda.

Procedure sadrže upute za obavljanje određenih radnji, npr. čišćenje, presvlačenje, kontrolu uvjeta, uzorkovanje, ispitivanje, rukovanje opremom itd.

Zapisi omogućuju praćenje svake proizvedene serije lijeka, uključujući njegovo isporučivanje, kao i druge okolnosti koje se odnose na kvalitetu gotovih proizvoda.

4.2 Dokumente treba pažljivo osmisлити, izraditi, pregledati i distribuirati, a isti moraju biti u skladu s odgovarajućim dijelovima registracijskog dosjea.

4.3 Dokumenti moraju biti odobreni, potpisani i datirani od strane odgovornih i ovlaštenih osoba.

4.4 Svaki dokument mora imati nedvosmislen sadržaj. Naziv, svrha i namjena trebaju biti nedvosmisleno navedeni. Dokumenti trebaju biti sistematično navedeni i jednostavni za pregled. Kopije dokumenata moraju biti jasne i čitljive i onesposobiti pogrešnu primjenu kopija.

4.5 Dokumente treba pregledavati i periodično obnavljati (revidirati). Kod revizije dokumenata treba primijeniti sustav sprečavanja nehotečajne uporabe poništenih (nevažećih) dokumenata.

4.6 Dokumenti ne smiju biti pisani rukom, a u slučajevima kada je potrebno upisivati podatke, upisivanje se mora obaviti jasnim, čitkim rukopisom, nebrisivom tintom. U takvim dokumentima treba predvidjeti dovoljno prostora za unos podataka.

4.7 Svaka izmjena podataka unesenih u dokument mora biti potpisana i datirana, a izmjena se mora unijeti tako da se može pročitati originalna informacija. U slučajevima gdje je to potrebno, treba da se zabilježi razlog izmjene.

4.8 Podatke treba zapisivati u vrijeme kada se aktivnost izvodi i na takav način da se mogu pratiti sve značajne aktivnosti vezane za proizvodnju lijeka.

Zapise treba čuvati najmanje jednu godinu nakon isteka roka valjanosti gotovog proizvoda.

4.9 Podaci se mogu upisivati primjenom sustava elektronske obrade podataka, fotografski ili na drugi odgovarajući način, ali potrebne su detaljne upute u svezi upotrijebljenog sustava a točnost podataka treba kontrolirati. Samo ovlaštene osobe smiju imati pristup, ili mogu mijenjati podatke u računalu, a o navedenom treba voditi evidenciju. Pristup treba biti ograničen šifrom ili na drugi prikladan način, a upis kritičnih podataka potrebno je odvojeno kontrolirati. Cjelovitu dokumentaciju o seriji elektronički pohranjenu treba zaštititi prijenosom na magnetsku vrpcu (back-up prijenosom), mikrofilm, papir ili sl. Od posebne je važnosti dostupnost ovih podataka tijekom cijelog razdoblja čuvanja.

Potrebni dokumenti

4.10 Za polazne i pakovne materijale kao i gotove proizvode, trebaju biti specifikacije odobrene i datirane od odgovornih osoba, gdje je primjenjivo trebaju biti specifikacije međuproizvoda i poluproizvoda.

Specifikacije polaznih i pakovnih materijala

4.11 Specifikacije polaznih materijala, unutarnje ambalaže i tiskanog pakovnog materijala trebaju, kada je to primjenjivo, uključivati:

a) Opis materijala:

- naziv i interna šifra;

- veza/referenca, ako postoji, na farmakopeju;
- naziv odobrenog dobavljača i ako je moguće proizvođača;
- uzorke tiskanih materijala;
- b) postupak uzorkovanja i ispitivanja ili veza/referenca na te postupke;
- c) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve s postavljenim granicama;
- d) uvjete skladištenja i mjere predostrožnosti;
- e) vrijeme čuvanja prije ponovnog ispitivanja (rekontrole).

Specifikacije međuproizvoda i poluproizvoda

4.12 Specifikacije međuproizvoda i poluproizvoda potrebne su u slučajevima njihove nabave ili prodaje, ili ako se podaci vezani uz međuproizvode koriste u procjeni gotovog proizvoda, a sadrže iste podatke kao i specifikacije polaznih materijala ili gotovih proizvoda ako je primjenjivo.

Specifikacije gotovih proizvoda

4.13 Specifikacije gotovih proizvoda trebaju uključivati:

- a) naziv proizvoda i šifru, gdje je neophodno;
- b) sastav ili vezu/referencu na sastav;
- c) opis farmaceutskog oblika i detalje o pakiranju;
- d) upute za uzorkovanje i ispitivanje ili veza/referenca na postupke;
- e) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve s postavljenim granicama;
- f) uvjete čuvanja i prema potrebi posebne mjere predostrožnosti tijekom rukovanja, gdje je neophodno;
- g) rok valjanosti.

Proizvodna formula i upute za proizvodnju

Za svaki proizvod i veličinu serije treba biti formalno odobrena proizvodna formula i uputstvo za proizvodnju. Oni su često sadržani u jednom dokumentu;

4.14 Proizvodna formula treba sadržavati:

- a) naziv proizvoda i šifru koja je vezana sa specifikacijom;
- b) opis farmaceutskog oblika, doze proizvoda i veličina serije;
- c) popis korištenih polaznih materijala, s navedenom količinom, nazivom i jedinstvenom šifrom navedenih materijala, potrebno je navesti i sirovine koje se tijekom proizvodnje gube;
- d) očekivano iskorištenje s propisanim granicama, te ukoli – tko je primjenjivo, iskorištenje međuproizvodi.

4.15 Upute za proizvodnju trebaju sadržavati:

- a) mjesto proizvodnje uz navođenje glavne opreme;
- b) postupke ili šifre postupaka koji se koriste za pripremu glavne opreme (npr. čišćenje, sastavljanje, baždarenje, sterilizacija);
- c) detaljne upute za sve faze proizvodnje (npr. provjera materijala, predobrada, redosljed dodavanja materijala, vrijeme miješanja, temperatura itd.);
- d) parametre procesne kontrole s pripadajućim granicama;
- e) zahtjeve za spremanje poluproizvoda, kada je potrebno, uključujuću kontejnere, označavanje i posebne uvjete čuvanja, gdje je neophodno
- f) posebne mjere predostrožnosti.

Upute za pakiranje

4.16 Za svaki proizvod, veličinu i vrstu pakiranja treba biti formalno odobreno uputstvo za pakiranje. Uputstvo treba sadržavati ili ima sljedeće reference:

- a) naziv proizvoda;

- b) farmaceutski oblik i dozu;
- c) veličinu pakiranja izraženu brojem, težinom ili volumenom proizvoda u konačnom pakovanju;
- d) popis pakovnog materijala potrebnog za opremanje standardne serije, uključujući količine, dimenzije i vrstu sa šiframa, ili referencu na pripadajuću specifikaciju materijala;
- e) kad je primjenjivo, primjerak ili kopiju štampanog pakovnog materijala iz kojih je vidljivo mjesto otiskivanje kontrolnog broja i roka valjanosti;
- f) mjere predostrožnosti kojih se treba pridržavati uključujući pažljivu kontrolu, odnosno pregled prostora i opreme radi osiguranja pripremljenosti linije prije početka rada;
- g) opis svih faza pakiranja, uključujući i pomoćne postupke i opremu;
- h) detalje procesne kontrole s postupcima uzorkovanja i postavljenim granicama.

Zapisi o proizvodnji serije lijeka

4.17 Zapise o proizvodnji serije lijeka moraju se voditi za svaku proizvedenu seriju i moraju se čuvati. Oni se trebaju temeljiti na odgovarajućim dijelovima odobrene proizvodne formule i upute za proizvodnju. Postupak pripreme tih zapisa mora biti takav da se izbjegnu greške u prepisivanju. U zapisu mora biti naveden broj serije proizvoda.

Početak bilo koje faze proizvodnje mora prethoditi kontrola kojom se provjerava odsutnost prethodnog proizvoda, dokumenata ili materijala koji nisu potrebni za planirani proces i da je oprema čista i odgovarajuća za primjenu.

Također je potrebno provjeriti da li je proveden postupak čišćenja, te da li je oprema prikladna za rad, o čemu se vode zapisi.

Tijekom proizvodnje i nakon završetka sljedeće informacije trebaju biti zapisane u vrijeme događanja, zapis mora biti datiran i potpisan od strane osobe odgovorne za tu proizvodnu fazu.

Zapis o proizvodnji serije lijeka uključuje:

- a) naziv proizvoda;
- b) datum i vrijeme početka rada, značajnih faza i završetka proizvodnje;
- c) ime osobe odgovorne za svaku fazu proizvodnje;
- d) inicijale zaposlenika u raznim značajnim fazama proizvodnje i prema potrebi osobe koja je kontrolirala svaku od tih operacija (npr. vaganje);
- e) broj serije i/ili broj analize kao i količinu svakog stvarno izvaganog polaznog materijala (uključivši i kontrolni broj i dodanu količinu doradenog ili prerađenog materijala);
- f) svaki značajan postupak ili događaj, te glavnu opremu;
- g) procesnu kontrolu s dobivenim rezultatima i inicijale osobe koja ju je obavila;
- h) iskorištenje proizvoda u raznim i odgovarajućim fazama proizvodnje;
- i) napomene o posebnim problemima uključivo pojedinosti za sva odstupanja od proizvodne recepture i postupka izrade, uz potpisano odobrenje.

Zapisi o pakiranju serije

4.18 Zapisi o pakiranju serije moraju se voditi za svaku proizvedenu serije i zapise treba čuvati. Oni se trebaju temeljiti na odgovarajućim dijelovima prihvaćenog postupka pakiranja i postupak pripreme tih zapisa mora biti takav da se izbjegnu greške u prepisivanju. U zapisima o pakiranju treba navesti broj serije, količinu poluproizvoda koju treba upakovati uz broj serije i planiranu količinu gotovog proizvoda.

Početak bilo koje faze pakiranja mora prethoditi kontrola kojom se provjerava odsutnost prethodnog proizvoda, dokumenata ili materijala koji nisu potrebni za planirani proces i da je oprema čista i odgovarajuća za primjenu.

Tijekom proizvodnje i nakon završetka sljedeće informacije trebaju biti zapisane u vrijeme događanja.

Zapis mora biti datiran i potpisan od strane odgovorne osobe za proces pakiranja:

- a) naziv proizvoda;
- b) datum i vrijeme faze pakiranja;
- c) ime odgovorne osobe;
- d) inicijali zaposlenika za svaku značajnu fazu;
- e) zapisi o provjeri identiteta i o usklađenosti s uputsvom za pakiranje, uključujući rezultate procesne kontrole;
- f) detalji o pakiranju uz navođenje upotrijebljene opreme i linija za pakiranje;
- g) kada je to moguće, uzorke upotrijebljenog štampanog pakovnog materijala, uključivši ogleadni primjerak označavanja kontrolnog broja, roka valjanosti i bilo kojih podataka koji se dodatno tiskaju;
- h) napomene o posebnim problemima ili neuobičajenim događanjima uključujući pojedinosti za sva odstupanja od postupka pakiranja uz potpisano odobrenje;
- i) količine i poslovni broj ili identifikacijske oznake izdanog, korištenog, uništenog ili vraćenog štampanog pakovnog materijala ili poluproizvoda, te količine dobivenog proizvoda, radi obračuna količina u odnosu na specifikacije.

Procedure i zapisi

Prijem

4.19 Moraju postojati pisane procedure i zapisi o prijemu svake isporuke polaznih, unutarnjih (primarnih) i tiskanih pakovnih materijala.

4.20 Zapis o prijemu trebaju sadržavati:

- a) naziv materijala na dostavnici i na kontejneru;
- b) datum primitka;
- c) ime dobavljača i ako je moguće, ime proizvođača;
- d) broj serije proizvođača ili referentni broj;
- e) ukupnu količinu i broj primljenih kontejnera;
- f) dodijeljeni kontrolni broj po prijemu;
- g) primjedbe (npr. o stanju kontejnera).

4.21. Trebaju biti pisani postupci o internom označavanju, spremanje u karantenu i skladištenju polaznih, pakovnih i ostalih materijala gdje je primjenjivo.

Uzorkovanje

4.22 Mora postojati pisana procedura uzorkovanja koja uključuje osobu odgovornu za uzorkovanje, metode i opremu koja se koristi, količinu uzoraka koja se uzima i sve mjere predostrožnosti koje se poduzimaju da se izbjegne kontaminacija materijala ili bilo kakvo narušavanje njegovog kvalitete.

Ispitivanje

4.23 Moraju postojati pisane procedure za ispitivanje svih materijala i proizvoda u različitim fazama proizvodnje koje opisuju metode i opremu koja se koristi. Izvedena ispitivanja moraju biti dokumentirana.

Ostalo

4.24 Moraju da postoje pisane procedure za odobravanje ili odbijanje serije materijala ili proizvoda, a posebno procedura za stavljanje u promet gotovih proizvoda od strane QP sukladno zahtjevima članka 51. Direktive 2001/83/EC.

4.25 Trebaju se voditi i čuvati zapisi o distribuciji svake serije proizvoda da bi se u slučaju potrebe olakšao eventualni opoziv serije (vidi Poglavlje VIII).

4.26 Moraju da postoje pisane procedure i zapisi vezani za mjere koje se poduzimaju i donose, kada je to neophodno, za:

- valjanosti;
- sklapanje opreme i kalibraciju;
- održavanje, čišćenje i sanitaciju;
- osoblje, uključujući obuku, oblačenje i osobnu higijenu;
- praćenje uvjeta sredine;
- kontrolu štetočina;
- reklamacije;
- dijele;
- vraćenu robu.

4.27. Za glavnu proizvodnu opremu i opremu za ispitivanje, trebaju biti jasne upute za rukovanje.

4.28. Za glavnu i kritičnu opremu treba voditi dnevnik za upisivanje podataka o provjeri valjanosti, kalibraciju, održavanju, čišćenju ili popravci, uključujući i datum i identitet osoba koje su obavile zadaće.

4.29. U dnevnicima treba biti kronološkim redom navedena uporaba glavne ili kritične opreme i prostora u kojima su proizvodi proizvedeni.

POGLAVLJE V - PROIZVODNJA

Načela

Proizvodnja mora biti u skladu s jasno definiranim procedurama, a u cilju dobivanja proizvoda potrebnog kvaliteta, mora se odvijati prema načelima GMP i biti u skladu s proizvodnom dozvolom i dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

Opći dio

5.1 Samo kompetentno i kvalificirano osoblje može obavljati proizvodnju i vršiti nadzor nad provođenjem svih proizvodnih postupaka.

5.2. Rukovanje materijalima i proizvodima, kao što su prijam i karantena, uzorkovanje, pohranu, etiketiranje, vaganje, obradu, pakiranje i isporučivanje moraju se obavljati sukladno pisanim postupcima i uputama, što treba biti dokumentovano.

5.3 Ulazni materijal mora biti provjeren tako da se osigura da pošiljka odgovara narudžbi. Kontejneri se moraju čistiti tamo gdje je potrebno i označiti propisanim podacima.

5.4. Oštećenja kontejnera ili bilo koji drugi problem koji bi mogao štetno djelovati na kvalitet materijala moraju biti ispitani, zabilježeni i o tome se mora podnijeti izvješće kontroli kvalitete.

5.5. Polazni materijali i gotovi proizvodi moraju se fizički ili organizacijski staviti u karantenu odmah poslije prijama ili obrade sve dok ne budu odobreni, odnosno pušteni za upotrebu i isporuku.

5.6. Međuproizvodi i poluproizvodima po primitku rukuje se kao sa sirovinama.

5.7. Svi materijali i proizvodi moraju se skladištiti u odgovarajućim uvjetima koji su određeni od strane proizvođača, a na uredan način koji omogućuje odvajanje serije i rotiranje zaliha prema roku uporabe.

5.8. Provjera iskorištenja i obračun količina mora se voditi da bi se osiguralo da ne postoji odstupanje izvan prihvatljivih granica.

5.9. Istovremeno ili uzastopno rukovanje različitim vrstama proizvoda u istoj prostoriji nije

- dozvoljeno, osim u slučaju kad ne postoji rizik od zamjene ili unakrsne kontaminacije.
- 5.10. U svakoj fazi proizvodnje proizvodi i materijali moraju biti zaštićeni od mikrobiološke i druge kontaminacije.
- 5.11. Prilikom rada s praškastim materijalima i proizvodima, moraju se poduzeti posebne mjere opreza da bi se spriječilo stvaranje i širenje prašine. To se posebno odnosi na visoko aktivne i senzibilizirajuće materijale.
- 5.12. Za vrijeme proizvodnje svi materijali, kontejneri, glavna oprema i prostorije koje se koriste moraju biti označeni ili identificirani na drugi način, s oznakom naziva proizvoda ili materijala koji se obrađuje, njihovom jačinom (gdje je primjenjivo) i brojem serije. Tamo gdje je primjenjivo ova oznaka mora, također sadržavati i fazu proizvodnje.
- 5.13. Oznaka na kontejnerima, opremi ili prostoriji mora biti jasna i nedvosmislena. Dobra je praksa uz tekst koristiti obojene oznake statusa (primjerice, u karanteni, odobreno, odbijeno, čisto.).
- 5.14. Provjerama je potrebno osigurati da su cjevovodi i drugi dijelovi opreme koji se koriste za prijenos proizvoda iz jedne zone u drugu ispravno priključeni.
- 5.15. Odstupanje od uputa i procedura mora se, što je više moguće, izbjegavati. Ako do odstupanja ipak dođe, ono mora biti pisano odobreno od strane kvalificirane osobe, uz sudjelovanje kontrole kvalitete, gdje je potrebno.
- 5.16. Pristup proizvodnim prostorijama mora biti ograničen samo za ovlašteno osoblje.
- 5.17. Proizvodnju drugih vrsta proizvoda treba izbjegavati u prostorima i na opremi namijenjenoj za proizvodnju lijekova.

Prevenција proračunske kontaminacije u proizvodnji

- 5.18. Mora se izbjegavati kontaminaciju polaznih materijala ili proizvoda drugim materijalom ili proizvodom. Uzrok slučajne unakrsne kontaminacije mogu biti nekontrolirano oslobađanje prašine, plinova, para, sprejeva ili organizama iz materijala i proizvoda u obradi, ostaci na opremi i odjeći radnika. Važnost ovog rizika varira ovisno o vrsti kontaminanti i proizvoda koji je kontaminiran. Među najopasnijim kontaminatima su senzibilizirajući materijali, biološki preparati koji sadrže žive organizme, izvjesni hormoni, citotoksični preparati i drugi visokoaktivni materijali. Proizvodi kod kojih kontaminacija može imati najveći značaj su parenteralni pripravci, pripravci koji se daju u velikim dozama, odnosno kroz duže vrijeme.
- 5.19. Unakrsna kontaminacija mora se izbjegavati pomoću odgovarajućih tehničkih i organizacijskih mjera, na primjer:
- a) proizvodnjom u odvojenim prostorima (zahtijeva se za penicilin, živa cjepiva, žive bakterijske preparate i neke druge biološke preparate) ili kampanjski radom (vremenska separacija) nakon čega slijedi odgovarajuće čišćenje;
 - b) osiguravanjem odgovarajućih zračnih međuprostora (tampona) i odvodom zraka;
 - c) smanjenjem na minimum rizika kontaminacije uzrokovanog recirkulacijom ili ponovnim ulazom neobrađenog ili nedovoljno obrađenog zraka;
 - d) čuvanjem zaštitne odjeće unutar prostora gdje se obrađuju proizvodi s posebnim rizikom od proračunske kontaminacije;
 - e) korištenjem postupaka za čišćenje i dekontaminiranje poznate djelotvornosti, budući da je nedjelotvorno čišćenje opreme uobičajeni izvor proračunske kontaminacije;
 - f) korištenjem „zatvorenih sustava“ proizvodnje;
 - g) ispitivanjem ostataka (rezidua) i označavanjem statusa čišćenja opreme.
- 5.20. Mjere za sprečavanje križne kontaminacije i njihova djelotvornost moraju se periodično provjeravati na utvrđenog postupka.

Validacija

- 5.21. Studije validacija trebaju pojačati dobru proizvodnu praksu i moraju se provoditi sukladno određenim procedurama. Rezultati i zaključci se moraju dokumentirati.
- 5.22. Prigodom uvođenja svake nove proizvodne formulacije ili proizvodnog postupka, moraju se poduzeti mjere da se dokaže njihova prikladnost za rutinski rad. Za definirani proces, koji koristi specificirane materijale i opremu, mora se dokazati da uvijek daje proizvod zahtjevanog kvaliteta.
- 5.23. Značajne izmjene proizvodnog procesa, uključujući bilo kakvu promjenu opreme ili materijala, koje bi mogle utjecati na kvalitetu proizvoda, odnosno reproducibilnost procesa, moraju se validirati.
- 5.24. Procesi i postupci moraju se kritički periodično ponovno validirati, kako bi se osigurala i potvrdila njihova podobnost.

Polazni materijali

- 5.25. Nabava polaznih materijala je vrlo bitan postupak koji zahtijeva suradnju svih zaposlenih koji imaju detaljne i odgovarajuće podatke o dobavljačima.
- 5.26. Polazni materijali trebaju se nabavljati samo od odobrenih dobavljača navedenih u odgovarajućoj specifikaciji i, kad god je to moguće, izravno od proizvođača. Preporuča se da se specifikacije za polazne supstance, utvrđene od strane proizvođača, razmotre s dobavljačima. Korisno je da se svi aspekti proizvodnje i kontrole polaznog materijala o kome je riječ, uključujući zahtjeve rukovanja, obilježavanja i pakiranja, kao i procedure za utvrđivanje neusklađenosti sa specifikacijama i odbijanje, prodiskutiraju s proizvođačem i dobavljačem.
- 5.27. Za svaku isporuku treba da se provjeri cjelovitost pakiranja, odnosno kontejnera i etiketa, kao i usuglašenost dostavnice s etiketom dobavljača.
- 5.28. Ukoliko se isporučeni polazni materijali sastoje od više različitih serija, svaka serija treba da se smatra kao posebna serija u procesu uzorkovanja, ispitivanja i puštanja.
- 5.29. Polazni materijali u skladištima moraju biti označeni na odgovarajući način (vidjeti 5.13). Oznaka mora sadržavati najmanje sljedeće informacije:
- naziv proizvoda i interna šifra, gdje je primjenjivo;
 - dodijeljen kontrolni broj prilikom prijema;
 - oznaka statusa (npr. u karanteni, na ispitivanju, odobreno za uporabu, odbijeno), gdje je primjenjivo;
 - rok valjanosti ili datum iza kojega je potrebno ponovno ispitivanje, gdje je primjenjivo.
- Ukoliko se koristi potpuno kompjuterizovan sustav skladištenja, sve navedene informacije ne moraju biti na oznaci.
- 5.30. Mora se utvrdi odgovarajući postupak ili mjere za potvrdu sadržaja svakog kontejnera polaznih supstanci. Kontejneri s poluproizvodima iz kojih su uzorci uzeti moraju biti označeni, (vidjeti 6.13).
- 5.31. Morate se koristiti samo polazni materijali čiju je upotrebu odobrila kontrola kvalitete i čiji je rok uporabe ispravan.
- 5.32. Polazne supstance mogu odmjeravati i izdavati samo ovlaštene osobe, na temelju pisanog upute, kako bi se osiguralo da odgovarajuća polazna tvar bude točno odmjerena u čist i odgovarajuće označen kontejner.
- 5.33. Masa ili obujam svake izdane polazne supstance mora biti neovisno provjerena, ao tome treba da se napravi rekord.
- 5.34. Polazni materijali izdati za jednu seriju proizvoda, trebaju se držati na jednom mjestu i obilježiti na odgovarajući način.

Proizvodni procesi: međuproizvodi i poluproizvodi

- 5.35. Prije nego što se započne bilo koji proces proizvodnje, mora se osigurati da su radni

prostori i oprema čisti i da nema nikakvih polaznih materijala, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumenata koji nisu potrebni za predviđeni proces proizvodnje.

5.36. Međuproizvodi i poluproizvodi se moraju čuvati pod odgovarajućim uvjetima.

5.37. Moraju se validirati kritični procesi.

5.38. Mora se provoditi i bilježiti sva potrebna procesna kontrola kao i kontrola uvjeta u prostoru.

5.39. Bilo kakvo značajno odstupanje od očekivanog iskorištenja mora se zabilježiti i istražiti.

Pakovni materijali

540. Svako nabavi, rukovanju i kontroli unutarnjeg (primarnog) i tiskanog materijala za pakiranje mora se posvetiti pažnja, kao i polaznim materijalima.

5.41. Posebnu pozornost treba obratiti na tiskani materijal za pakiranje. On se mora čuvati pod odgovarajućim, sigurnim uvjetima kako bi se spriječio pristup neovlaštenim osobama.

Sječena etiketa i drugi rasuti tiskani materijali moraju se čuvati i transportirati u odvojenim zatvorenim kontejnerima kako bi se izbjegla zamjena. Materijal za pakiranje može biti izdan za uporabu samo od strane ovlaštene osobe na temelju odobrene i dokumentirane procedure.

5.42. Svakoj isporuci serije unutarnjeg ili tiskanog materijala za pakiranje mora se dodijeliti posebna referentna šifra ili identifikacijska oznaka.

5.43. Zastarjelo ili neupotrijebljeno unutarnje pakiranje ili tiskani materijal za pakiranje mora se uništiti, što treba odgovarajuće dokumentirati.

Proces pakiranja

5.44. Prilikom planiranja procesa pakiranja posebno se treba obratiti pažnja na smanjivanje na minimum rizika od unakrsne kontaminacije, zabune i zamjene. Ne smiju se pakovati različiti proizvodi u blizini, osim u slučaju ako su fizički odvojeni.

5.45. Prije nego se započne proces pakiranja, moraju se poduzeti mjere da se osigura da su radni prostor, linije za pakiranje, strojevi za tisak i druga oprema čisti i da nema nikakvih proizvoda, materijala i dokumenata koji su bili prethodno korišteni ako oni nisu potrebni za predviđeni tekući proces pakiranja. Priprema linije mora se obavljati sukladno odgovarajućom listom provjere.

5.46. Naziv i broj serije proizvoda kojim se rukuje mora biti označen na svakom mjestu ili liniji za pakiranje.

5.47. Svi proizvodi i pakovni materijali koji se koriste moraju biti provjereni u pogledu količine, identiteta i usklađenosti s postupkom pakiranja.

5.48. Kontejneri za punjenje moraju biti čisti, a posebno se mora izbjegavati i uklanjati kontaminanti, kao što su komadići stakla i čestice metala.

5.49. Nakon punjenja i zatvaranja kontejnera poželjno je što prije obaviti etiketiranje (obilježavanje). Ako to nije slučaj, moraju se primijeniti odgovarajući postupci kojima se osigurava izbjegavanje ili zamjena pogrešnog etiketiranja.

5.50. Postupak tiskanja (na primjer šifra, rok valjanosti) izveden odvojeno ili tijekom pakiranja mora se provjeriti i evidentirati. Ručno tiskanje mora se provjeravati u redovitim intervalima.

5.51. Posebna pozornost treba se obratiti pri uporabi sječenih etiketa i u slučajevima kad se dodatno tiskanje obavlja izvan linija. Etikete u kolutima su pogodnije od pojedinačnih jer se time izbjegava mogućnost zamjene.

5.52. Ispravnost rada elektronskog čitača šifre (bar-koda), brojača etiketa i sličnih uređaja treba provjeravati.

5.53. Tiskane i ispupčene/reljefne informacije na pakovnim materijalima moraju biti jasne i otporne na blijedenje ili brisanje.

5.54. Kontrola proizvoda na liniji tijekom pakiranja mora obuhvatiti:

- a) opći izgled pakiranja;
- b) potpunost pakiranja;
- c) korištenje ispravnih proizvoda i pakovnih materijala,
- d) da li je dodatno tiskanje ispravno;
- e) ispravan rad linijskih monitora (alarma).

Uzorci uzeti s linije pakiranja ne smiju se ponovno vratiti na liniju.

5.55. Proizvodi kod kojih je došlo do neuobičajenih odstupanja mogu se ponovno vratiti u postupak pakiranja tek nakon posebnog pregleda, istrage i odobrenja ovlaštenog osoblja. O tom događaju mora se voditi detaljan izvještaj.

5.56. Bilo kakva značajna ili neuobičajena razlika uočena tijekom usporedbe broja jedinica poluproizvoda, štampanog pakovnog materijala i broja proizvedenih jedinica gotovog proizvoda, mora se istražiti i odgovarajuće objasniti prije odobravanja za promet.

5.57. Po završetku opremanja, bilo koji neupotrijebljen, a kontrolnim brojem označen pakovni materijal, mora se uništiti i o uništenju učiniti rekord. Vraćanje neiskorištenog neoznačenog tiskanog materijala na zalihu obavlja se prema pisanoj proceduri.

Gotovi proizvodi

5.58. Prije odobrenja, odnosno potvrde o puštanju serije lijeka u promet, gotovi proizvodi moraju se čuvati u karantenu pod uvjetima utvrđenim od strane proizvođača.

5.59. Kontrola kvalitete gotovih proizvoda i odgovarajuća dokumentacija koja je neophodna za stavljanje proizvoda u promet data je u Poglavlju VI (Kontrola kvalitete).

5.60. Nakon odobrenja, odnosno potvrde o puštanju serije lijeka u promet, gotov proizvod treba čuvati u skladištu kao uporabnu zalihu, pod uvjetima utvrđenim od strane proizvođača.

Odbijeni, prerađeni i vraćeni materijali

5.61. Odbijeni materijali i proizvodi trebaju biti vidljivo označeni i da se čuvaju odvojeno u ograničenom, za to predviđenom prostoru. Moraju se vratiti dobavljaču ili, kad je to moguće, prerade ili unište. Bilo koja poduzeta aktivnost mora biti odobrena i zabilježena od strane odgovorne osobe.

5.62. Ponovno puštanje u proces proizvodnje već odbijenog proizvoda vrši se samo u iznimnim slučajevima. To je dozvoljeno samo u slučaju da kvalitet gotovog proizvoda nije ugrožen, ukoliko je specifikacija ispunjena i ako se to obavlja u suglasnosti s definiranom procedurom nakon analize mogućeg rizika. Izvješće o ponovnom puštanju u proces proizvodnje mora postojati.

5.63. Prerada cijele ili dijela prethodne serije koja po kvaliteti odgovara seriji istog proizvoda u određenoj fazi proizvodnje, mora se prethodno odobriti. Ova prerada treba da se izvrši prema određenoj proceduri, nakon procjene mogućih rizika, uključujući i efekt na predviđeni rok upotrebe. Prerada serije mora se dokumentirati.

5.64. Odluku o dodatnim ispitivanjima svakog gotovog proizvoda koji je bio u postupku prerade ili proizvoda u koji je ugrađena prerađena serija, mora se razmotriti od strane Kontrole kvalitete.

5.65. Proizvod vraćen s tržišta i koji je dostavljen na ponovno ispitivanje kvalitete proizvođaču, treba biti uništen, osim ako kvaliteta proizvoda bude zadovoljavajuća. Takav proizvod može se ponovno obilježiti ili preraditi u sljedeću seriju, odnosno ponovnu prodaju, samo ako je kontrola kvalitete razmotrila i donijela odluku sukladno pisanom procedurom da proizvod odgovara zahtjevima kvalitete. Prilikom donošenja konačne odluke moraju se uzeti u obzir priroda proizvoda, posebni uvjeti čuvanja, stanje i historijat proizvoda, kao i vrijeme koje je proteklo od trenutka kada je pušten u promet. Ako postoji bilo kakva sumnja u vezi kvalitete proizvoda, on se ne može smatrati pogodnim za promet ili ponovnu uporabu, unatoč mogućoj kemijskoj obradi aktivne komponente. Sve poduzete aktivnosti moraju se

odgovarajuće dokumentirati.

POGLAVLJE VI - KONTROLA KVALITETE

Načela

Kontrola kvalitete se bavi uzorkovanjem, specificiranjem i testiranjem, kao i organizacijom, dokumentacijom i procedurama odobravanja koji osiguravaju da su izvedena neophodna i odgovarajuća ispitivanja i da se materijali ne odobravaju za uporabu niti se proizvodi odobravaju za prodaju prije nego se potvrdi da im je kvalitet zadovoljavajući. Kontrola kvaliteta nije ograničena samo na laboratorijska ispitivanja, već je uključena u donošenje svih odluka vezanih za kvalitetu proizvoda. Neovisnost Kontrole kvalitete od Proizvodnje smatra se temeljnom za zadovoljavajući rad Kontrole kvalitete.

Opći dio

6.1. Svaki nositelj proizvodne dozvole mora imati odjel Kontrole kvalitete. Kontrola kvalitete mora biti neovisan od drugih odjela i pod rukovođenjem osobe s odgovarajućom kvalifikacijom i iskustvom, koja na raspolaganju ima jedan ili više analitičkih laboratorija. Moraju biti dostupna odgovarajuća sredstva kako bi osigurali da se svi poslovi kontrole kvalitete provode učinkovito i pouzdano.

6.2. Osnovne odgovornosti rukovoditelja Kontrole kvalitete opisani su u Poglavlju II (Osoblje). Obveze Odjela kontrole kvalitete su uspostavljanje, validacija i primjena svih procedura kontrole kvalitete, čuvanje kontrolnih uzoraka materijala i proizvoda, osiguravanje pravilnog označavanja kontejnera materijala i proizvoda, osiguravanje praćenja stabilnosti proizvoda, sudjelovanje u ispitivanjima reklamacija vezanih uz kvalitetu proizvoda, itd. Sve ove aktivnosti se moraju obavljati u skladu s pisanim procedurama, i kada je potrebno, trebaju se zabilježiti.

6.3. Procjena kvalitete gotovog proizvoda mora obuhvatiti sve značajne čimbenike, uključujući uvjete proizvodnje, rezultate procesne kontrole, pregled proizvodne dokumentacije, uključujući i dokumentaciju pakiranja, usklađenost sa specifikacijom gotovog proizvoda i ispitivanje kvalitete gotovog proizvoda.

6.4. Osoblje Kontrole kvalitete mora imati pristup u proizvodnju radi uzorkovanja i istraživanja prema potrebi.

Dobra kontrolna laboratorijska praksa

6.5. Prostorije i oprema laboratorija za kontrolu kvalitete moraju udovoljiti općim i posebnim zahtjevima za prostore Kontrole kvalitete.

6.6. Zaposlenici, prostorije i oprema u laboratorijima moraju odgovarati zadacima određenim prirodom i veličinom proizvodnje. Uporaba vanjskih laboratorija (ugovornih laboratorija) može biti prihvaćena iz posebnih razloga, no to mora biti u zapisima Kontrole kvalitete.

Dokumentacija

6.7. Laboratorijska dokumentacija se mora pridržavati smjernica datih u Poglavlju IV. Odjelu za kontrolu kvalitete uvijek moraju biti na raspolaganju sljedeći dokumenti:

- specifikacije;
- postupci uzorkovanja;
- postupci ispitivanja i zapisi (uključujući analitičke odnosno laboratorijske dnevničke/bilježnice);
- analitički izvještaji odnosno certifikati;
- podaci praćenja uvjeta u proizvodnji, tamo gdje se traži;
- zapisi o provjeri valjanosti metoda ispitivanja, tamo gdje je primjenjivo;

- postupci kalibrisanja i zapisi o kalibrisanju instrumenata i održavanju opreme.
- 6.8. Sva dokumentacija Kontrole kvalitete koja se odnosi na zapise o seriji proizvoda mora se čuvati jednu godinu nakon isteka roka valjanosti i najmanje 5 godina nakon puštanja u promet.
- 6.9. Za neke podatke (npr. rezultati analitičkih ispitivanja, kontrole uvjeta, iskorištenja) preporuča se da se zapisi vode na način koji omogućava procjenu trenda (trend analiza).
- 6.10. Pored podataka koji su sastavni dio dokumentacije o seriji proizvoda, moraju se čuvati i biti na raspolaganju i drugi originalni podaci kao što su laboratorijske bilježnice, odnosno zapisi.

Uzorkovanje

- 6.11 Uzimanje uzoraka treba izvoditi sukladno odobrenim pisanim procedurama koje opisuju:
- postupak uzorkovanja;
 - opremu koja se koristi;
 - količinu uzoraka koja se mora uzeti;
 - upute za bilo koje potrebno daljnje dijeljenje uzorka;
 - vrstu i kvalitet kontejnera koji će se koristiti;
 - obilježavanje uzorkovanih kontejnera;
 - specifične mjere predostrožnosti kojih se mora pridržavati, posebno u pogledu uzorkovanja sterilnih ili štetnih materijala;
 - uvjete skladištenja;
 - upute za čišćenje i čuvanje pribora za uzorkovanje.
- 6.12. Uzorci moraju biti reprezentativni za seriju polaznog materijala ili proizvoda od kojih su uzorkovani. Također se mogu uzeti i drugi uzorci kako bi se pratili najkritičniji dijelovi procesa (npr. početak ili kraj procesa).
- 6.13. Kontejneri s uzorcima moraju imati naljepnicu s oznakom sadržaja (naziv proizvoda), broj serije, datum uzorkovanja i oznaku kontejnera iz kojeg su uzorkovani.
- 6.14. Uzorci svake serije gotovih proizvoda moraju se čuvati godinu dana nakon isteka roka valjanosti. Gotovi proizvodi se čuvaju u njihovom originalnom pakiranju i skladište u propisanim uvjetima. Uzorci polaznih materijala (osim otapala, plinova i vode) moraju se čuvati najmanje dvije godine nakon donošenja odluke za uporabu, ako to dopušta njihova stabilnost. Ovaj se period može skratiti ako je njihova stabilnost, kako je navedeno u njihovoj specifikaciji, kraća. Treba imati na raspolaganju količinu uzoraka materijala i proizvoda koja je dovoljna za ponovno potpuno ispitivanje.

Ispitivanja

- 6.15. Metode ispitivanja (analitičke metode) moraju biti validirane. Sve metode ispitivanja prikazane u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za dobivanje dozvole za promet moraju se kasnije provoditi rutinski, sukladno odobrenim metodama.
- 6.16. Dobiveni rezultati moraju se zapisati u obliku izvješća i ček da bi bili sigurni da su dobiveni rezultati međusobno u skladu. Svi proračuni trebaju se kritički ispitati.
- 6.17. Izvršena ispitivanja trebaju se zapisati, a zapisi trebaju sadržavati najmanje sljedeće podatke:
- naziv polaznih materijala ili proizvoda, a gdje je potrebno i farmaceutski oblik;
 - broj serije i naziv proizvođača i/ili dobavljača;
 - reference za odgovarajuću specifikaciju i metodu ispitivanja;
 - rezultate ispitivanja, uključujući primjedbe i izračune, i reference na sve certifikate analize;
 - datum ispitivanja;
 - inicijale osobe koja je obavila ispitivanja;
 - inicijale osobe koja je potvrdila ispitivanje i proračune;

- jasnu odluku o kvaliteti - odobravanju ili odbijanju (ili drugu odluku o statusu supstanci ili proizvoda), te datum i potpis imenovane odgovorne osobe.

6.18. Sva ispitivanja u procesu proizvodnje (procesna kontrola), uključujući i ona koja se obavljaju od strane zaposlenih u proizvodnji moraju biti u suglasnosti s metodama ispitivanja odobrenim od strane Kontrole kvalitete i rezultati moraju biti zabilježeni.

6.19. Posebna pažnja se treba posvetiti kvaliteti laboratorijskih reagenasa, volumetrijski staklenom posuđu i otopinama, referentnim standardima i podlogama. Oni moraju biti pripremljeni u skladu sa pisanim procedurama.

6.20. Laboratorijski reagensi za dužu uporabu trebaju biti označeni datumom pripreme reagenasa i potpisom osobe koja ih je pripremila. Datum isteka roka uporabe nestabilnih reagenasa i hranjivih podloga trebaju biti naznačeni na etiketi, zajedno sa specifičnim uvjetima čuvanja. Za volumetrijske otopine treba da se naznači i zadnji datum standardizacije i važeći faktor.

6.21. Datum primitka svih materijala koji se koriste u metodama ispitivanja (npr. reagensi i referentni standardi) mora biti naznačen na kontejneru. Treba se pridržavati upute za uporabu i čuvanje. U nekim slučajevima može biti neophodno da se ispitaju identifikacije, odnosno druga ispitivanja polaznih supstanci za pripremu reagenasa nakon primitka ili prije upotrebe.

6.22. Životinje koje se koriste za određena ispitivanja polaznih materijala ili proizvoda, trebaju se čuvati na odgovarajući način u karantenu prije uporabe. Način čuvanja i kontrole mora osigurati njihovu pogodnost za namjeravanu uporabu. Moraju biti adekvatno identificirani i mora se voditi dokumentacija koja ukazuje na historijat njihove uporabe.

Program kontinuiranog praćenja stabilnosti

6.23. Studija stabilnosti proizvoda nakon puštanja u promet treba da se obavlja po kontinuiranom programu koji omogućava otkrivanje bilo kakvog problema u vezi sa stabilnošću proizvoda u odgovarajućem pakiranju (npr. razina nečistoća, oslobađanje aktivne tvari itd.).

6.24. Svrha programa kontinuiranog ispitivanja stabilnosti je praćenje proizvoda tijekom roka valjanosti, tj. utvrđivanje razdoblja do kada će proizvod, u deklariranim uvjetima čuvanja, biti u okviru granica specifikacije.

6.25. Studija stabilnosti proizvoda nakon puštanja u promet se uglavnom odnosi na proizvode u finalnom pakiranju, ali može značiti i poluproizvode. Na primjer, ako se poluproizvod prije postupka pakiranja pohranjuje tijekom dužeg vremenskog razdoblja treba istražiti utjecaj uvjeta čuvanja na stabilnost gotovog proizvoda. Stabilnost prerađenog proizvoda treba istražiti u fazi razvoja proizvoda i obezbijedi program kontinuiranog praćenja stabilnosti.

6.26. Program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba opisati u pisanom protokolu, primijeniti za svaki lijek u prometu i da je u obliku izvješća. Oprema koja se koristi za kontinuirano praćenje stabilnosti (prije svega komore za praćenje stabilnosti) mora biti kvalificirana i održavana sukladno općim zahtjevima Poglavlja III. i aneksa 15.

6.27. Protokol za kontinuirano praćenje stabilnosti treba obuhvatiti vrijeme do kraja isteka roka valjanosti proizvoda, i treba sadržavati najmanje sljedeće parametre:

- broj serije proizvoda posebno za različite jakosti i različite veličine serija, ako je moguće;
- odgovarajuće fizičke, kemijske, mikrobiološke i biološke metode ispitivanja;
- kriterije prihvatljivosti;
- reference na metode ispitivanja ili opis metoda;
- opis sustava za zatvaranje kontejnera;
- vremenski interval ispitivanja;
- opis uvjeta čuvanja (treba da se koriste uvjeti predviđeni ICH smjernicama za dugotrajna ispitivanja stabilnosti, osim ako drugačije nije opravdano);
- sve relevantne podatke koji se odnose na rukovanje uzorkom između vremena kada je uzet

iz komore za praćenje stabilnosti i vremena kada je izvršeno ispitivanje;

- ostale parametre specifične za određeni lijek.

6.28. Moraju biti obrazložene sve razlike između protokola za kontinuirano praćenje stabilnosti i protokola za ispitivanje početne stabilnosti predati u dokumentaciji za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

6.29. Broj serija uključenih u studije stabilnosti i učestalost ispitivanja treba osigurati dovoljan broj podataka za procjenu trenda. U slučaju da se ne zahtijeva drugačije, u program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da se uključi najmanje jedna proizvedena serija proizvoda godišnje, u svakoj pojedinačnoj jačini i svakom tipu primarnog pakiranja (osim ako u određenoj godini lijek nije proizveden). Za proizvode kod kojih program kontinuiranog praćenja stabilnosti zahtijeva ispitivanje na životinjama i ne postoji alternativa, neophodne su validirane metode, a frekvencija ispitivanja se određuje na temelju analize kojom se procjenjuje rizik i dobit. Ukoliko je to znanstveno opravdano, može se primijeniti princip grupiranja i sortiranja, odnosno reduciranje opsega studija stabilnosti i smanjujući broja uzoraka za ispitivanje stabilnosti.

6.30. U određenim situacijama, u program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba uključiti dodatne serije. Na primjer, kontinuirana ispitivanja stabilnosti moraju da se izvrše nakon svake bitne promjene ili značajnih odstupanja procesa ili postupka pakiranja. Također treba da se uzmu u obzir svi ponovljeni postupci proizvodnje, odnosno svaki postupak prerade ili dorade.

6.31. Rezultati kontinuiranog ispitivanja stabilnosti moraju biti dostupni ključnom osoblju, a osobito kvalificiranoj osobi za puštanje serije u promet. Ukoliko se kontinuirano ispitivanje stabilnosti vrši van mjesta proizvodnje poluproizvoda ili gotovog proizvoda, mora postojati pisani ugovor između ugovornih strana. Nadležnim institucijama moraju na mjestu proizvodnje da budu dostupni na uvid rezultati kontinuiranog ispitivanja stabilnosti.

6.32. Odstupanje od specifikacije ili pojava neuobičajenog trenda moraju se ispitati, a potvrđeno odstupanje rezultata od specifikacije ili pojava negativnog trenda prijave nadležnoj instituciji. Mogući utjecaj na kvalitetu serije lijeka u prometu treba biti razmatran u skladu s Poglavljem VIII pravila GMP i u konzultaciji s nadležnim institucijama.

6.33. Sažetak svih prikupljenih podataka, uključujući i sve u međuvremenu izvedene zaključke o programu kontinuiranog praćenja stabilnosti lijeka, treba biti u pisanom obliku i ažuriran. Ovaj sažetak treba biti podvrgnut periodičnoj provjeri.

POGLAVLJE VII - UGOVORNA PROIZVODNJA I KONTROLA KVALITETE

Načela

Ugovorna proizvodnja i ugovorna kontrola kvalitete moraju biti pravilno definirane, dogovorene i kontrolirane u cilju izbjegavanja pogrešnog razumijevanja odgovornosti, što može rezultirati nezadovoljavajućom kvalitetom proizvoda ili rada. Mora postojati pisani ugovor između davatelja i primatelja ugovora koji jasno definira obveze svake ugovorne strane. Ugovorom jasno mora biti utvrđen način na koji kvalificirana osoba pušta svaku seriju proizvoda u promet izvršavajući sve zakonske i ugovorne obveze pod punom odgovornošću.

Napomena:

Ovo poglavlje govori o odgovornostima proizvođača u odnosu na nadležne institucije, a u vezi s dobivanjem dozvole za proizvodnju i dozvole za stavljanje lijeka u promet. Ovim se ne želi utjecati ni na koji način na odgovornost primatelja i davatelja ugovora u odnosu na korisnike, što je predmet drugih zakona.

Opći dio

- 7.1. Ugovorna proizvodnja i kontrola kvalitete moraju biti uređeni pisanim ugovorom.
- 7.2. Ugovorna proizvodnja i kontrola kvalitete moraju biti u skladu s dozvolom za stavljanje u promet predmetnog proizvoda.

Davatelj ugovora

- 7.3. Davatelj ugovora je odgovoran za procjenu kompetentnosti primatelja ugovora za uspješno izvršenje ugovorenih poslova i osiguranje usklađenosti sa smjernicama Dobre proizvodne prakse, putem odredbi ugovora.
- 7.4. Davatelj ugovora treba osigurati sve neophodne informacije primatelju ugovora za korektno izvršenje svih ugovorenih poslova u suglasnosti s dokumentacijom dostavljenom uz zahtjev za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet i drugim važećim propisima. Davatelj ugovora treba jamčiti da je primatelj potpuno obaviješten o svim problemima u vezi sa proizvodom ili postupcima koji mogu štetno utjecati na prostorije, opremu ili zaposlenike, ostale polazne materijale ili druge proizvode.
- 7.5. Davatelj ugovora treba jamčiti da su svi proizvodi i polazne supstance, koje je dostavio primatelju, u skladu sa specifikacijama ili da je taj proizvod pušten u promet od strane kvalificirane osobe.

Primatelj ugovora

- 7.6. Primatelj ugovora treba imati odgovarajuće vlastite prostorije, opremu i zaposlenike s odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom za korektno izvršenje zahtjeva predviđenih ugovorom. Ugovornu proizvodnju može obavljati samo proizvođač koji je nositelj dozvole za proizvodnju.
- 7.7. Primatelj ugovora treba osigurati da svi proizvodi ili polazni materijali, koji su mu dostavljeni, odgovaraju njihovoj predviđenoj namjeni.
- 7.8. Primatelj ugovora ne smije prenijeti trećoj strani ni jedan od poslova koji su mu povjereni po ugovoru, bez prethodne suglasnosti davatelja. Dogovori između primatelja i bilo koje treće strane moraju garantiraju da će podaci i rezultati dobiveni tijekom procesa proizvodnje ili kontrole kvalitete biti dostupni na isti način kao i između prvobitnih ugovornih strana.
- 7.9. Primatelj ugovora treba obustaviti sve aktivnosti koje mogu štetno utjecati na kvalitetu proizvoda koji se proizvodi, odnosno ispituje za potrebe davaoca.

Ugovor

- 7.10. Ugovor u pisanoj formi zaključen između davatelja i primatelja mora precizirati njihove pojedinačne odgovornosti koje se odnose na proizvodnju i kontrolu kvalitete proizvoda. Tehnički aspekti ugovora trebaju biti napisani od strane kompetentne osobe s odgovarajućim znanjem iz farmaceutske tehnologije, kontrole kvalitete lijekova i dobre proizvodne prakse. Svi sporazumi koji se odnose na ugovornu proizvodnju i kontrolu kvalitete trebaju biti u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet i odobreni od obje strane.
- 7.11. Ugovorom treba biti točno određen način na koji kvalificirana osoba za puštanje serije lijeka u promet osigurava da je svaka serija lijeka proizvedena i kontrolirana sukladno zahtjevima dozvole za stavljanje lijeka u promet.
- 7.12. Ugovorom jasno treba odrediti osobu odgovornu za nabavu polaznih materijala i tvari neophodnih za kontrolu kvalitete, kao i osobu odgovorne za proizvodnju, kontrolu kvalitete, uzorkovanje i procesnu kontrolu, odnosno kvalificirana osoba odgovorna za puštanje serije lijeka u promet. U slučaju ugovorne kontrole kvalitete, ugovorom treba odrediti da li primatelj ugovora uzima uzorke u prostorijama proizvođača ili ne.
- 7.13. Evidencije o proizvodnji, izvršenoj kontroli kvaliteta lijeka i distribuciji lijeka, kao i referentni uzorci treba da se čuvaju kod davatelja ugovora ili da mu budu dostupni. U slučaju reklamacije ili sumnje na neispravnost, sva dokumentacija relevantna za procjenu kvalitete

proizvoda mora biti dostupna i specificirana u skladu s procedurom o neispravnosti, odnosno povlačenju davatelja ugovora.

7.14. Ugovorom treba omogućiti davatelju ugovora provjeru proizvodnih prostorija i opreme primatelja ugovora.

7.15. U slučaju ugovorne kontrole kvalitete, primatelj ugovora (ugovorna kontrolna laboratorija) treba da shvati da podliježe inspekciji nadležnih organa.

POGLAVLJE VIII - REKLAMACIJE I POVLAČENJE PROIZVODA IZ PROMETA

Načela

Sve reklamacije i druge informacije koje govore o potencijalno neusklađenim (neispravnim) proizvodom moraju se pažljivo pregledati sukladno pisanim procedurama. U cilju dodatnog osiguranja za sve neželjene situacije a u skladu sa članom 117 direktive 2001/83/EC i člankom 84 Direktive 2001/82/EC, potrebno je osigurati brz i djelotvoran sustav povlačenja proizvoda iz prometa za proizvode za koje se zna ili se sumnja da su neodgovarajuće kvalitete.

Reklamacije

8.1. Potrebno je odrediti odgovornu osobu za ispitivanje reklamacija iz prometa i donošenje odluka o mjerama koje treba poduzeti, kao i dovoljan broj zaposlenika koji u tom postupku sudjeluju. U slučaju da ta osoba nije i kvalificirana osoba odgovorna za puštanje serije lijeka u promet, ona mora biti obaviještena o svakoj reklamacije, ispitivanju provedenom u vezi s reklamacije ili o povlačenju lijeka.

8.2. Mora postojati pisana procedura u kojoj se opisuju mjere koje treba poduzeti, uključujući i procjenu potrebe povlačenja lijeka iz prometa u slučaju reklamacije koja podrazumijeva eventualnu neispravnost proizvoda.

8.3. Svaka reklamacija koja se odnosi na neispravnost proizvoda treba biti zabilježena, zajedno sa svim originalnim podacima, i potpuno ispitana. Osoba odgovorna za kontrolu kvalitete mora biti uključena u ispitivanje svake neusklađenosti proizvoda.

8.4. Ako se otkrije ili sumnja u neispravnost jedne serije proizvoda, potrebno je da se provjere i druge serije lijeka, kako bi se utvrdilo da li su i one neispravne. Posebno treba ispitati one serije lijeka koje sadrže prerađene dijelove neispravne serije.

8.5. Sve odluke i poduzete mjere u vezi s reklamacijama proizvoda, trebaju se dokumentirati i moraju navesti reference u zapisu odgovarajući serije proizvoda.

8.6. Evidencije o reklamaciji trebaju se redovito pregledati radi utvrđivanja bilo kakvih indikacija na specifične ili probleme koji se ponavljaju, a koji zahtijevaju pozornost i moguće povlačenje lijeka iz prometa.

8.7. Posebna pozornost treba obratiti na reklamaciju u slučaju sumnje na krivotvoren lijek.

8.8. Nadležna tijela moraju biti obavještena ukoliko proizvođač razmatra poduzimanje mjera u slučaju neispravne proizvodnje, oštećenja proizvoda, otkrivanja falsifikat ili bilo kakvog drugog ozbiljnog problema u pogledu kvalitete lijeka.

Povlačenje proizvoda iz prometa

8.9. Treba se odrediti odgovorna osoba za izvršenje i koordinaciju povlačenja lijeka iz prometa, koja mora imati na raspolaganju odgovarajući broj zaposlenih osoba kao podršku u obavljanju svih aktivnosti vezanih za povlačenje lijeka, u zavisnosti od stupnja hitnosti. Odgovorna osoba za povlačenje lijeka iz prometa mora biti neovisna od prodaje i marketinga. U slučaju da ova osoba nije i kvalificirana osoba odgovorna za puštanje serije lijeka u promet QP, ona mora obavijestiti o svakom postupku povlačenja lijeka imenovanu QP osobu.

- 8.10. U cilju organiziranja svih aktivnosti vezanih za povlačenje lijeka iz prometa treba da postoji utvrđena pisana procedura koja se mora redovito provjeravati i po potrebi ažurirati.
- 8.11. Mora se osigurati mogućnost trenutnog otpočinjanja postupka povlačenja lijeka u bilo koje vrijeme.
- 8.12. O namjeri povlačenja lijeka iz prometa, zbog toga što jesu ili se sumnja da su neispravni, moraju biti odmah obavještene sve nadležne institucije u zemalja u kojima je proizvod distribuiran.
- 8.13. Evidencije o distribuciji lijeka moraju biti uvijek na raspolaganju osobi odgovornoj za povlačenje lijeka iz prometa i trebaju sadržavati dovoljno podataka o veletrgovateljima i kupcima koji se izravno opskrbljuju (adresa, broj telefona, odnosno faksa u toku i nakon radnog vremena, isporučenim serijama i količinama) uključujući i izvezeno proizvode i dostavljene uzorke lijeka.
- 8.14. Tijekom ispitivanja povučenih proizvoda i do donošenja odluke o njihovoj daljnjoj sudbini, oni moraju da se obilježe na odgovarajući način i čuvaju odvojeno u osiguranom i za to predviđenom prostoru.
- 8.15. Postupak povlačenja lijeka iz prometa treba biti dokumentiran, a završno izvješće, u pisanoj formi, treba obuhvatiti i usaglašavanje distribuiranih i iz prometa povučenih količina lijeka.
- 8.16. Efikasnost postupka za povlačenje lijeka treba se s vremena na vrijeme provjeravati.

POGLAVLJE IX - INTERNA INSPEKCIJA

Specifikacije

Interna inspekcija treba da se izvodi radi praćenja primjene i usklađenosti s važećim načelima GMP kao i radi predlaganja potrebne korektivne mjere.

9.1. U cilju potvrđivanja usklađenosti sa principima osiguranja kvalitete, potrebno je da se periodično, po unaprijed definiranom planu internom inspekcijom provjerava osoblje, prostorije, oprema, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kvalitete, distribucija lijekova, rješavanje reklamacija i povlačenje lijekova iz prometa.

9.2. Internu inspekciju, neovisno i detaljno, treba da obavlja kompetentna osoba zaposlena u toj tvrtki. Nezavisna inspekcija vanjskih eksperata može također biti korisna.

9.3. Sve interne inspekcije treba da se dokumentiraju. Izvješće treba sadržavati sva zapažanja uočena tijekom inspekcije, kao i prijedloge korektivnih mjera. Također treba da se evidentiraju naknadno poduzete aktivnosti.

Aneksi 1-14 otiskani su uz ovu praksu i čine njezin sastavni dio.

ANEKS 1

PROIZVODNJA STERILNIH LIJEKOVA

Napomena:

Aneks 1 smjernice Dobre proizvodne prakse (GMP) daje dodatne upute o primjeni pravila GMP u proizvodnji sterilnih lijekova. Aneksom su obuhvaćene preporuke standarda o čistoći sredine u čistim prostorima. Ovo uputstvo je usklađeno sa internacionalnim standardom EN/ISO 14.644-1 i izmjenjeno radi harmonizacije, vodeći računa o specifičnostima koje se odnose na proizvodnju sterilnih lijekova.

Aneks ne daje detaljne metode za određivanje čistoće zraka i površina, odnosno za

mikrobiološki ispitivanja. On se poziva na druge vrste dokumenata kao što su CEN/ISO standardi.

Načela

Proizvodnja sterilnih proizvoda podliježe posebnim zahtjevima kako bi se rizik od mikrobiološke kontaminacije, kao i kontaminacije česticama i pirogenima smanjio na najmanju moguću mjeru. Mnogo toga ovisi o znanju, obrazovanju i stavu osoblja koje radi u toj proizvodnji. Osiguranje kvalitete je naročito važno, a u ovoj se vrsti proizvodnje moraju striktno slijediti pažljivo utvrđeni i validirani proizvodni postupci i procesi. Sterilnost i drugi zahtjevi kvalitete ne smiju se ispitivati samo u završnim postupcima proizvodnje i nije dovoljno da su samo potvrđeni u završnoj kontroli kvalitete gotovog proizvoda.

Opći dio

1. Proizvodnja sterilnih proizvoda treba da se obavlja u čistim prostorima u koje osoblje i/ili oprema i materijali ulaze kroz tampon zone. U čistom prostoru mora se održavati odgovarajuća razina čistoće, a zrak treba prolaziti kroz filtre odgovarajuće djelotvornosti.

2. Priprema komponenata, priprema proizvoda i punjenje obavljaju se u odvojenim prostorijama unutar čistog prostora.

Proizvodni postupci se dijele u dvije kategorije: prva kada se proizvod sterilizira na kraju proizvodne operacije i druga kada se određene faze ili cijeli proizvodni proces odvijaju na aseptičan način.

3. Čisti prostori za proizvodnju sterilnih proizvoda klasificirani su prema traženim svojstvima okoliša. Svaki proizvodni postupak zahtijeva određen stupanj čistoće zraka tijekom rada kako bi se rizik od mikrobiološke kontaminacije ili kontaminacije česticama proizvoda ili materijala kojima se rukuje sveo na najmanju moguću mjeru. Kako bi se zadovoljili uvjeti „u radu“, ovi prostori trebaju biti projektirani tako da se postigne odgovarajuća specificirana razina čistoće zraka u stanju „mirovanja“. Stanje „mirovanja“ je ono stanje pri kome su sve instalacije postavljene i rade, proizvodna oprema je kompletirana, ali osoblje koje treba da radi nije prisutno. Stanje „u radu“ je ono stanje pri kome instalacije funkcioniraju na definiran način, uz prisustvo i rad prethodno određenog broja osoblja. Stanje „u radu“ i stanje „mirovanja“ treba da se definiraju za svaki čist prostor ili dio čistog prostora.

Postoje 4 klase čistih prostora za proizvodnju sterilnih lijekova:

Klasa A: Ograničena zona u kojoj se vrše visoko rizični procesi, npr. prostor u kojem se vrši postupak punjenja, prostor u kojem se nalaze stakleni kontejneri sa zatvaračima, odnosno otvorene ampule i bočice, prostori u kojima se uspostavljaju aseptične veze. Uglavnom se takvi uvjeti postižu u radnom prostoru s laminarnim protokom zraka. Sustavi laminarnog protoka zraka moraju imati ujednačenu brzinu zraka od 0,36 m/s - 0,54 m/s (Orijentaciona vrijednost) za postupke u otvorenim čistim prostorima.

Održavanje laminarnog protoka zraka trebaju biti dokazane i validirane. Model protoka zraka koji nije laminaran i koji je niže brzine od preporučenih može se koristiti u zatvorenim izolatorima i kabinetima čijem se radnom prostoru može prići samo preko sustava rukavica/rukav.

Klasa B: Za aseptičnu pripremu i doziranje, to je okruženje za zonu klase A.

Klasa C i D: Čisti prostori za manje kritične faze u proizvodnji sterilnih proizvoda.

Klasifikacija prostora prema veličini čestica data je u sljedećoj tablici.

	U mirovanju (b)		U radu (b)	
Klasa	Maksimalni dozvoljeni broj čestica/m ³ jednak ili veći od (a)			
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	nije definirano (f)	nije definirano (f)

Napomene:

(a) Mjerenje čestica se vrši pomoću posebnog brojača čestica kojim se određuje koncentracija čestica određene veličine, iste ili veće od navedenog raspona. Za praćenje koncentracije čestica u zoni klase A treba se koristiti sustav za kontinuirano mjerenje, koji se preporučuje i za zone klase B u okruženju. Za rutinska ispitivanja ukupna zapremina uzorka ne smije biti manja od 1 m³ za zone klase A i B, a po mogućnosti i za zone klase C.

(b) Posebni uvjeti, dati u tablici za broj čestica, za stanje „mirovanja“, treba postići u uvjetima bez prisustva određenog osoblja, nakon kratkog razdoblja „čišćenja“ od 15-20 minuta (preporučena vrijednost iz smjernica) nakon završetka procesa. Zahtjev za broj čestica za klasu A „u radu“, prikazan u tablici, mora se održavati u zoni koja neposredno okružuje proizvod, kad god su proizvod ili otvoreni kontejner izloženi utjecaju okolnog prostora. Prihvatljivo je da nije uvijek moguće dokazati usklađenost sa standardima za broj čestica na mjestu punjenja, kada je punjenje u tijeku, usljed nagomilavanja čestica ili kapljica koje potječu od samog proizvoda.

(c) Kako bi se postigle B, C i D klase čistoće zraka, broj zračnih izmjena treba biti srazmjerni veličini prostorije, opreme, kao i prisutnom osoblju. Ventilacijski sustav treba biti opskrbljen odgovarajućim filtrima što HEPA filtri za klase A, B i C.

(d) Standardni maksimalni broj dozvoljenih čestica u stanju „mirovanja“ i „u radu“ približno odgovaraju klasama čistoće danim u EN/ISO 14.644-1 za čestice veličine 0,5 µm.

(e) Za ove zone se očekuje da su potpuno bez čestica veličine 5 µm ili većih od 5 µm. Pošto je statistički značajno odsustvo čestica nemoguće dokazati, ograničenje je 1 čestica/m³. Tijekom kvalifikacije čistog prostora („čistih soba“) neophodno je da se dokaže da se zadane vrijednosti mogu održavati.

(f) Zahtjevi i granične vrijednosti ovise od vrste operacija koje se izvode.

Ostali parametri kao što su temperatura i relativna vlažnost ovise od prirode proizvoda i operacija koje se izvode. Oni ne smiju utjecati na definirane standarde čistoće.

Primjeri operacija koje se vrše u različitim klasama čistoće dati su u tablici (vidjeti točke 11. i 12).

Klasa	Primjeri operacija za proizvode koji se steriliziraju na kraju (vidi točku 11.)
A	Punjenje proizvoda, kada su izloženi neuobičajenom riziku.
C	Priprema otopina, neuobičajeni rizik. Punjenje proizvoda.
D	Priprema otopina i komponenata za sljedeće punjenje.

Klasa	Primjeri operacija za aseptičnu izradu (vidi točku 12.)
A	Aseptična priprema i punjenje.
C	Priprema otopina za filtraciju.
D	Rukovanje komponentama nakon pranja.

4. Prostori treba da se kontroliraju tijekom cijelog procesa proizvodnje, kako bi se pratili broj i veličina čestica u prostorima različitih klasa čistoće.

5. Kad se obavlja aseptičan postupak, kontroliranje treba biti često, uz uporabu metoda kao što su: taložne ploče, volumetrijski uzorkovanje zraka, kao i uzimanje uzoraka s površina (npr. brisevi i kontaktne ploče). Metode uzorkovanja koje se koriste „u radu“ ne bi trebale utjecati na čistoću prostora. Rezultati praćenja i kontroliranja čistoće prostora obvezno se moraju razmotriti pri pregledu kompletne dokumentacije o proizvedenoj seriji, kako bi se odobrilo puštanje serije lijeka u promet. Nakon kritičnih postupaka mora se izvršiti kontrola čistoće površina i osoblja.

U nekim slučajevima je potrebna i dodatna mikrobiološka kontrola nakon proizvodnog procesa, npr. nakon validacije procesa, čišćenja i sanitacije.

U sljedećoj tablici dane su preporučene granične vrijednosti za mikrobiološka ispitivanja čistih prostora „u radu“:

Preporučene granične vrijednosti mikrobiološke kontaminacije				
Klasa	Uzorak zraka cfu/m ³	Taložne ploče (promjer 90 mm) cfu/4 sata (b)	Kontaktne ploče (promjer 55 mm) cfu/ploča	Otisak rukavice 5 prstiju cfu/rukavica
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Napomena:

a) dane su srednje vrijednosti.

b) pojedinačne taložni ploče mogu biti izložene manje od 4 sata.

6. Moraju se odrediti upozoravajuće i akcijske granične vrijednosti za rezultate praćenja čestica i mikrobiološke čistoće. Standardnim operativnim postupkom moraju se propisati korektivne mjere za slučajeve prekoračenja ovih graničnih vrijednosti

Tehnologija izolata

7. Korištenje tehnologije izolatora u svrhu smanjenja ljudske intervencije u proizvodnim područjima na najmanju moguću mjeru može značajno smanjiti rizik od mikrobiološke kontaminacije iz okoliša, proizvoda aseptički proizvedenih. Postoji veliki broj različitih tipova izolatora i prijenosnih uređaja. Izolator i radna sredina trebaju biti projektirani tako da se u zoni okruženja dosegne odgovarajući kvalitet zraka. Izolatori se prave od različitih materijala, koji su više ili manje podložni pucanje i propuštanja. Prijenosni uređaji mogu biti različiti, s jednim ili dvostrukim vratima ili mogu biti potpuno zatvoreni sustavi s sterilizatorima koji predstavljaju sastavni dio tog zatvorenog sustava. Prijenos materijala, iz uređaja u uređaj, je jedan od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije. Prostor unutar izolatora je lokalizirana zona za visokorizične operacije, mada se prihvaća da laminarni protok zraka možda ne postoji

u radnom prostoru kod svih tipova uređaja. Klasifikacija zraka koja se zahtijeva za okruženje zavisi od dizajna izolata i njegove primjene. Čistoća prostora se mora kontrolirati, a za aseptičnu izradu ona mora biti najmanje D klase.

8. Izolatore treba koristiti tek nakon odgovarajuće validacije. Validacija treba uzeti u obzir sve kritične čimbenike izolacijski tehnologije, na primjer, kvalitetu zraka unutar i izvan izolata, sanitaciju izolata, proces prijenosa i integritet izolatora.

9. Praćenje i kontroliranje neophodnih parametara mora se obavljati rutinski i trebalo bi da obuhvati često ispitivanje na propustljivost izolata i specijalnih kabineta kod kojih operator može prije radnom prostoru samo pomoću sustava rukavica/rukav (glove/sleeve system).

Tehnologija formiranja/punjenja/zatapanja

10. Uređaji za formiranje, odnosno punjenje, odnosno zatapanje su namjenski napravljene strojevi kojima se tijekom kontinuiranog procesa formira kontejner od termoplastičnog granulata, puni i onda zatvara. Sve to radi jedna automatska stroj. Oprema za formiranje, odnosno punjenje, odnosno zatapanje koja se koristi za aseptičnu proizvodnju snabdjevena je učinkovitim zračnim „tušem“ klase A, može se instalirati u sredini koja je najmanje klase C, pod uvjetom da se koristi odjeća predviđena za klasu A/B.

U fazi mirovanja sredina mora zadovoljava granične vrijednosti za žive i nežive čestice, a tijekom rada samo granične vrijednosti za žive čestice. Opremu za formiranje, odnosno punjenje, odnosno zatapanje koja se koristi za izradu proizvoda čija se sterilizacija vrši na kraju procesa proizvodnje, treba instalirati u sredini koja je najmanje klase D.

Zbog ove specijalne tehnologije, posebna pozornost treba se obratiti na sljedeće: dizajn i kvalifikaciju opreme, valjanosti i mogućnost vršenja ponovljenih postupaka čišćenja „na licu mjesta“ i sterilizacija „na licu mjesta“, uvjete sredine čistog prostora u kome je oprema smještena, obuku i zaštitnu odjeću osoblja, sve intervencije na kritičnim dijelovima opreme, uključujući aseptično montiranje prije početka punjenja.

Proizvodi kod kojih se sterilizacija provodi na kraju proizvodnje

11. Priprema komponenata i većine proizvoda prikladnih za filtraciju i sterilizaciju mora se vršiti u prostoru najmanje klase D radi malog rizika od kontaminacije mikroba i česticama. Kada za proizvod postoji visok ili neuobičajen rizik od mikrobiološke kontaminacije (npr. jer proizvod aktivno potpomaže rast mikroorganizama, kada se mora dugo čuvati prije sterilizacije, ili kada proizvod nije proizveden u zatvorenim sustavima), pripremu treba vršiti u sredini koja je klase C.

Punjenje proizvoda koji se sterilize na kraju procesa proizvodnje, mora se obavljati u sredini koja je najmanje klase C.

Kada je proizvod u radnoj sredini izložen neuobičajenom riziku od kontaminacije, na primjer zato što se punjenje obavlja sporo ili kontejneri imaju široko grlo ili su izloženi duže od nekoliko sekundi prije zatvaranja, punjenje treba vršiti u prostoru klase A, au okruženju koje je najmanje klasi C. Izrada i punjenje masti, krema, suspenzija i emulzija treba da se obavlja u sredini klase C prije završne sterilizacije.

Aseptična proizvodnja

12. Nakon pranja, komponentama treba da se rukuje u sredini koja je najmanje D klase čistoće. Rukovanje sterilnim polaznim materijalima i komponentama, osim ako ne podliježu kasnije tijekom proizvodnje sterilizacije ili filtraciji kroz filtere koji zadržavaju mikroorganizme, treba da se obavlja u sredini klase A, s okruženjem klase B.

Priprema otopine koji se sterilno filtrirati tijekom procesa, treba se vršiti u sredini klase C, a ukoliko se ne vrši filtracija, pripremu materijala i proizvoda treba vršiti u sredini klase A, s okruženjem klase B.

Rukovanje i punjenje aseptično pripremljenih proizvoda treba vršiti u sredini klase A, s okruženjem klase B.

Prije završetka zatvaranja, prijenos djelomično zatvorenih kontejnera, kao što je slučaj kod liofilizacija, treba obaviti u sredini klase A, s okruženjem klase B, ili u zatvorenim tacnama za prijenos u sredini klase B.

Priprema i punjenje sterilnih masti, krema, suspenzija i emulzija treba se vršiti u sredini klase A, s okruženjem klase B, kada je proizvod izložen širom, a ne podliježe naknadnoj filtraciji.

Osoblje

13. U prostorima za sterilnu proizvodnju treba se zadržavati najmanji mogući broj potrebnih osoba, što je posebno važno kod aseptične proizvodnje. Inspekcije i kontrole potrebno je provoditi izvana kad je to moguće.

14. Sve osobe zaposlene u takvim prostorijama (uključujući osobe koje rade na čišćenju i održavanju) moraju biti obučene u disciplinama koje se odnose na pravilnu proizvodnju sterilnih proizvoda, pored obuke o higijeni i osnovama iz mikrobiologije. Vanjsko osoblje koje nema tu obuku (npr. izvođači radova ili održavanja) treba posebno kontrolirati.

15. Osobama zaduženim za pripremu materijala iz životinjskog tkiva ili kultura mikroorganizama različitih od onih u proizvodnji nije dozvoljen ulazak u prostor u kojem se proizvode sterilni proizvodi osim ako se ne slijede strogi i jasno definirani postupci za ulazak.

16. Nužni su visoki standardi osobne higijene i čistoće. Osobe zaposlene u proizvodnji sterilnih proizvoda moraju prijaviti svaku pojavu koja može uzrokovati širenje nenormalnog broja ili vrsta zagađivača; poželjni su periodični zdravstveni pregledi. Imenovana kompetentna osoba donosi odluku o mjerama koje se moraju poduzeti u slučaju osoba koje mogu predstavljati mikrobiološku opasnost.

17. Za presvlačenje i pranje postoji pisana uputa čiji je cilj svijesti kontaminaciju odjeće za čiste prostore ili unošenje zagađivača u čiste prostore na najmanju moguću mjeru.

18. U čistim prostorima nije dozvoljeno nošenje ručnih satova, dekorativne kozmetike i nakita.

19. Vrsta i kvaliteta odjeće trebaju odgovarati proizvodnom procesu i klasi čistoće na radnom mjestu. Odjeća se mora nositi tako da se proizvod zaštiti od kontaminacije.

Opis odjeće potreban za svaku klasu čistoće zraka:

Klasa D:

Potrebno je pokriti kosu i bradu. Potrebna je uobičajena zaštitna odjeća, a na nogama odgovarajuća obuća ili nazuvci. U svrhu sprječavanja kontaminacije izvana potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Klasa C:

Potrebno je pokriti kosu, bradu i brkove. Potrebno je jednodijelni ili dvodijelno odijelo skupljeno na ručnim zglobovima is visokim okovratnikom uz odgovarajuću obuću ili Nazuvke koji skoro uopće ne otpuštaju vlakna ili čestice.

Klasa A/B:

Kapa treba potpuno prekrivati kosu, bradu i brkove i potrebno je ugrurati u ovratnik odijela. Radnik mora nositi masku radi sprječavanja širenja kapljica, treba nositi sterilizirano gumene ili plastične rukavice koje nisu posute puderom i sterilizirani ili dezinficirane obuću. Dno hlača treba ugrurati u obuću kao i rukave u rukavice. Zaštitna odjeća ne smije ispuštati vlakna ili čestice i mora zadržavati čestice koje ispušta tijelo.

20. Vanjska odjeća ne smije se unositi u kabine za presvlačenja koje vode u prostore klase B i C. U prostoru čistoće A/B potrebno je osigurati čistu sterilnu (sterilizirano ili primjereno sanitiziranu) odjeću za svakog radnika i za svaku radnu smjenu. Rukavice treba redovito dezinficirati za vrijeme rada, a maske i rukavice treba mijenjati barem kod svake radne

smjene.

21. Odjeću koja se nosi u čistim prostorima treba prati ili čistiti na takav način da ne sakupi dodatne čestice zagađivača koje kasnije može ispuštati. Ti se postupci trebaju provoditi prema pisanim uputama. Preporuča se za ovakvu robu osigurati odvojene praonice. Neprikladno čišćenje odjeće će oštetiti vlakna i povećavati rizik od rasipanja čestica.

Prostorije

22. Unutar čistih prostora sve izložene površine moraju biti glatke, nepropusne i neoštećene kako bi se na minimum smanjila opasnost od rasipanja ili akumuliranja čestica ili mikroorganizama i kako bi bila omogućena redovita primjena sredstava za čišćenje i dezinficijensi.

23. Da bi se smanjilo nakupljanje prašine i da bise olakšalo čišćenje ne smije biti nepristupačnih mjesta i potrebno je smanjiti na minimum broj izbočina, polica, ormara i opreme. Vrata moraju biti takve izvedbe da za čišćenje nema nepristupačnih mjesta; iz tog se razloga privatnost kliznih vrata može pokazati neprikladnim.

24. Spušteni stropovi trebaju biti dobro zaptiveni radi sprječavanja širenja kontaminacije iz prostora iznad njih.

25. Cijevi i provodni kanali i drugi sustavi za energente moraju biti tako instalirani i zaptiveni da ne stvaraju udubljenja, nezatvorenoj otvore i površine koje se teško čiste.

26. Sudoperi i odvodi su zabranjeni u prostorima klase A/B koji se koriste za aseptičnu proizvodnju. U drugim se prostorima između stroja ili sudopera i odvoda moraju instalirati zračne barijere. Odvodi u čistim prostorima niže klase čistoće moraju biti opremljeni preprekama ili vodenim čepovima (sifona) kako bi se spriječio povratni tok.

27. Garderobni prostori moraju biti izvedeni kao tampon zone koje osiguravaju posebne odjeljke za razne faze oblačenja, smanjujući tako na minimum kontaminaciju zaštitne odjeće česticama i mikroba. Garderobe trebaju biti djelotvorno opskrbljene filtrirani zrakom. Zadnja garderobna soba (prostorija) mora u „mirovanju“ biti iste klase čistoće kao i čisti prostor u koji se iz nje ulazi. Katkada su potrebne odvojene garderobni sobe za ulaz i izlaz iz čistih prostorija. Uređaji za pranje ruku trebaju biti samo u prvim (ulaznim) garderoba.

28. Vrata u tampon zonama se ne smiju otvarati istodobno. Sustav sigurnosnog zatvaranja ili vizualni i/ili zvučni alarm trebaju sprječavati istovremeno otvaranje vrata.

29. Filtrirani zrak mora imati pozitivan tlak u odnosu na okolne prostore u svim radnim uvjetima i mora učinkovito ispirati prostor. Susjedne prostorije različitih klasa čistoće moraju imati razliku tlaka od 10 do 15 paskala (procijenjena vrijednost). Posebnu pažnju treba obratiti na zaštitu visoko rizičnih zona, tj. okolišu kojem su izloženi proizvodi i čiste komponente koje dolaze u kontakt s proizvodom. Preporuke u vezi sa dovodom zraka i diferencijalnim tlakom trebaju se mijenjati tamo gdje je neophodno da se zadrže materijali poput patogena, visoko toksičnih, radioaktivnih ili materijala ili proizvoda sa živim virusima ili bakterijama. Za neke postupke može biti neophodno da se izvrši dekontaminacija prostora i tretman zraka koji izlazi iz čistog prostora.

30. Treba se dokazati da model protoka zraka ne predstavlja rizik od kontaminacije, npr. treba voditi računa da se osigura da se protokom zraka ne prenose čestice koje nastaju od osoblja, proizvodnih operacija ili stroj, u zonu većeg rizika po proizvod.

31. Potrebno je osigurati sustav upozorenja za slučaj prekida opskrbe zrakom. Između prostora u kojima se zahtijeva razlika u tlaku potrebno je montirati pokazivače razlike pritiska. Razlike pritiska treba redovito evidentirati ili dokumentirati na neki drugi način.

Oprema

32. Transportna traka ne smije prolazi kroz pregradu između prostora klase A i B i proizvodnog prostora niže klase čistoće zraka, osim ako se trake kontinuirano ne sterilizira (npr.

u tunelu za sterilizaciju).

33. Koliko god je to moguće, oprema, postrojenja, uređaji i pribor treba da budu tako dizajnirani i instalirani da postupak održavanja i popravke mogu se vrše izvan čistog prostora. Ukoliko je potrebna sterilizacije, treba je izvršiti nakon kompletnog ponovnog montiranja, kad god je to moguće.

34. Kada se oprema servisira unutar čistog prostora, prostor treba očistiti, dezinficirati i/ili sterilizirati, prije ponovnog početka rada, ako se postavljene zahtjevi za čistoću i/ili asepticnost nisu održali tijekom rada.

35. Sustavi za izradu i distribuciju vode treba da su dizajnirani, konstruirani i da se održavaju tako da osiguraju pouzdan izvor vode odgovarajućeg kvaliteta. Sustav ne smije raditi izvan dizajniranog kapaciteta. Voda za injekcije treba se proizvoditi, skladištiti i distribuirati na način koji sprječava rast mikroorganizama, npr.. stalnom cirkulacijom na temperaturi iznad 70 ° C.

36. Sva oprema, kao što su sterilizatori, sustav za zrak, zračni ventili i filteri za plinove, sustavi za izradu vode, nakupljanje, skladištenje i distribuciju, treba da se validira i održava prema planu Nakon održavanja i validacije, uporabu treba odobriti.

Sanitacija

37. Sanitacija čistih prostora je posebno važna. Čisti prostori se trebaju temeljito čistiti, sukladno pisanim programom. Kada se koriste dezinficijensi, onda treba koristiti više različitih. Efikasnost dezinficijensi treba redovito pratiti kako bi se otkrio razvoj rezistentnih vrsta.

38. Treba se pratiti mikrobiološka kontaminacija dezinficijensi i deterdženata. Razblaženim rastvori se trebaju čuvati u prethodno očišćenim kontejnerima i trebaju se čuvati određeni vremenski period, osim ako nisu sterilizirani. Dezinficijensi i deterdženti koji se koriste u prostorima klase A i B trebaju se prije upotrebe sterilizirati.

39. Fumigacija čistih prostora može biti korisna za reduciranje kontaminacije na nepristupačnim mjestima.

Proizvodnja

40. Trebaju se poduzeti mjere predostrožnosti kako bi se rizik od kontaminacije tijekom svih proizvodnih faza, uključujući i faze prije sterilizacije, sveo na minimum.

41. Preparati mikrobiološkog podrijetla ne smiju se proizvoditi ili puniti u prostorima koji se koriste za proizvodnju drugih lijekova, međutim, cjepiva od mrtvih organizama, ili ekstrakti bakterija mogu se puniti, poslije inaktivacija, u istim proizvodnim prostorima kao i drugi sterilni proizvodi, odnosno lijekovi.

42. Validacija aseptičnog postupka mora uključiti test simulacije procesa uz korištenje hranjive podloge. Izbor hranjive podloge treba obaviti na doze i oblika proizvoda kao i selektivnosti, bistrine, koncentracije i pogodnosti za sterilizaciju same hranjive podloge. Test simulacije procesa treba, što je moguće bolje, da podražava rutinsku aseptičnu pripremu i obuhvatiti sve kritične korake koji potom slijede u proizvodnji. Treba također da se uzmu u obzir različite intervencije za koje se zna da se događaju tijekom redovite proizvodnje, kao i situacije u najgorem slučaju. Test simulacije procesa treba obaviti kao početnu (inicijalnu) valjanosti s tri uzastopna zadovoljavajuća simulacijska testa po smjeni i da se ponavlja u definiranim intervalima, kao i nakon bilo koje značajne izmjene HVAC-sustava, opreme, procesa i broja smjena. Uobičajeno, test simulacije treba da se ponovi dva puta godišnje po smjeni i procesu. Broj kontejnera napunjenih podlogom treba biti dovoljan da omogućiti valjanu procjenu. Za male serije, broj kontejnera napunjenih podlogom treba biti barem jednak veličini serije proizvoda. Cilj treba biti nula rasta (odsutnost mikroorganizama), ali je prihvatljiv nivo kontaminacije manji od 0,1% sa 95% stupnjem pouzdanosti. Proizvođač mora

uspostaviti upozoravajuće i akcijske granične vrijednosti. Svaka kontaminacija se treba istražiti.

43. Treba voditi računa da validacija ne ugrozi samu proizvodnju.

44. Izvore vode, opremu za preradu vode i prerađena voda trebaju se redovito kontrolirati na kemijsku i mikrobiološku kontaminaciju, i kad je to potrebno, na endotoksine. Moraju se čuvati zapisi o rezultatima ispitivanja i mjerama koje su poduzete.

45. Aktivnosti u čistim prostorima, posebno kada su aseptični postupci u tijeku, treba svesti na minimum, a kretanje osoblja treba biti kontrolirano, kako bi se izbjegla povećano nagomilavanje čestica i organizama uslijed prevelike aktivnosti. Temperatura i vlažnost u prostorima ne smiju biti pretjerano visoki, zbog vrste odjeće koja se nosi.

46. Mikrobiološka kontaminacija polaznih materijala treba biti minimalna. Specifikacija treba obuhvaćati i zahtjeve za mikrobiološki kvalitetu kada kada se praćenjem utvrdi takva potreba.

47. Prisutnost kontejnera i materijala koji otpuštaju vlakna trebaju se svesti na minimum u čistim prostorima.

48. Gdje je moguće, trebaju se poduzeti mjere kako bi se kontaminacija završnog proizvoda česticama svela na minimum.

49. Komponentama, kontejnerima i opremom treba da se, nakon završnog čišćenja, rukuje tako da ne dođe do njihove ponovne kontaminacije.

50. Interval između pranja i sušenja i sterilizacija komponenti, kontejnera i opreme, kao i između njihove sterilizacije i uporabe treba da se svede na minimum i treba da se postavi vremensko ograničenje koje odgovara uvjetima skladištenja.

51. Vrijeme između početka pripreme otopine i njegove sterilizacije ili filtracije kroz filter koji zadržava mikroorganizme treba da se svede na minimum. Morate se ustanovi maksimalno dozvoljeno vrijeme za svaki proizvod, imajući u vidu njegov sastav i propisan način skladištenja.

52. Prije sterilizacije, mora se pratiti mikrobiološka kontaminacija proizvoda. Neposredno prije sterilizacije treba biti radni limit za kontaminaciju vezan uz učinkovitost metode koja će se koristiti. Gdje je prikladno, prate se i pirogeni. Sve otopine, osobito otopine za infuziju velikog volumena, treba sterilno filtrirati (preko filtra koji zadržava mikroorganizme), po mogućnosti neposredno prije punjenja.

53. Komponente, kontejneri, oprema i drugi pribor koji je neophodan u čistom prostoru u kojem se obavlja aseptični postupak, moraju biti sterilizirani i preusmjereni u prostor kroz sterilizatori s dvostrukim ulazom montirane u zidovima, ili nekim drugim postupkom kojim se sprečava kontaminacija. Nezapaljiv plinovi trebaju se propustiti kroz filtere koji zadržavaju mikroorganizme.

54. Efikasnost svake nove procedure mora se validirati, a postupak validacije se nakon toga ponavlja u određenim razdobljima na temelju povijesnih podataka ili nakon značajne promjene u postupku ili u opremi.

Sterilizacija

55. Svi procesi sterilizacije moraju se validirati. Posebna pozornost treba obratiti kada metoda sterilizacije koja se primjenjuje nije opisana u važećem izdanju Europske farmakopeje, ili kada se koristi za proizvod koji nije običan vodeni ili uljni otopina. Kad god je to moguće, sterilizacija toplinom je metoda izbora. U svakom slučaju, metoda sterilizacije mora biti u suglasnosti s dozvolom za proizvodnju i dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

56. Prije primjene bilo kojeg postupka sterilizacije treba se uvjeriti u njegovu pogodnost za određeni proizvod i njegovu učinkovitost u postizanju željene sterilnosti u svakom dijelu svih vrsta procesa sterilizacije i to fizikalnim mjerenjima i kada je moguće bioindikatorima.

Postupak treba ponavljati u određenim razdobljima, barem jednom godišnje kao i kod svake značajne modifikacije opreme. Dobiveni se rezultati moraju evidentirati.

57. Da bi sterilizacija bila djelotvorna, kompletan materijal mora se podvrgne zahtjevano postupku sterilizacije.
58. Moraju se ustanove validirane sheme tereta, odnosno punjenja proizvoda u sterilizator za svaki proces sterilizacije.
59. Biološki indikatori se smatraju dodatnom metodom za kontrolu sterilizacije. Moraju da se čuvaju i koriste u skladu s uputom proizvođača, a kvaliteta se provjerava propisanom metodom ispitivanja. Ako se koriste biološki indikatori, moraju se poduzeti striktno mjere opreza da se izbjegne prenošenje mikrobiološke kontaminacije s njih.
60. Treba da postoji sustav razlikovanja proizvoda koji su sterilizirani i onih koji nisu. Svaka košarica, pladanj ili drugi nosač proizvoda ili komponenti mora biti jasno označen etiketom s nazivom materijala, brojem serije i naznakom da li je ili nije sterilizirani. Kad je primjenjivo, mogu se koristiti indikatori kao što su trake za autoklavu, da se označi da li je ili nije serija (ili podserija) prošla proces sterilizacije, ali oni ustvari nisu pouzdan pokazatelj da je cijela serija, odnosno šarža sterilna.
61. Zapisi o sterilizaciji trebaju biti na raspolaganju za svaki ciklus sterilizacije. Oni treba da su odobreni kao sastavni dio procedure za puštanje serije lijeka u promet.

Sterilizacija toplinom

62. Svaki ciklus sterilizacije toplinom treba biti zabilježen u odogvarajućem grafikonu „vrijeme/temperatura“ pomoću instrumenta s pisačem i sa dovoljno velikim mjernim opsegom, ili pomoću druge adekvatne opreme odgovarajuće točnosti i preciznosti. Pozicije temperaturnih sonde koje se koriste za kontrolu, odnosno zapisivanje treba se odrediti tijekom validacije, i kad je moguće, treba da se provjere u odnosu na drugu nezavisnu temperaturnu sondu smještenu u istoj poziciji.
63. Mogu također se koristiti i kemijski ili biološki indikatori, ali ne za fizičkog mjerenja.
64. Morate se odrediti vrijeme potrebno da cijeli teret, odnosno punjenje proizvoda dostigne propisanu temperaturu sterilizacije. To vrijeme mora odrediti posebno za svaki tip tereta proizvoda koji se sterilizira.
65. Nakon faze visoke temperature tijekom ciklusa sterilizacije toplinom, trebaju se poduzeti mjere za sprječavanje kontaminacije tijekom hlađenja. Svaka tekućina ili plin za hlađenje koji dolazi u kontakt s proizvodom treba se sterilizirati, osim ako se dokaže da svaki kontejner koji propušta neće biti odobren za daljnju uporabu.

Sterilizacija vlažnom toplotom

66. Da bi se pratio cijeli proces treba mjeriti temperaturu i tlak. Uređaji za praćenje procesa i uređaji za bilježenje temperature trebaju biti neovisni od kontrolnog uređaja. Kada se koriste automatski sustavi za kontrolu i praćenje u ovu svrhu, oni moraju biti validirane kako bi se osiguralo da su zadovoljeni zahtjevi za kritične procese. Pogreške u sustavu i ciklusu treba registrirati sam sustav tako da operater može ih uočiti. Očitavanje neovisnog indikatora temperature mora se rutinski provjeravati u odnosu na rekord tijekom perioda sterilizacije. Za sterilizatore koji imaju drenažu na dnu komore, može biti neophodno da se bilježi temperatura i u toj poziciji, tijekom trajanja sterilizacije. Na komori treba često da se provodi ispitivanje „test curenja“, kada kao dio ciklusa postoji vakuum faza.
67. Predmete koje treba sterilizirati, osim proizvoda u zatvorenim kontejnerima, treba umotati u materijal koji omogućava uklanjanje zraka i prodiranje pare, ali i sprječavanje ponovne kontaminacije poslije sterilizacije. Svi dijelovi tereta, odnosno punjenja sterilizatori moraju biti u kontaktu s agensom za sterilizaciju na zahtjevanoj temperaturi i tijekom zahtjevanog vremenskog razdoblja.
68. Treba voditi računa da se osigura da je para koja se koristi za sterilizaciju odgovarajućeg kvaliteta i da ne sadrži aditiv u mjeri koja bi mogla uzrokovati kontaminaciju proizvoda ili

opreme.

Suha toplina

69. Proces koji se koristi treba uključiti cirkulaciju zraka unutar komore i održavanje pozitivnog tlaka kako bi se spriječio ulazak nesterilnog zraka. Sav dovedeni zrak mora proći kroz HEPA-filter. Kada je proces namjenjen i za uklanjanje pirogena, kao dio validacije trebaju se koristiti testovi opterećenja endotoksinima.

Sterilizacija zračenjem

70. Sterilizacija zračenjem koristi se u sterilizaciji proizvoda i materijala osjetljivih na toplinu. Mnogi lijekovi i određena ambalaža osjetljivi su na zračenje tako da je ova metoda dozvoljena samo u slučajevima kada je eksperimentalno potvrđeno da nema štetnog djelovanja na proizvod. UV zračenje obično nije prihvatljiva metoda sterilizacije.

71. Tijekom sterilizacije potrebno je mjeriti dozu zračenja. U tu svrhu treba koristiti dozimetre-pokazivače koji rade neovisno od stope doze propisane za uporabu, a koji kvantitativno mjere dozu koju je proizvod primio. Dozimetre treba razmjestiti u dovoljnom broju unutar robe i dovoljno blizu da se u komori uvijek nalazi dozimetar. Kada se koriste plastični dozimetri, moraju se koristiti unutar vremenskog ograničenja određenog baždarenje. Absorbance dozimetra treba očitati unutar kratkoga vremenskog razdoblja nakon izlaganja zračenju.

72. Biološki indikatori mogu se koristiti samo kao dodatna kontrola.

73. Postupak validacije mora osiguravati da su uzete u razmatranje varijacije u gustoći pakiranja pri sterilizaciji

74. Postupci za rukovanje materijalom trebaju biti takvi da sprječavaju zamjene ozračenih i neozračenih materijala. Na svakom pakiranju treba biti indikator osjetljivosti na zračenje u boji kao dokaz podvrgavanja zračenju.

75. Ukupnu dozu zračenja treba dati tijekom prethodno određenog vremenskog razdoblja.

Sterilizacija etilen oksidom

76. Ova se metoda upotrebljava samo u slučajevima kada se ne može primijeniti niti jedna druga metoda. Tijekom validacije treba dokazati da nema štetnog djelovanja na proizvod i da su uvjeti i vrijeme određeno za oslobađanje od plina dovoljni za smanjenje rezidualnog plina i produkata reakcije do definiranih granica prihvatljivih za tu vrstu proizvoda ili materijala.

77. Nužan je kontakt plina i mikrobioloških postaja: potrebno je poduzeti mjere opreza radi izbjegavanja prisutnosti organizama koji se mogu nalaziti u materijalima kao što su kristali ili osušeni proteini. Priroda i količina ambalaže može znatno utjecati na postupak.

78. Prije izlaganja djelovanju plina potrebno je materijale dovesti u ravnotežu s obzirom na vlagu i temperaturu koja se zahtijevaju za postupak. Vrijeme potrebno za to treba odrediti prema potrebi kako bi se smanjilo na minimum vrijeme prije sterilizacije.

79. Svaki ciklus sterilizacije treba kontrolirati primjenom odgovarajućih bioloških indikatora na odgovarajućem broju mjesta raspoređenih unutar robe. Dobivena informacija čuva se u proizvodnoj dokumentaciji.

80. Kod svakog ciklusa sterilizacije treba evidentirati vrijeme potrebno za kompletiranje ciklusa, tlak, temperaturu i vlažnost unutar komore, koncentraciju i ukupnu količinu upotrijebljenog plina. Pritisak i temperaturu treba upisivati u grafikon tijekom cijelog ciklusa. Evidencija predstavlja dio proizvodne dokumentacije.

81. Nakon sterilizacije, robu treba uskladištiti na određeni način, u ventilirani uvjetima kako bi ostatak plina i produkata reakcije spao na određenu razinu. Postupak treba validirati.

Filtriranje proizvoda koji se ne mogu sterilizirati u finalnom pakiranju

82. Sama filtracija se ne smatra dovoljnom kada je sterilizacija u finalnom pakiranju moguća. Prednost se daje sterilizaciji parom. Ako proizvod ne može se sterilizirati u finalnom pakiranju, rastvori ili tekućine mogu se filtrirati u prethodno sterilizirani kontejner kroz sterilne filtere nominalne veličine pora od 0,22 mikrona (ili manje), ili barem kroz filter koji ima identične osobine zadržavanja mikroorganizama. Takvi filtri mogu ukloniti većinu bakterija i plijesni, ali ne i sve viruse i mikoplazme. Treba se razmotriti mogućnost da se proces filtracije u izvjesnom stupnju dopuni s termičkom sterilizacijom.

83. Zbog potencijalnih dodatnih rizika metode filtracije u usporedbi s ostalim metodama sterilizacije, može se preporučiti dodatna filtracija, neposredno prije punjenja, kroz još jedan sterilizirani filter koji zadržava mikroorganizme. Ovu završnu sterilnu filtraciju treba učiniti što bliže mjestu punjenja.

84. Filteri trebaju biti takvih karakteristika da otpuštanje vlakana bude minimalno.

85. Integritet sterilisanog filtra treba da se provjeri prije upotrebe, i potvrdi neposredno nakon uporabe pomoću odgovarajućih metoda, kao što su točke izbijanja mjehurića, brzina difuzije, ili test podnošenja pritiska. Vrijeme koje je potrebno da se filtrira poznata obujam **bulk** otopine i razlika pritisaka na filtru treba se odrediti tijekom validacije, a bilo kakva značajna odstupanja od toga tijekom redovite proizvodnje, treba se zabilježiti i istražiti. Rezultati ovih provjera trebaju biti sastavni dio evidencije o proizvodnji serije. Integritet filtera za plin i zrak treba se potvrditi nakon uporabe. Integritet ostalih filtera treba se potvrđivati u odgovarajućim intervalima.

86. Isti filter ne bi trebalo koristiti duže od jednog radnog dana, osim ako je takva uporaba validirane.

87. Filter ne bi trebao utjecati na kvaliteti proizvoda tako što iz njega apsorbirati sastojke ili time što oslobađa supstance u njega.

Finalizacija sterilnih proizvoda

88. Kontejneri se trebaju zatvarati sukladno odgovarajućim, validirane metodama. Kontejnere koji se zatvaraju zatapanjem (npr. staklene ili plastične ampule) treba podvrgnuti 100% ispitivanju integriteta. Integritet uzoraka svih vrsta kontejnera treba da se kontrolira u skladu sa odgovarajućom metodom ispitivanja.

89. Kontejnere koji se zatvaraju pod vakuumom treba ispitati na održavanje vakuuma nakon odgovarajućeg, prethodno određenog vremenskog razdoblja.

90. Napunjene kontejnere s parenteralnom proizvodima treba pregledavati na prisutnost stranih čestica i ostale nedostatke. Kada se provjera obavlja vizualno, treba je provoditi pod pogodnim i kontroliranim uvjetima osvjetljenja i pozadine. Operateri koji obavljaju provjeru treba biti podvrgnuti redovitim pregledima očiju, s naočalama ako ih nose i treba im omogućiti česte pauze tijekom rada. Kada se koriste druge metode provjere, procesi treba da se validira, a rad opreme provjerava u prethodno utvrđenim intervalima. Moraju se čuvati zapisi o rezultatima.

Kontrola kvalitete

91. Ispitivanje sterilnosti gotovog proizvoda mora se smatrati samo zadnjom u nizu kontrolnih mjera za osiguranje sterilnosti. Metoda ispitivanja sterilnosti mora se validirati za svaki pro-izvadak.

92. U slučajevima u kojima je postupkom registracije odobren „parametric release“ (sustav odobravanja proizvoda kojim se osigurava proizvod tražene kvalitete na temelju informacija prikupljenih tijekom proizvodnog procesa i na temelju usklađenosti sa zahtjevima Dobre proizvođačke prakse), posebna pažnja se treba posvetiti provjeri valjanosti i praćenju cijelog proizvodnog procesa.

93. Uzorci za ispitivanje steriliteta moraju biti reprezentativni za cijelu seriju, ali posebno moraju uključiti uzorke uzete iz onih dijelova serije za koje se drži da su najrizičniji s obzirom na kontaminaciju, na primjer:

- a) Kod proizvoda punjenih u aseptičkim uvjetima, među uzorcima trebaju biti kontejneri napunjeni na početku i na kraju serije, te nakon svakog značajnijeg prekida rada.
- b) Kod proizvoda steriliziranih toplinom u finalnom pakiranju, potrebno je voditi računa da se uzimaju uzorci iz potencijalno najhladnijeg dijela sterilizatori.

ANEKS 2

PROIZVODNJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA KOJI SE KORISTE U HUMANOJ MEDICINI

Područje primjene

Metode koje se koriste u proizvodnji bioloških lijekova spadaju u kritične, zato je značajno da postoje odgovarajući propisi i nadzor nadležnih institucija. Biološki lijekovi mogu se definiraju najvećim dijelom na proizvodnih postupaka koji se koriste u procesu proizvodnje. Ovaj aneks se odnosi na biološke lijekove kad su u proizvodnji korištene:

- a) mikrobiološke kulture, osim onih koje su proizvod rekombinantni DNK-tehnike;
- b) mikrobiološke i stanične kulture, uključujući one koje su proizvod rekombinantni DNK-tehnike ili hibridoma tehnike;
- c) ekstrakcijom iz bioloških tkiva;
- d) razmnožavanje živih agenasa na embrionima ili životinjama.

(Za lijekove iz kategorije a) ne moraju se primijeniti svi aspekti ovog aneksa).

1 Biološki lijekovi proizvedeni upotrebom metoda od a) do d) su: cjepiva, imunoserumi, antigeni, hormoni, citokini, enzimi i drugi proizvodi fermentacije (uključujući i monoklonska protutijela i proizvode dobivene iz rekombinantni DNK).

Napomena:

Ovaj aneks je sukladno odgovarajućim općim zahtjevima predloženim od strane WHO, a koji se odnose na proizvodne kapacitete i laboratorije za kontrolu kvalitete. Neophodno je obratiti pažnju i na druge smjernice kao što su npr. smjernica za monoklonska antitijela i smjernica za proizvode dobivene rekombinantni DNK-tehnikom-Propisi Europske unije o lijekovima, tom 3 („The rules governing medicinal product in the European Community“, Volume 3).

Načela

Proizvodnja bioloških lijekova obuhvaća određene specifičnosti uvjetovane prirodom ovih proizvoda i procesima proizvodnje. Način na koji se biološki lijekovi proizvode, način na koji se vrši kontrola kvalitete, kao i način njihove primjene, zahtijeva primjenu posebnih mjera predostrožnosti.

Za razliku od konvencionalnih lijekova koji se proizvode upotrebom kemijskih i fizičkih metoda i kod kojih je moguć visok nivo dosljednost, proizvodnja bioloških lijekova podrazumijeva uporabu bioloških procesa i materijala, kao što su kultivacija stanica ili ekstrakcija materijala iz živih organizama. Ovi biološki procesi mogu pokazati svojstvenu variables, tako da obim i priroda sporednih proizvoda variraju. Materijali koji se koriste u ovim procesima kultivacije predstavljaju dobru podlogu za razvoj mikrobioloških kontaminanata (zagađivača).

Kontrola kvalitete bioloških lijekova obično uključuje primjenu bioloških metoda ispitivanja koje karakterizira veća promjenljivost od fizičko-kemijskih ispitivanja. Procesna kontrola

zato ima veliki značaj u proizvodnji bioloških lijekova.

Osoblje

1. Osoblje koje radi u prostorima u kojima se proizvode biološki lijekovi (uključujući i zaposlenike zadužene za čišćenje, održavanje ili kontrolu kvalitete) mora proći dodatnu obuku specifičnu za dati proces proizvodnje i u skladu s njihovim zaduženjima i odgovornostima. Osoblju moraju se daju odgovarajuće upute i obuka iz higijene i mikrobiologije.
2. Odgovorna osoba za proizvodnju i odgovorna osoba za kontrolu kvalitete i puštanje serije lijeka u promet moraju biti osobe za završenim fakultetima farmacije, medicine, biologije, veterinarske medicine ili kemije s dodatnom obukom iz oblasti bakteriologija, Virusologija, biometrije, imunologije, parazitologija i farmacija, s odgovarajućim praktičnim iskustvom koje im omogućuje da obavljaju poslove iz svoje nadležnosti, kao i sa odgovarajućim znanjem o mjerama zaštite okoliša.
3. Imunološki stanje zaposlenih je bitno za sigurnost proizvoda. Svo osoblje angažirano u proizvodnji, održavanju, ispitivanju i brizi o životinjama mora biti cijepljeno odgovarajućim specifičnim cjepivo, kada je to neophodno, i moraju biti podvrgnuti redovitoj zdravstvenoj kontroli (uključujući i inspektore). Pored očiglednog problema koji se odnosi na izloženost osoblja infektivnim agensima, potencijalnim toksinima ili alergenima, neophodno je izbjeći rizik od kontaminacije proizvodne serije infektivnim agensima. Načelno, posjetitelji ne trebaju imati pristup proizvodnim prostorima.
4. Zaposlene promjenjenog imunološkog statusa koji bi mogao štetno utjecati na kvalitetu proizvoda treba isključiti iz rada u proizvodnim prostorima. Proizvodnju BCG cjepiva i tuberkulinskih proizvoda treba ograničiti na osoblje koje se pažljivo kontrolira redovitom provjerom imunološkog statusa ili rendgenski snimanjem pluća.
5. Tijekom radnog dana zaposleno osoblje ne treba da prelazi iz prostora u kojem je izloženo živim organizmima ili životinjama u prostore u kojima se rukuje s drugim proizvodima ili različitim organizmima. Ako se takav prijelaz ne može izbjeći, svi zaposlenici se moraju pridržavati jasno definiranih mjera dekontaminacije, uključujući i promjenu odjeće i obuće, a kad je to neophodno i tuširanje.

Prostori i oprema

6. Stupanj kontrole sredine u pogledu čestična i mikrobiološke kontaminacije prostorija za proizvodnju treba biti prilagođen proizvodu i odgovarajućoj fazi proizvodnog procesa, pri čemu se mora voditi računa o nivou kontaminacije polaznih materijala i rizika u odnosu na gotov proizvod.
7. Rizik od kroskontaminacije između bioloških lijekova, posebno tijekom onih faza proizvodnog procesa u kojima se koriste živi organizmi, može zahtijevati dodatne mjere predostrožnosti koje se odnose na proizvodne prostore i opremu, kao što su korištenje namjenskog prostora i opreme, kampanjski proizvodnja i uporaba zatvorenih sustava. Priroda proizvoda i opreme za njihovu proizvodnju određuju razinu razdvojenost, potreban da se izbjegne kroskontaminacija.
8. U principu posebno namijenjeni proizvodni prostori treba da se koriste za proizvodnju BCG cjepiva i za rukovanje živim organizmima koji se koriste u proizvodnji tuberkulinskih proizvoda.
9. Posebno namijenjeni prostori treba da se koriste za rukovanje s *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* i *Clostridium tetani* do završetka inaktivacije.
10. Kampanjski proizvodnja prihvatljiva je za druge organizme koji stvaraju spore, s tim da prostori budu posebno namijenjeni samo toj grupi proizvoda i da se u jednom vremenskom intervalu ne proizvodi više od jednog proizvoda.
11. Istodobno proizvodnja u istom prostoru, uz upotrebu zatvorenih sustava biofermentora

prihvatljiva je za proizvode kao što su monoklonska protutijela i proizvodi dobiveni rekombinantnom DNK tehnikom.

12. Proizvodni postupci nakon izvršene berbe mogu se provode istovremeno, u istom proizvodnom prostoru, s tim da su poduzete mjere predostrožnosti da se spriječi kroskontaminacija. Za inaktivisane cjepiva i toksoide takav paralelni proizvodni proces može se izvoditi isključivo nakon inaktivacija kulture ili poslije detoksikacija.

13. Prostori pod pozitivnim vazдушnim pritiskom treba da se koriste za proizvodnju sterilnih proizvoda, ali specifični prostori u kojima postoji izloženost patogenima trebaju imati negativan tlak u cilju izolacije. Kad se prostori pod negativnim pritiskom ili komore koriste za aseptični postupak proizvodnje patogena, oni moraju biti u okruženju sterilne zone pod pozitivnim tlakom.

14. Uređaji za filtraciju zraka moraju biti specifični za odgovarajuće proizvodne prostore. Ne smije doći do kruženje zraka iz prostora u kojima se rukuje živim patogenim organizmima.

15. Raspored i dizajn proizvodnih prostora i opreme treba omogućiti učinkovito čišćenje i dekontaminaciju (npr. fumigacija). Postupci čišćenja i dekontaminacije trebaju biti validirane.

16. Oprema koja se koristi tijekom rukovanja živim organizmima treba biti projektirana tako da održava kulture u čistom stanju, odnosno nekontaminirane iz vanjskih izvora.

17. Sustav cjevovoda, ventili i odušni filtri moraju biti pravilno projektirani tako olakšati čišćenje i sterilizaciju. Treba koristiti sustave u kojima je moguće „čišćenje na mjestu“ i „sterilizacija na mjestu“. Ventili na sudovima za fermentaciju trebaju biti takvi da mogu potpuno da se steriliše vodenom parom. Filteri za zrak trebaju biti hidrofobne i validirane za propisani rok trajanja.

18. Primarna izolacija mora biti projektirana i kontrolirana tako da se dokaže da ne postoji opasnost od propuštanja.

19. Otpadni materijali koji mogu sadržavati patogene mikroorganizme, moraju biti učinkovito dekontaminirani.

20. Usljed promjenljivosti bioloških proizvoda ili procesa, neki aditivi, odnosno druge supstance moraju se natječu tijekom proizvodnog procesa, (puferi i sl.). U tim slučajevima, male zalihe ovih supstanci mogu se privremeno odložiti u proizvodnom prostoru.

Prostori za životinje i briga o životinjama

21. Za proizvodnju mnogih bioloških proizvoda upotrebljavaju se životinje. Na primjer, za Polio cjepiva-majmunima, za zmijski protuotrov-konji i koze, za cjepiva protiv bjesnila-kunići, miševi i hrčci, za serumski gonadotropin-konji. Životinje se koriste i pri ispitivanju kvalitete većine seruma i vakcina. Na primjer, cjepivo protiv pertusisa-miševi, ispitivanje prisustva pirogena-kunić, kontrola BCG cjepiva-zamorci.

22. Osnovni preduvjeti za odjel za čuvanje životinja, njegu i karantin, dati su u Direktivi 86/609/EES. Prostori za čuvanje životinja, koje se koriste za proizvodnju i ispitivanja kvalitete bioloških lijekova, moraju biti odvojeni od prostora u kojima se vrši proizvodnja i provode ispitivanja kvalitete. Zdravstveno stanje životinja od kojih se dobivaju neki polazni materijali, kao i onih životinja koje se koriste pri ispitivanju kvalitete i za ispitivanje sigurnosti, moraju se stalno pratiti i bilježiti. Osoblju zaposlenom u ovim prostorima mora biti osigurana posebna odjeća i prostorije za presvlačenje. Kad se za proizvodnju ili ispitivanje kvalitete koriste majmuni zahtijeva se posebna pozornost, kao što je dano važećim zahtjevima WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) za biološke supstance broj 7.

Dokumentacija

23. Specifikacije za polazne materijale biološkog podrijetla mogu zahtijevaju dodatnu dokumentaciju o izvoru, podrijetlu, postupcima proizvodnje, metodama ispitivanja kvalitete koje se primjenjuju, a posebno o metodama mikrobiološkog ispitivanja.

24. Rutinski se zahtijevaju specifikacije za biološke međuproizvode i poluproizvode.

Proizvodnja

Polazni materijali

25. Izvor, podrijetlo i pogodnost polaznih materijala moraju biti jasno definirani. Kad neophodna ispitivanja kvalitete traju duže vrijeme, može se dopustiti uporaba polaznih materijala prije nego što se dobiju rezultati ispitivanja. U takvim slučajevima, puštanje u promet gotovog proizvoda ovisi od zadovoljavajućih rezultata tih ispitivanja.

26. Kad se zahtijeva sterilizacija polaznih materijala, ona treba da se izvrši toplinom, kad god je to moguće. Kada je potrebno, i druge odgovarajuće metode sterilizacije mogu se koristiti za inaktivaciju bioloških materijala (npr. metoda zračenjem).

Sustav izvora sjemena i sustav banke stanica

27. Da bi se spriječila neželjena odstupanja osobina koja mogu proizađu iz ponovljenih subkultura ili višestrukih generacija, proizvodnja bioloških lijekova dobivenih iz mikrobioloških kultura, staničnih kultura ili razmnožavanjem u embriona i životinjama, mora se temeljiti na sustavu glavnih, odnosno matičnih i radnih izvora sjemena, odnosno sustavu banke stanica.

28. Broj generacija (dupliranje, pasaža) između primarnog izvora sjemena ili banke stanica i gotovog proizvoda treba biti u suglasnosti s dokumentacijom dostavljenom za dobivanje dozvole za stavljanje u promet. Razvoj proizvodnog procesa (povećanje) ne smije izazvati promjenu tog osnovnog odnosa.

29. Izvor sjemena i banke stanica moraju biti adekvatno okarakterizirana i ispitani na prisutnost kontaminanata. Njihova pogodnost za upotrebu treba biti dokazana na dosljednosti osobina i kvalitete uzastopnih serija lijeka. Izvor sjemena i banke stanica moraju biti pripremljeni, čuvani i korišteni na takav način da se u najvećoj mogućoj mjeri smanji rizik od kontaminacije ili zamjene.

30. Pripremanje izvora sjemena i banke stanica mora da se sprovodi odgovarajuće kontroliranoj sredini, kako bi se zaštitio izvor sjemena i banke stanica i ako je to moguće, radi zaštite osoblja koje rukuje s njima. U postupku pripremanja izvora sjemena i banke stanica, ne smije se istodobno rukovati nekim drugim živim ili infektivnim materijalom (npr. virusima, staničnim linijama ili ćelijskim vrstama) u istom prostoru, niti od strane istog osoblja.

31. Podaci o stabilnosti i obnavljanju izvora sjemena i bankama stanica moraju biti dokumentirani. Kontejneri za spremanje izvora sjemena moraju biti hermetički zatvoreni, jasno označeni i održavani na odgovarajućoj temperaturi. Evidencija mora biti detaljno vođena. Temperatura skladištenja u hladnim komorama treba se neprekidno evidentirati i mora se stalno provjeravati tekući dušik. Svako odstupanje od dozvoljenih granica i svaka korektivna aktivnost mora biti zabilježena.

32. Samo ovlaštenom osoblju je dozvoljeno rukuje materijalom i rukovanje mora biti pod nadzorom odgovorne osobe. Pristup pohranjenim materijalu mora biti kontroliran. Različiti izvori sjemena ili banke stanica treba da se čuvaju na takav način da se izbjegne zabuna ili kroskontaminacija. Poželjno je da se razdvoje izvori sjemena i banke stanica i da se njihovi dijelovi skladište na različitim mjestima, kako bi se smanjio rizik od potpunog gubitka.

33. Svi sudovi s glavnim ili radnim bankama stanica i izvorima sjemena moraju se skladištiti na identičan način. Kad se jednom iznijeti iz skladišta, sudovi se više u njega ne smiju vraćati.

Proizvodni postupci

34. Moraju se dokažu karakteristike podloga, kao što su npr. hranjiva svojstva.

35. Dodavanje materijala ili kultura u fermente i druge sudove, kao i uzimanje uzoraka, mora

se provodi pod pažljivo kontroliranim uvjetima, kako bi se spriječila pojava kontaminacije. Treba da se vodi računa da su sudovi pravilno povezani kada se izvodi dodavanje materijala ili uzorkovanje.

36. Centrifugiranje i miješanje proizvoda može dovesti do stvaranja aerosola, pa je često potrebno da se, radi sprječavanja prijenosa živih mikroorganizama, ove proizvodne operacije izoliraju.

37. Ako je moguće, podloge treba da se sterilize „na licu mjesta“, tzv. *in situ*. Morate se koristiti, kad god je to moguće, u proizvodnu liniju ugrađeni tzv. „*in line*“ sterilizacioni filteri za rutinsko dodavanje plinova, podloga, kiselina ili baza, antipjenućih sredstava i sl. u fermente.

38. Pažljivo treba da se razmotri validacija bilo kakvog neophodnog uklanjanja ili inaktivacija virusa.

39. U slučajevima kad se procesi inaktivacija ili uklanjanja virusa izvode tijekom proizvodnje, potrebno je poduzeti posebne mjere predostrožnosti kojima se sprečava rizik ponovne kontaminacije tretiranih proizvoda proizvodima koji nisu prethodno tretirani.

40. Veoma raznovrsna oprema koristi se za kromatografiju i takva oprema treba, po pravilu, biti namijenjena za pročišćavanje samo jednog proizvoda, kao i biti sterilizirani ili dezinficirana između serija. Morate se izbjegavati korištenje iste opreme u različitim fazama proizvodnje. Moraju se definirati kriteriji prihvatljivosti, rok uporabe, postupci dezinfekcije ili sterilizacije stupaca.

Kontrola kvalitete

41. Procesna kontrola ima posebno važnu ulogu za osiguranje dosljednosti procesa proizvodnje, odnosno kvalitete bioloških lijekova. Ispitivanja koja su bitna za kvalitetu (npr. uklanjanje virusa), a koje je nemoguće provesti na gotovom proizvodu, moraju se provesti u odgovarajućoj fazi proizvodnje.

42. U nekim slučajevima potrebno je da se sačuvaju uzorci međuproizvodi u dovoljnim količinama i pod odgovarajućim uvjetima skladištenja, kako bi se omogućilo ponavljanje ispitivanja kvalitete, radi eventualne ponovne potvrde kvalitete serije.

43. Kontinuirano praćenje određenih proizvodnih postupaka je neophodno, kao na primjer u slučaju fermentacije. Ovi podaci čine dio dokumentacije o seriji.

44. Kad se koristi kontinuirana kultura, posebnu pozornost treba obratiti na one zahtjeve ispitivanja kvalitete koji proističu iz specifičnog proizvodnog postupka.

ANEKS 3

PROIZVODNJA RADIOAKTIVNIH LIJEKOVA

Načela

Proizvodnja i rukovanje s radiofarmaceuticima je potencijalno opasno. Stupanj opasnosti ovisi o vrsti zračenja i poluvremenu života radioaktivnih izotopa. Posebnu pažnju treba posvetiti sprječavanju kroskontaminacije, zadržavanju zagađivača i odlaganja otpada. Posebnu pažnju treba posvetiti malim šaržama koje su česta pojava za mnoge radiofarmaceutske proizvode. Zbog kratkog poluvremena života neki se radiofarmaceutici odobravaju prije završetka svih ispitivanja od strane Kontrole kvalitete. U takvim je slučajevima od posebnog značaja stalna provjera djelotvornosti sustava osiguranja kvalitete.

Proizvodnja mora biti usklađena s EURATOM uputama u kojima su navedeni osnovni standardi zaštite zdravlja javnosti i radnika od opasnosti jonizirajućeg zračenja, a moraju se poštivati i ostali odgovarajući nacionalni propisi.

Osoblje

1. Svi zaposlenici na prostoru gdje se proizvode radioaktivni proizvodi moraju proći dodatnu specifičnu edukaciju za tu vrstu proizvoda. Zaposlenici moraju biti detaljno obaviješteni i educirani za zaštitu od zračenja.

Prostori i oprema

2. Radioaktivne proizvode treba skladištiti, proizvoditi, opremiti i kontrolirati koristeći se namjenskim i odvojenim uređajima. Oprema koja se koristi mora biti rezervirana samo za tu vrstu proizvoda.

3. Radi zadržavanja radioaktivnih čestica u prostorima gdje su proizvodi, može biti potrebno održavati zračni tlak na nižoj razini u usporedbi s okolnim područjem. Potrebno je, međutim, zaštititi proizvod od kontaminacije iz okoliša.

4. U slučaju sterilnih proizvoda, radni prostor u kojem su proizvodi ili kontejneri moraju odgovarati zahtjevima u vezi s čistim prostorima opisanim Aneksu 1 - Proizvodnja sterilnih lijekova. Ovaj zahtjev može se ispuniti primjenom radnih mjesta s osiguranim protokom HEPA zračnog filtra i postavljanjem zračnih propusnika. Proizvodni prostori moraju se nalaziti u okruženju koje odgovara najmanje klasi D.

5. Nije dozvoljena ponovna cirkulacija zraka usisanog iz prostorija gdje se radi s radioaktivnim proizvodima, zračni filtri trebaju biti takvi da sprječavaju moguću kontaminaciju okoliša radioaktivnim plinovima i česticama. Potrebno je osigurati sustav koji u slučaju prestanka rada ventilatora za izbacivanje zraka, onemogućava ulazak čistog zraka kroz izlazne cijevi.

Proizvodnja

6. Potrebno je izbjegavati proizvodnju raznih radioaktivnih proizvoda u istom prostoru i u isto vrijeme radi smanjenja rizika od kroskontaminacije i zamjene.

7. Validacija postupka, međufazni kontrola i parametri praćenja procesa i okoline važni su u slučajevima kada treba donijeti odluku o odobravanju ili odbijanju šarže ili proizvoda prije završetka svih ispitivanja.

Kontrola kvalitete

8. Zahtjev za isporukom proizvoda prije završetka svih ispitivanja ne oslobađa od obveze odgovornu osobu donijeti odluku, evidentiranu zapisom, o usklađenosti šarže sa zahtjevima. U ovom slučaju mora biti pisana uputa s detaljima u vezi s proizvodnim i kontrolnim podacima koje treba razmotriti prije otpreme šarže. Postupak treba sadržavati i mjere koje poduzima odgovorna osoba u slučaju dobivanja nezadovoljavajućih rezultata nakon otpreme šarže.

9. Referentni uzorci svake šarže moraju se čuvati, osim ako nije drugačije navedeno u dozvoli za marketing.

Distribucija i opoziv

10. Potrebno je voditi detaljnu evidenciju isporuka i moraju biti postupci s opisom mjera koje treba poduzeti za zaustavljanje uporabe neispravnih radiofarmaceutskih proizvoda. Metode opoziva trebaju biti djelotvorne u kratkom roku.

ANEKS 4

PROIZVODNJA LIJEKOVA BILJNOG PODRIJETLA

Načela

Zbog složenog i promjenjivog sastava i male količine aktivnih sastojaka, kontrola sirovina, skladištenje i prerada su od posebnog značaja u proizvodnji lijekova biljnog podrijetla.

Prostori

Skladišni prostor

1. Sirovo (tj. neprerađen) bilje treba skladištiti u odvojenom prostoru. Skladišni prostor treba imati dobar sustav prozračivanja i biti opremljen na način koji onemogućava ulaz insektima i ostalim životinjama, posebno glodavcima. Potrebno je poduzeti djelotvorne mjere za sprječavanje širenja bilo koje vrste tih životinja ili mikroorganizama unesenih s biljem, kao i mjere za sprječavanje kroskontaminacije. Kontejneri s biljem moraju biti razmješteni na način koji omogućava slobodnu cirkulaciju zraka.
2. Posebnu pažnju treba obratiti na čistoću i dobro održavanje skladišnog prostora, posebno u slučajevima kada dolazi do stvaranja prašine.
3. Skladištenje bilja, ekstrakata, tinktura i ostalih pripravaka može zahtijevati specijalne uvjete s obzirom na vlagu, temperaturu ili zaštitu od svjetla; takve uvjete treba osigurati i kontrolirati.

Proizvodni prostor

4. Tijekom uzorkovanja, vaganja, miješanja i prerade sirovog bilja kada se stvara prašina, treba poduzeti specifično osiguranje od prašenja radi lakšeg čišćenja i sprječavanja kroz kontaminacije, npr. ekstrakcija prašine, namjenske prostorije, itd.

Dokumentacija

Specifikacije sirovina

5. Osim podataka iz općih uvjeta specifikacija za neprerađeno bilje mora uključivati sljedeće i to do najviše moguće granice:

- botaničko ime (i prema potrebi ime utemeljitelja klasifikacije);
- podatke o podrijetlu (zemlja ili područje porijekla i prema potrebi uzgoj, vrijeme žetve, postupak sakupljanja, moguće pesticide, itd.);
- podatak da li se koristi cijela biljka ili samo dio;
- kod kupnje sušenog bilja potrebno je specificirati sustav sušenja;
- opis biljke uz makro i mikroskopsku kontrolu;
- testove identifikacije, kada odgovara testove identifikacije poznatih aktivnih sastojaka ili oznaka. Na raspolaganju mora biti autentičan uzorak radi identifikacije;
- kada je potrebno, sadržaj sastojaka poznatoga terapijskog djelovanja ili markera;
- odgovarajuće metode za određivanje moguće kontaminacije pesticidima uz dopušteno odstupanje od graničnih vrijednosti;
- ispitivanja radi određivanja kontaminacije gljivicama odnosno mikroba, uključujući aflatoksini i zagađenosti štetnicima uz prihvaćene granične vrijednosti;
- ispitivanja na otrovne metale i moguće kontaminanti i uzročnike kvarenja;
- ispitivanje na strane primjese.

Potrebno je dokumentirati sve poduzete aktivnosti u svrhu smanjenja zagađenosti gljivicama

odnosno mikroba. Potrebno je osigurati specifikacije uz navođenje detalja postupaka, ispitivanja i graničnih vrijednosti.

Upute za preradu

6. U uputama moraju biti opisane različite operacije prerade bilja kao što su sušenje, mrvljenje i prosijavanje uz naznaku vremena i temperature sušenja, te metoda za kontrolu veličine dijelova biljaka ili čestica. Potrebno je opisati metodu prosijavanja ili druge metode koje se koriste za uklanjanje stranih primjesa.

Kod proizvodnje lijekova iz povrća, upute moraju sadržavati podrobnosti o bazi ili otapalima, vremenu i temperaturi ekstrakcije, pojedinosti o svakoj fazi koncentriranja i primijenjenim metodama.

Uzorkovanja

7. Kada se radi o sirovini koja je skupina individualnih biljaka koje sadrže element heterogenosti, uzimanje uzoraka treba provesti pažljivo i to od strane osoba s posebnim stupnjem stručnosti. Svaka šarža mora imati vlastitu dokumentaciju.

Kontrola kvalitete

8. Osobe koje rade u kontroli kvalitete moraju imati stručna znanja o lijekovima na bazi bilja kako bi mogle pravilno provesti sva ispitivanja identifikacije i uočiti zamjenu, prisutnost rasta gljivica, zagađenost štetnicima, neujednačenost sirovog bilja unutar pošiljke, itd.

9. Identitet i kvaliteti ljekovitih pripravaka na bazi povrća i gotovih proizvoda treba ispitati sukladno uputama u „Kvaliteta lijekova biljnog podrijetla“.

ANEKS 5

UZORKOVANJE SIROVINA I MATERIJALA ZA PAKIRANJE

Načela

Uzorkovanje jest postupak u kojem se uzima samo mali dio pojedine šarže. Valjani zaključci ne mogu se zasnivati na ispitivanjima koja su provedena na nereprezentativnim uzorcima.

Stoga je ispravno uzorkovanje bitan dio Osiguranja kvalitete.

1. Osobe koje uzimaju uzorke moraju imati početnu i stalnu redovitu edukaciju u disciplinama koje se odnose na pravilno uzimanje uzoraka. Edukacija mora obuhvaćati sljedeće:

- planove uzorkovanja;
- pisane postupke uzorkovanja;
- tehnike i opremu za uzorkovanje;
- rizike od proračunske kontaminacije;
- mjere opreza koje se poduzimaju u pogledu nestabilnih, odnosno sterilnih supstancija;
- važnost razmatranja vizualnog izgleda materijala, kontejnera i etiketa;
- važnost evidentiranja bilo kojih neočekivanih ili neuobičajenih događaja.

Osoblje

1. Osoblje koje vrši uzorkovanje treba proći redovitu početnu i kontinuiranu obuku iz oblasti relevantnih za pravilno uzorkovanje. Obuka uključuje:

- planove uzorkovanja;

- pisane procedure uzorkovanja;
- metode i opremu za uzorkovanje;
- opasnosti od proračunske kontaminacije;
- mjere predostrožnosti koje treba poduzeti u odnosu na nestabilne, odnosno sterilne supstance;
- značaj vizualnog pregleda materijala, kontejnera i etiketa;
- značaj bilježenja svih neočekivanih ili neuobičajenih događaja.

Polazni materijali

2. Identitet kompletne serije sirovina može se utvrditi samo ako se uzmu pojedinačni uzorci iz svih kontejnera i ako se na svakom uzorku provede ispitivanje identiteta. Dozvoljeno je uzorkovati samo dio kontejnera kada je validirane postupak koji osigurava da niti jedan kontejner sa sirovinom nije nepravilno označen.

3. Ova validacija mora obuhvatiti najmanje sljedeće:

- prirodu i status proizvođača i dobavljača, te njihovo razumijevanje GMP zahtjeva za farmaceutsku industriju;
- sustav Osiguranja kvalitete proizvođača sirovina;
- vjete proizvođača u kojima je sirovina proizvedena i kontrolirana;
- prirodu sirovine i medicinskih proizvoda u kojima će biti upotrijebljena.

Primjenjujući takav sustav, moguće je validirane postupak koji dozvoljava izuzimanje ispitivanja identiteta svakoga ulaznog kontejnera sa sirovinom prihvatiti za:

- sirovine koje dolaze od pojedinog proizvođača ili pogona;
- sirovine koje dolaze izravno od proizvođača ili u zapečaćenom kontejneru proizvođača gdje postoji historijat o pouzdanosti i gdje redovitu kontrolu sustava Osiguranja kvalitete proizvođača obavlja kupac (proizvođač medicinskih proizvoda) ili netko nadležno tijelo.

Ne postoji mogućnost odgovarajuće validacije postupka za:

- sirovine koje je dobavio posrednik te gdje je izvor proizvodnje nepoznat ili nije test inspekcijom;
- sirovine za primjenu u parenteralnom proizvodima.

4. Kvalitete jedne serije sirovina može se ocijeniti uzimanjem i ispitivanjem reprezentativnog uzorka. U tu svrhu se mogu koristiti uzorci koji su uzeti za ispitivanje identiteta. Broj uzoraka uzetih za pripremu reprezentativnog uzorka treba odrediti statistički i specificirati u planu uzorkovanja. Također je potrebno odrediti broj pojedinačnih uzoraka koji se mogu zajedno pomiješati da bi se dobio združeni uzorak, uzimajući u obzir prirodu materijala, poznavanje dobavljača i homogenost kompleksnog uzorka.

Pakovni materijali

5. Plan uzorkovanja za pakovni materijal mora uzeti u obzir najmanje sljedeće: zaprimljenu količinu, traženi kvalitetu, prirodu materijala (npr. primarni pakovni materijal i/ili tiskani (sekundarni materijal za pakiranje), metode proizvodnje i ono što je poznato o sustavu Osiguranja kvalitete proizvođača pakovnog materijala na temelju provedenih inspekcija. Broj uzoraka treba odrediti statistički i specificirati u planu uzorkovanja.

ANEKS 6

PROIZVODNJA TEKUĆINA, KREMA I MASTI

Načela

Tekućine, kreme i masti mogu biti posebno osjetljive na mikrobe i drugo zagađenje tijekom proizvodnje. Zbog toga se moraju poduzeti posebne mjere radi sprječavanja kontaminacije.

Prostori i oprema

1. Preporuča se uporaba zatvorenih sustava za postupke proizvodnje i prijenosa da bi se proizvod zaštitio od kontaminacije. Proizvodni prostori u kojima su izloženi proizvodi ili otvoreni čisti kontejneri moraju se učinkovito snabdjevati filtrirani zrakom.
2. Spremnici, kontejneri, cjevovodi i pumpe moraju biti izvedeni i instalirani na način koji omogućava brzo čišćenje i ako je potrebno sanitaciju. Posebno je važno da kod razmještaja opreme bude što manje mrtvih kutova ili mjesta gdje se mogu sakupljati ostaci i tako doprinijeti daljnjem razvoju mikroorganizama.
3. Upotrebu staklenih aparata treba izbjegavati gdje je moguće. Nehrdajući čelik visoke kvalitete je često materijal izbora za dijelove koji dolaze u dodir s proizvodima.

Proizvodnja

4. Kemijski i mikrobiološki kvalitetu vode koja se koristi u proizvodnji mora biti naveden i praćen. Potrebno je obratiti pažnju na održavanje sustava za vodu kako bi se izbjegla opasnost od razmnožavanja mikroorganizama. Nakon svake kemijske sanitacije sustava za vodu, potrebno je primijeniti validirane postupak ispiranja mlazom da bi se osiguralo djelotvorno uklanjanje sredstava za sanitaciju.
5. Kvaliteta materijala zaprimljenih u cisternama mora se provjeriti prije njihovog prebacivanja u skladišne cisterne.
6. Kod prijenosa materijala cjevovodima treba paziti da se isti prenose na pravo odredište.
7. Materijalima za koje se pretpostavlja da mogu ispuštati vlakna ili druge zagađivače nije dozvoljen ulaz u prostor gdje su izloženi proizvodi ili čisti kontejneri.
8. Posebnu pažnju treba posvetiti održavanju homogenosti mješavina, suspenzija itd. tijekom procesa punjenja. Procese miješanja i punjenja treba validirati. Posebno se mora paziti na početku procesa punjenja, nakon zastoja i na kraju procesa kako bi se osiguralo održavanje homogenosti.
9. Za slučajeve kada gotovi proizvod ne ide odmah na pakiranje, potrebno je specificirati i pridržavati se maksimalnog razdoblja skladištenja i uvjeta skladištenja.

ANEKS 7

PROIZVODNJA AEROSOL PRIPRAVAKA U DOZATORIMA ZA INHALIRANJE

Načela

Proizvodnja aerosol proizvoda pod pritiskom za inhaliranje s odmjerenim ventilima zahtijeva posebnu pozornost zbog osobite prirode ovog oblika proizvoda. Proizvodnja se mora obavljati u uvjetima koji smanjuju na minimum opasnost od mikrobiološke kontaminacije kao i kontaminacije česticama. Također je od posebnog značaja osiguranje kvalitete komponenti ventila, au slučaju suspenzija homogenost materijala.

Opći dio

1. Trenutno postoje dvije uobičajene metode za proizvodnju i punjenje:
 - a) sustav punjenja u dva koraka (punjenje pod tlakom). Aktivna tvar se dodaje u punilac s visokom točkom vrenja, doza se puni u bocu, postavlja se ventil, a punilac s nižom točkom ključanja se ubrizgava kroz cijev ventila kako bi se napravio finalni gotov proizvod. Suspenzija aktivne supstance u Punila se održava na hladnom kako bi se smanjio gubitak isparavanjem.

b) postupak punjenja u jednom koraku (hladno punjenje). Aktivna tvar se dodaje u mješavinu punilaca i drži se ili pod visokim tlakom ili na niskoj temperaturi, ili pod oba uvjeta. Suspenzija se onda puni direktno u bocu u jednom potezu.

Prostor i oprema

2. Ako je moguće, proizvodnju i punjenje treba obavljati u zatvorenom sustavu.
3. Prostor u kojem se nalaze proizvodi ili čiste komponente treba se snabdijevati zrakom preko filtera, koji treba da odgovara zahtjevima sredine najmanje klase D i u njega treba da se ulazi kroz zračne propusnike.

Proizvodnja i kontrola kvalitete

4. Ventili za aerosole s dozimetrom su složeniji tehnički dijelovi od većine dijelova koji se koriste u farmaceutskoj proizvodnji. O tome treba da se vodi računa kod specifikacija, uzorkovanja i ispitivanja. Provjera sustava osiguranja kvalitete proizvođača ventila je od posebne važnosti.
5. Sve tekućine (npr. tekuća ili plinska punila) treba da se filtriraju kako bi se otklonile čestice veće od 0,2 mikrona. Ako je moguće, poželjno je i dodatno filtriranje neposredno prije punjenja.
6. Čišćenje boca i ventila treba da se provodi po validiranoj proceduri, koja je u skladu s namjenom proizvoda, kako bi se osiguralo odsustvo nepoželjnih mikrobioloških zagađivača ili pomoćnih sredstava za izradu boca i ventila (npr. sredstva za podmazivanje). Nakon čišćenja, ventile treba čuvati u čistim, zatvorenim kontejnerima i treba poduzeti posebne mjere opreza kako ne bi došlo do kontaminacije tijekom daljnjeg rukovanja, npr. uzorkovanja. Boce treba stavljati na liniju za punjenje u čistom stanju ili ih treba čistiti na liniji neposredno prije punjenja.
7. Trebaju se poduzeti mjere opreza u trenutku punjenja da bi se osigurala homogenost suspenzije tijekom cijelog procesa punjenja.
8. Kada se koristi proces punjenja u dva koraka, neophodno je da se osigura da težina bude točna u oba koraka, kako bi se dobio ispravan sastav. U tu svrhu često je poželjna 100% provjera težine u svakoj fazi.
9. Kontrola nakon punjenja treba osigurati da nema nepoželjnog curenja. Ispitivanje „testa na curenje“ treba provesti tako da se izbjegne kontaminacija mikroorganizmima i rezidualne vlage.

ANEKS 8

RAČUNARSKI SISTEMI

Načela

Uvođenje računalnih sustava u proizvodnju, uključujući skladištenje, distribuciju i kontrolu kvalitete ne umanjuje potrebu za primjenom načela navedenih u smjernicama Dobre proizvođačka prakse.

Ukoliko računalni sustav zamjenjuju manuelne operacije, ni u kom slučaju ne smije doći do opadanja kvalitete proizvoda ili sustava osiguranja kvalitete. Posebna pozornost treba obratiti na rizik gubitka aspekata prethodnog sustava, koji može nastati usljed smanjenja učešća operatera u sustavu.

Osoblje

1. Vrlo je važno da postoji suradnja rukovodećeg, tzv. ključnog osoblja i osoblja uključenog u procese s kompjuterizovanim sustavom. Osobe na odgovornim mjestima trebaju proći

odgovarajuću obuku za upravljanje i uporabu kompjuterizovanih sustava u okviru njihovog djelokruga odgovornosti. To znači da se mora osigurati adekvatan stupanj stručnosti pri konzultacijama glede projektiranja, validacije, instalacije i rada kompjuterizovanog sustava.

Validacija

2. Opseg potrebne validacije zavisit će od niza faktora uključujući područje primjene sustava, od toga da li će validacija biti prospektivna ili retrospektivna, i da li ili ne ugrađeni novi elementi. Validacija treba promatrati kao dio kompletnog životnog ciklusa računalnog sustava. Ovaj ciklus uključuje fazu planiranja, specificiranja, programiranja, testiranja, stavljanja u funkciju, dokumentiranja, rada, nadzora i modificiranja.

Sustav

3. Oprema se mora smjesti u odgovarajuće uvjete tako da vanjski čimbenici ne bi utjecali na rad sustava.

4. Mora se napisati detaljan opis sustava (uključujući, po potrebi i dijagrame), koji treba redovito ažurirati. Ovaj opis treba opisati principe, svrhu, mjere osiguranja i područja primjene sustava, osnovne upute o načinu uporabe računala, kao i način kako taj sustav utječe na druge sustave i postupke.

5. Softver je kritična komponenta kompjuterizovanog sustava. Korisnik softvera mora poduzeti potrebne korake u pripremi softvera u skladu sa sustavom osiguranja kvalitete.

6. Sustav mora raspoložiti, na odgovarajućim pozicijama, ugrađen suste provjere točnog unosa i obrade podataka.

7. Prije nego što se sustav koji koristi računalo uvede u uporabu, mora se u potpunosti testirati, da bi bilo potvrđeno da je u stanju postići željene rezultate. Ukoliko se vrši zamjena manuelnog sistema kompjuterizovanim sustavom, kao dio testiranja i validacije treba da se oba sustava određeno vrijeme koriste paralelno.

8. Unos i izmjenu podataka mogu obavljati isključivo za to ovlaštene osobe. Odgovarajuće metode za sprječavanje neovlaštenog unosa podataka obuhvaćaju upotrebu hardver ključeva, pristupnih kartica, identifikacijskih šifri i ograničavanja pristupa kompjuterskim terminalima. Mora se definirati procedura za izdavanje, poništavanje i izmjenu ovlasti za unos i izmjenu podataka, uključujući i promjenu osobnih lozinki. Posebna pozornost treba se posvetiti sustavima koji osiguravaju evidentiranje svakog pokušaja pristupa sustavu od strane neovlaštenih osoba.

9. Kada se kritični podaci unose ručno (npr. odmjerena težina, broj serije nekog sastojka tijekom razmeravanja i sl.), mora se osigurati dodatna provjera točnosti unosa podatka. Ovu provjeru može obaviti drugi operator ili se ona vrši uz pomoć validirane elektroničke opreme.

10. Sustav mora evidentirati identitet operatora koji unosi ili potvrđuje točnost unosa kritičnih podataka. Ovlaštenje za izmjenu ili dopunu unesenih podataka treba ograničiti samo na određene osobe. Svaka izmjena unosa kritičnih podataka mora se odobriti i evidentirati uz obrazloženje za izmjenu. Posebna pozornost mora se posvetiti ugradnji u sustav komponente za formiranje precizne evidencije svih unosa i izmjena „traga za potrebe nadzora“.

11. Sve izmjene na sustavu ili kompjuterskom programu mogu se obavljati isključivo u skladu s definiranom procedurom koja treba sadržavati propise za validaciju, provjere, odobravanje i provedbu izmjena.

12. Za potrebe redovne provjere kvalitete mora se osigurati mogućnost printanja čitkih kopija elektronički spremljenih podataka.

13. U skladu s točkom 4.9 u temeljnim zahtjevima smjernica GMP, podaci treba da se fizički ili elektronskim sredstvima zaštite od namjernih ili slučajnih oštećenja. Mora se provjeri dostupnost, trajnost i točnost spremljenih podataka. Ako se predlažu promjene kompjuterske opreme ili računalnih programa, navedene provjere se vrše učestalošću adekvatnom za medij

koji se koristi za arhiviranje podataka.

14. Zaštita podataka stvaranjem kopija u redovitim vremenskim intervalima je obavezna. Rezervne kopije podataka se čuvaju na odvojenom i sigurnom mjestu, dok god je to neophodno.

15. Treba da postoje odgovarajući alternativni sustav, koji će preuzeti funkcije ovog sustava, koji moraju biti operativni i u slučaju pada, odnosno kvara sustava. Vrijeme potrebno za uključivanje alternativnih struktura mora da se uskladi s potencijalnom hitnošću potrebe da se koriste. Na primjer, informacije neophodne za realizaciju povlačenja lijekova iz prometa moraju biti dostupne, kao kratka poruka, u najkraćem roku.

16. Moraju se definiraju i validira procedure po kojima se postupa u slučaju otkazivanja ili kvara sustava. Svi kvarovi i izvršene popravke moraju se evidentirati.

17. Mora se ustanovi procedura za evidentiranje i analizu pogrešaka, kao i za poduzimanje korektivnih mjera.

18. Ukoliko servisiranje računala vrše vanjske ugovorne tvrtke, mora se sklopiti službeni pisani ugovor kojim se jasno definiraju odgovornosti ugovornih strana (Poglavlje 7).

19. Kad se isporuke ili puštanje serija u promet obavlja korištenjem kompjuterizovanog sustava, taj sistem mora omogućiti samo kvalificiranoj osobi QP da pušta serije lijeka u promet, kao i da se jasno identificira i evidentira osoba koja vrši puštanje serija u promet.

ANEKS 9

PROIZVODNJA LIJEKOVA NAMIJENJENIH ZA KLINIČKA ISPITIVANJA

Načela

Proizvodnja lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja trebaju se obavljati sukladno načelima i detaljnim uputama smjernica GMP za lijekove. Trebaju se uzeti u obzir i druge smjernice i upute izdane od Europske komisije tamo gdje su one mogu primjeniti i odgovarajuće su u odnosu na fazu razvoja lijeka. Procedure treba da odgovaraju fazi razvoja lijeka i biti takve da se mogu mijenjati kako se znanje o procesu povećava.

U kliničkim ispitivanjima može postojiti dodatni rizik za sudionike u ispitivanju u odnosu na pacijente koji upotrebljavaju lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet. Primjena pravila GMP u proizvodnji lijekova u fazi ispitivanja ima za cilj da osigura da se sudionici u ispitivanju ne izlažu riziku i da na rezultate kliničkih ispitivanja ne utječu neodgovarajuća sigurnost, kvalitetu ili efikasnost lijeka nastali uslijed nepropisne proizvodnje. Namjera je također, da se osigura konzistentnost serija istog lijeka koje se upotrebljavaju u istom ili različitim kliničkim ispitivanjima i da se promjene nastale tijekom razvoja lijeka adekvatno dokumentiraju i opravdaju.

Povećana složenost postupaka proizvodnje lijekova u fazi ispitivanja, u usporedbi s registriranim lijekovima, uslijed nedostatka rutinskih postupaka, raznolikosti u dizajnu kliničkih ispitivanja, dizajnu materijala za pakiranje, česte potrebe za randomizacijom i prikrivanjem identiteta proizvoda i povećanog rizika od proračunske kontaminacije i miješanja proizvoda. Također, može biti nedovoljno znanja o jačini i toksičnosti lijeka, nedostatak potpune validacije procesa ili se mogu ispitivati registrirani lijekovi koji su prepakovani ili modificirani na neki način.

Ovakvim izazovima može odgovoriti osoblje s osnovnim poznavanjem i obukom o primjeni GMP u proizvodnji lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju. Neophodna je suradnja sa sponzorima kliničkih ispitivanja koji preuzimaju krajnju odgovornost za sve aspekte kliničkog ispitivanja uključujući i kvaliteti lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju.

Povećana složenost proizvodnih postupaka zahtijeva izuzetno djelotvoran sustav kvalitete. Ovaj aneks sadrži i upute o naručivanju, dostavljanju i povratu lijekova koji se klinički

ispituju, koja su međusobno povezana i u skladu sa smjericama GMP u kliničkom ispitivanju.

Napomena:

Sudionicima u ispitivanju mogu se dostaviti i proizvodi koji nisu namijenjeni kliničkom ispitivanju, placebo ili komparativni proizvodi. Ovi proizvodi se koriste kao pomoćni ili lijekovi za preventivu, u dijagnostičke ili terapijske svrhe, odnosno trebaju osigurati pružanje adekvatne medicinske njege ispitaniku. Ovi proizvodi se ne smatraju lijekovima namijenjenim za klinički ispitivanja i može ih dostaviti sponzor ili istraživač. Sponzor treba osigurati da su oni u skladu s odobrenjem za provedbu ispitivanja, da su odgovarajućeg kvalitete u svrhe ispitivanja uzimajući u obzir izvor materijala, bez obzira jesu li ili nisu registrirani ili su prepakovani. Za ovakve odluke preporuča se uključivanje kvalificirane osobe.

Rječnik

Slijepo kliničko ispitivanje je postupak kojim se osigurava da jedna ili više strana uključenih u kliničko ispitivanje nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim skupinama. Jednostruko slijep pristup znači da kandidat nema uvid u pripadnost terapijskim skupinama, a dvostruko slijepi pristup znači da uvid u pripadnost terapijskim skupinama nemaju ni kandidat, odnosno ispitanici, istraživač, odnosno istraživači, monitor, odnosno monitori, au nekim slučajevima i osoba koja vrši obradu podataka u svezi s kliničkim ispitivanjem. U odnosu na lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju, slijepo kliničko ispitivanje predstavlja namjerno prikrivanje identiteta tih lijekova, sukladno uputama sponzora. Otkrivanje označava postupak kojim otkriva identitet „maskiranih“ proizvoda.

Kliničko ispitivanje je bilo koje sustavno ispitivanje lijekova na ljudima, s ciljem da se otkriju ili potvrde klinički, farmakološki, odnosno drugi farmakodinamski učinci lijekova koji se ispituju ili da se identificiraju neželjene reakcije na te lijekove, odnosno da se ispituju resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje lijekova koji se ispituju, kako bi se ustanovila sigurnost ili efikasnost tih lijekova.

Komparativni lijek je lijek koji se ispituje ili koji je u prometu (npr. aktivna kontrola), ili placebo s kojima se uspoređuje lijek koji se klinički ispituje.

Ispitivani proizvod je farmaceutski oblik aktivne supstance ili placebo koji se ispituje ili s kojim se referentna tvar uspoređuje u kliničkom ispitivanju. Ispitivani proizvod može biti i registriran lijek kada se koristi na drugačiji način od onoga koji je odobren u dozvoli za stavljanje u promet, kada se ispituje za novu neodobrene indikaciju ili kada se ispitivanje provodi radi dobivanja više informacija o odobroj uporabi lijeka.

Unutarnje pakiranje je kontejner ili drugi materijal za pakiranje s kojim je lijek ili lijek namijenjen kliničkom ispitivanju u neposrednom kontaktu.

Istraživač u kliničkom ispitivanju je osoba odgovorna za provođenje kliničkog ispitivanja.

Glavni istraživač je osoba odgovorna za rukovođenje timom istraživača, ako ispitivanje provodi istraživački tim.

Proizvođač, odnosno uvoznik lijeka namijenjenog za kliničko ispitivanje je nositelj dozvole za proizvodnju, odnosno uvoz iz članka 13/1 Direktive 2001/20/EU.

Nalog je zahtjev za proizvodnju, pakiranje, odnosno isporuku određene količine jediničnih pakiranja lijeka koji se ispituje.

Vanjsko pakiranje je ambalaža u kojoj se nalazi unutarnje pakiranje lijeka.

Proizvodni dosije lijeka je referentna dokumentacija koja sadrži ili upućuje na dokumentaciju koja sadrži sve informacije potrebne za sastavljanje detaljnih pisanih uputa za proizvodnju, pakiranje, metode ispitivanja kvalitete, kriterije za puštanje serija u promet i

isporuku lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju.

Randomizacija je postupak svrstavanja ispitanika u terapijsku ili kontrolnu grupu, korištenjem elementa slučajnosti pri redoslijedu uključivanja, s ciljem izbjegavanja pristranost istraživača.

Šifra randomizacije je popis na kojemu su naznačene terapije dodijeljene svakom od osoba koje se podvrgavaju kliničkom ispitivanju.

Isporuka je učitavanje točne količine poručenih lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja.

Sponzor je pojedinac, poduzeće, organizacija ili institucija koja snosi odgovornost za početak, provođenje, odnosno financiranje kliničkog ispitivanja.

Upravljanje kvalitetom je sustav kvalitete, osmišljen, uveden i odobren od strane proizvođača ili uvoznika, koji treba biti opisan pisanim procedurama dostupnim sponzoru, uzimajući u obzir načela GMP i druge smjernice primjenjive na lijekove u fazi ispitivanja. Specifikacije proizvoda i upute za proizvodnju mogu se mijenjati tijekom faze razvoja lijeka, ali treba osigurati punu kontrolu i sljedivost tih izmjena.

Osoblje je osoblje uključeno u proizvodnju lijekova namijenjenih ispitivanju, treba biti adekvatno obučeno sukladno zahtjevima koji su specifični za ovu vrstu lijekova.

Kvalificirana osoba je osoba odgovorna za puštanje serije lijeka namijenjenog za klinička ispitivanja, odgovorna je, prije svega, za osiguranje sustava koji ispunjava zahtjeve date u ovom aneksu i stoga treba da posjeduje široko znanje iz oblasti farmaceutskog razvoja i procedure kliničkog ispitivanja.

Prostori i oprema

Toksičnost, jačina i senzibilizirajuća svojstva lijekova u fazi ispitivanja nisu u potpunosti poznati, što povećava potrebu za smanjenjem na najmanju moguću mjeru svih rizika od kroskontaminacije. Oprema i prostorije trebaju biti projektirane kao i metode ispitivanja i dozvoljene granične vrijednosti nakon čišćenja, tako da budu u skladu s prirodom ovih rizika. Kada je to neophodno, kampanjski proizvodnja može biti prihvatljiva. Prilikom odabira sredstva za čišćenje mora se voditi računa o rastvorljivosti ljekovite supstance i ekscipijenata.

Dokumentacija

Specifikacije i upute

Specifikacije (polaznih materijala, primarnog pakovnog materijala, međuproizvodi, poluproizvoda i gotovih proizvoda), proizvodne formule, upute za proizvodnju i upute za pakiranje treba biti što je moguće razumljivije i u skladu sa fazom razvoja proizvoda. Njih treba tijekom razvoja proizvoda periodično ponovno procjenjivati i po potrebi ažurirati. Svaka nova verzija treba obuhvatiti najnovije podatke, korištenu tehnologiju i zakonske i farmakopejske zahtjeve, uz pozivanje na prethodnu verziju, tako da se osigura sljedivost s prethodnom dokumentacijom. Bilo kakva izmjena treba biti provedena prema pisanoj proceduri i sa naznakom utjecaja provedenih promjena na kvaliteti proizvoda, npr. ... na stabilnost i bioekvivalenciju. Razlozi za izmjene moraju biti zapisani, a utjecaj tih izmjena na kvaliteti proizvoda i klinička ispitivanja koja su u tijeku treba istražiti i dokumentirati.

Račun

Jedino sponzor ispitivanja može izdati proizvođaču lijeka koji se ispituje račun za proizvodnju, odnosno pakiranje određenog broja jedinica lijeka, odnosno njihovu isporuku. Račun treba biti u pisanom obliku (iako može se poslati elektronskim putem) i dovoljno precizan kako bi se izbjegla bilo kakva dvosmislenost. Treba biti službeno odobren i mora se pozivati na proizvodni dosije lijeka i u odgovarajućem slučaju na određeni protokol kliničkog ispitivanja.

Proizvodni dosije lijeka

Proizvodni dosije lijeka (vidjeti rječnik) treba neprestano ažurirati u skladu s razvojem proizvoda, uz osigurana sljedivost s prethodnom verzijom. Dosije treba obuhvatiti ili treba da upućuje na sljedeća dokumenta:

- specifikacije i metode ispitivanja polaznih materijala, materijala za pakiranje, međuproizvode, proizvode u bulku i gotovih proizvoda;
- proizvodne postupke;
- procesnu kontrolu i metode;
- primjerak odobrene etikete;
- relevantne protokole kliničkog ispitivanja i šifre randomizacije;
- relevantne tehničke ugovore (ugovore o poslovno-tehničkoj suradnji);
- podatke o stabilnosti;
- uvjete čuvanja i prometa.

Popis pobrojanih dokumenata nije konačan i nepromjenjiv. Sadržaj popisa može se mijenjati ovisno od vrste proizvoda i faze razvoja proizvoda. Ove informacije treba da predstavljaju temelj za procjenu i puštanje određene serije proizvoda od strane kvalificirane osobe i stoga bi trebalo da mu budu dostupne. U slučaju kada se različite faze proizvodnje obavljaju na različitim mjestima proizvodnje pod odgovornošću različitih kvalificiranih osoba, prihvatljivo je da se vode odvojeni dosije sa informacijama od značaja za aktivnosti na pojedinačnim mjestima proizvodnje.

Proizvodna formula i upute za proizvodnju

Za svaki proizvodni postupak ili isporuku treba da postoji jasno i odgovarajuće pisano uputstvo i zapisi. U slučaju kada proizvodni postupak nije ponovljiv, tada nije potrebno izraditi Glavnu formulu i uputstvo za proizvodnju. Zapisi su osobito važni za pripremu konačne verzije dokumenata koji će se koristiti u rutinskoj proizvodnji nakon dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet. Informacije iz proizvodnog dosjea lijeka treba koristiti za izradu detaljnih pisanih uputa za proizvodnju, pakiranje, kontrolu kvalitete, uvjete čuvanja i prometa.

Uputstvo za pakiranje

Lijekovi namijenjeni za klinički ispitivanje se obično pakiraju pojedinačno za svakog ispitanika uključenog u kliničko ispitivanje. Broj jedinica lijeka koje treba zapakovati treba odrediti prije početka pakiranja, uzimajući u obzir i broj jedinica lijeka potrebnih za ispitivanje kvalitete, kao i broj kontrolnih uzoraka lijeka koji će se čuvati. Na kraju svake faze proizvodnje treba doći do usklađivanja dobivenih i teorijskih prinosa.

Evidencije o proizvodnji i pakiranju serije lijeka

Evidencije o svakoj operaciji tijekom proizvodnje i pakiranja serije lijeka treba voditi detaljno kako bi se redosljed postupaka mogao precizno slijediti unatrag. Evidencije treba sadržavati sve važne napomene koje opravdavaju korištene postupke i svaku izvršenu promjenu, treba doprinijeti povećanju razine znanja o proizvodu i omogućiti poboljšanje proizvodnih postupaka. Evidencije o proizvodnji i pakiranju trebaju se čuvati najmanje tijekom razdoblja preciziranog u Direktivi 91/356, koja je dopunjena odredbama za lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju.

Proizvodnja

Materijal za pakiranje

Specifikacije i ispitivanje kvalitete treba obuhvatiti mjere zaštite od nenamjernog otkrivanja identiteta proizvoda zbog različitog izgleda materijala za pakiranje kod različitih serija.

Proizvodni postupak

Tijekom faze razvoja lijeka trebaju se odrediti kritični parametri, a procesna kontrola treba prvenstveno da se provodi u cilju kontrole procesa. Privremeni procesni parametri i parametri procesne kontrole mogu se odrediti na temelju prethodnih iskustava, uključujući iskustva iz ranih faza razvoja lijeka. Ključno osoblje mora obratiti posebnu pažnju pri izradi neophodnih uputa o proizvodnim postupcima, kao i njihovog stalnog prilagođavanja u skladu s novim iskustvima stečenim tijekom proizvodnje. Određivanje i kontrolu parametara treba bazirati na znanju koje je dostupno u tom trenutku. Tijekom faze razvoja lijeka, proizvodni postupci ne moraju biti validirane u obimu koji je neophodan za rutinsku proizvodnju, ali je neophodna validacija, odnosno kvalifikacija prostorija i opreme. Kod sterilnih proizvoda, validacija procesa sterilizacije mora biti izvršena po istim standardima kao za registrirane lijekove. Isto tako, kada se to zahtijeva, uz poštivanje znanstvenih principa i tehnika koje su definirane u smjernicama odgovarajućim za ovu oblast, treba dokazati inaktivaciju, odnosno uklanjanje virusa i drugih nečistoća biološkog podrijetla, da bi se osigurala sigurnost biotehnološki dobivenih proizvoda. Validacija aseptičnih postupaka predstavlja poseban problem kada se proizvodi mala serija. U takvim slučajevima broj aseptično napunjenih jedinica može istovremeno biti i maksimalni broj proizvedenih jedinica proizvoda. Ako je to izvedivo u praksi, tijekom simulacije procesa, treba napuniti veći broj jedinica hranjivom podlogom kako bi se osigurala veća pouzdanost dobivenih rezultata. Punjenje i zatvaranje kontejnera se često obavlja ručno ili poluautomatsku što u velikoj mjeri predstavlja opasnost po sterilnost, tako da je neophodno da se posveti veća pažnja obuci operatora i validiranju aseptičnih postupaka pojedinačnih operatora.

Principi primjenjivi na komparativni lijek

Ako je promijenjen lijek koji je registriran, moraju biti dostupni podaci koji potvrđuju da ove promjene ne mijenjaju značajno prvobitne karakteristike kvalitete proizvoda (npr. stabilnost, komparativna rastvorljivost, bioraspoloživost). Rok uporabe komparativnog lijeka, naznačen na njegovom originalnom pakiranju, je odgovarajući samo za lijek u tom pakiranju i ne mora biti primjenjiv za lijek kada je on prepakovan u drugo unutarnje pakiranje koje ne pruža jednaku zaštitu ili nije kompatibilno s proizvodom. Rok uporabe komparativnog lijeka, uzimajući u obzir prirodu proizvoda, karakteristike unutarnjeg pakiranja i uvjete čuvanja proizvoda, treba odrediti sponzor ili to treba biti određeno u njegovo ime. Rok uporabe treba biti potvrđen, ne može biti duži od roka naznačenog na originalnom pakiranju i mora biti kompatibilan sa trajanjem kliničkog ispitivanja.

Slijepo kliničko ispitivanje

Potrebno je uspostaviti sustav koji omogućuje otkrivanje identiteta „maskiranih“ proizvoda kada je to potrebno, uključujući i broj serije proizvoda prije slijepog ispitivanja. Također, u hitnom slučaju treba omogućiti brzu identifikaciju proizvoda.

Šifra randomizacije

Procedure trebaju opisivati nastanak, zaštitu, distribuciju, rukovanje i čuvanje svake šifre randomizacije koja se koristi pri pakiranju lijeka koji se ispituje, kao i mehanizme za

otkrivanje šifara. Treba čuvati odgovarajuće evidencije.

Postupak pakiranja

Tijekom pakiranja lijekova koji se ispituju nekada je neophodno da se istovremeno rukuje različitim proizvodima na istoj liniji za pakiranje. Rizik od zamjene proizvoda mora biti sveden na minimum, korištenjem odgovarajućih procedura, odnosno specijalne opreme uz odgovarajuću obuku osoblja. Postupak pakiranja i obilježavanja lijekova koji se ispituju, a osobito u slučaju kada se koriste „maskirani“ proizvodi sličnog izgleda, je mnogo složeniji i podložniji greškama (koje je teže otkriti) nego kod registriranih lijekova. Neophodno je da se pojačaju mjere opreza u cilju sprečavanja pogrešnog obilježavanja i to obračunom broja etiketa, provjerom raščišćenosti linije za pakiranje i procesnom kontrolom koju obavlja adekvatno obučeno osoblje. Pakiranje mora osigurati da lijek koji se ispituje ostane u nepromjenjenom stanju tijekom transporta i skladištenja. Svaki pokušaj otvaranja ili oštećenja vanjskog pakiranja mora biti uočen i evidentiran.

Označavanje

Napomena: u tablici 1. su sumirani članovi 26-30.

26. Označavanje treba biti sukladno zahtjevima Direktive 91/356 koja je dopunjena odredbama za lijekove namjenjene kliničkom ispitivanju. Etikete trebaju sadržavati sljedeće podatke, osim ako se njihovo izostavljanje može opravdati npr. korištenjem centraliziranog elektronskog sustava randomizacije:

a) Ime, adresu i broj telefona sponzora, naziv ugovorne istraživačke organizacije za klinička ispitivanja ili istraživača (kontakt za informacije o lijeku, kliničkom ispitivanju i brzom otkrivanju šifre randomizacije);

b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene, pojedinačne doze, au slučaju otvorenog ispitivanja naziv, odnosno identifikaciju lijeka i dozu, odnosno jačinu;

c) broj, odnosno šifru serije koja identificira proizvod i postupak pakiranja;

d) referentnu šifru protokola ispitivanja koja omogućava identifikaciju ispitivanja, mjesta kliničkog ispitivanja lijeka, istraživača i sponzora, ako ti podaci nisu prikazani na drugom mjestu;

e) identifikacijski broj ispitanika, odnosno terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjeta;

f) ime istraživača (ako nije prethodno navedeno);

g) uputstvo za upotrebu (uputstvo je namijenjeno ispitaniku ili osobi koja ispitaniku daje lijek);

h) oznaku „samo za upotrebu u kliničkom ispitivanju“ ili sličnu frazu;

i) uvjete čuvanja lijeka;

j) rok uporabe (uporaba do određenog datuma, datum isteka roka uporabe ili datum retestiranja u odgovarajućem slučaju) nedvosmisleno označen u formi mjesec i godina;

k) „Čuvati izvan dohvata djece“, osim za lijekove koji se ispituju u bolničkim uvjetima.

27. Adresa i broj telefona glavne kontakt osobe za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju ili za svrhe hitnog otkrivanja šifre randomizacije ne moraju biti naznačeni na etiketi kada su ispitaniku dati ovi podaci u pisanoj formi i kada mu je naloženo da ove informacije uvijek ima kod sebe.

28. Podaci trebaju biti napisani na službenom jeziku zemlje u kojoj se ispitivanje provodi. Podaci navedeni u stavku 26. treba da se nalaze na unutarnjem i vanjskom pakiranju (osim unutarnjeg pakiranja iz slučajeva opisanih u stavci 29. i 30). Propisani sadržaji Etikete na unutarnjem i vanjskom pakiranju Rezimirana su u Tablici 1. Informacije mogu biti napisane i na drugim jezicima.

29. Kada se ispitaniku, ili osobi koja daje lijek, lijek dostavlja u unutarnjem pakiranju zajedno sa vanjskim pakovanjem na kojem se nalaze informacije iz točke 26, na unutarnjem pakovanju (ili sredstvu za doziranje koje je sastavni dio unutarnjeg pakiranja) moraju biti dostupni sljedeći podaci:

a) ime sponzora, ugovorne istraživačke organizacije za provođenje ispitivanja ili istraživača;
b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene (može se izostavi za čvrste farmaceutske oblike), pojedinačnu dozu i u slučaju otvorenog ispitivanja naziv, odnosno identifikaciju lijeka i dozu, odnosno jačinu;

c) broj, odnosno šifru serije lijeka radi identificiranja proizvoda i postupka pakiranja;
d) referentnu šifru protokola ispitivanja koja omogućuje identificiranje ispitivanja, mjesta gdje se provodi ispitivanje, istraživača i sponzora, ako ti podaci nisu prikazani na drugom mjestu;

e) identifikacijski broj ispitanika, odnosno terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjeta.

30. Ako je unutarnje pakiranje u obliku blister ili malih pojedinačnih jedinica pakiranja kao što su ampule, na kojima se podaci iz članka 26. ne mogu prikazati, tada na vanjskom pakiranju treba osigurati etiketa sa navedenim podacima. Unutarnje pakiranje mora sadržavati barem sljedeće informacije:

a) ime sponzora, ugovorne istraživačke organizacije angažirane za provedbu ispitivanja ili istraživača;

b) način primjene (može se izostavi za čvrste farmaceutske oblike) i dozu, odnosno jačinu;

c) broj, odnosno šifru serije lijeka radi identificiranja proizvoda i postupka pakiranja;

d) referentnu šifru protokola ispitivanja koja omogućuje identificiranje ispitivanja, mjesta gdje se provodi ispitivanje, istraživača i sponzora, ako ti podaci nisu prikazani na drugom mjestu;

e) identifikacijski broj ispitanika, odnosno terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjeta.

31. U cilju pojašnjenja spomenutih informacija mogu se koristiti simboli i piktogrami.

Dodatne informacije, upozorenja, odnosno upute za rukovanje također se mogu prikazati.

32. Za klinička ispitivanja s karakteristikama određenim u članku 14. Direktive 2001/20/EC, treba dodati sljedeće podatke na originalni kontejner, ali se time originalna etiketa ne smije učiniti nejasnim:

I Ime sponzora, organizacije angažirane za provedbu ispitivanja ili istraživača;

II Referentnu šifru protokola ispitivanja koja omogućuje identificiranje mjesta ispitivanja, istraživača i ispitanika.

33. Ako je potrebno da se promijeni rok uporabe lijeka za klinička ispitivanja, treba se obilježiti dodatnom etiketom koja sadrži novi rok uporabe i ponovljeni broj serije. Ova dodatna etiketa može biti stavljena preko starog roka uporabe, ali zbog kontrole kvalitete ne smije pokriva originalni broj serije. Ovaj postupak dodatnog obilježavanja može se izvoditi na odobrenom mjestu proizvodnje. Međutim, kada je to opravdano, ovaj postupak može izvesti na mjestu ispitivanja lijeka pod nadzorom farmaceuta iz tima koji provodi klinička ispitivanja ili drugog medicinskog stručnjaka u skladu s nacionalnim propisima. U slučajevima kada ovo nije moguće, postupak dodatnog obilježavanja može izvršiti monitor kliničkog ispitivanja koji je za to obučan. Postupak treba izvršiti sukladno principima GMP, specifičnim i standardnim operativnim postupcima, kao i u skladu s ugovorom ako je to potrebno. Postupak treba provjeri druga osoba. Ovo dodatno označavanje treba biti dokumentirano kako u dokumentaciji o izvođenju kliničkog ispitivanja tako i u dokumentaciji o proizvodnji serije lijeka.

Kontrola kvalitete

S obzirom da proizvodni procesi nisu standardizirani i potpuno validirane, kontrola kvalitete gotovog proizvoda značajno doprinosi osiguravanju usklađenosti svake serije sa

specifikacijom. Kontrola kvalitete treba da se obavlja sukladno proizvodnim dosjeom lijeka i u skladu s informacijama objavljenim u članku 9. (2) Direktive 2001/20/EC. Potrebno je izvršiti i evidentirati potvrđivanje učinkovitosti „maskiranja“ proizvoda. Uzorci svake serije lijeka koji se ispituje, uključujući i „maskirane“ proizvoda, trebaju se zadržati i čuvati u toku perioda koji je određen Direktivom 91/356 koja je izmijenjena i dopunjena odredbama za lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju. Treba se razmotriti mogućnost čuvanja uzoraka iz svakog procesa pakiranja tijekom cijelog razdoblja ispitivanja sve dok se ne sastavi završno klinički izvještaj, kako bi se omogućilo potvrđivanje identiteta proizvoda u slučaju nedosljednost rezultata ispitivanja, kao dio istrage u vezi s tim.

Odobranje serije lijeka

Odobranje serije lijeka koji se klinički ispituje (vidi stavak 43) ne smije biti izvršeno prije nego što kvalificirana osoba potvrdi da su ispunjeni uvjeti iz članka 13.3 Direktive 2001/20/EC (vidi stavak 39). Kvalificirana osoba mora uzeti u obzir elemente navedene u stavku 40. Dužnosti kvalificirane osobe u vezi s lijekovima u fazi ispitivanja su uvjetovane različitim okolnostima koje mogu nastati, a spomenute su u daljnjem tekstu. U Tablici 2. rezimirani su elementi koji se mogu smatrati najčešćim okolnostima:

a) Ako je lijek proizveden u okviru EU, a nema dozvolu za stavljanje u promet, dužnosti kvalificirane osobe su utvrđene člankom 13.3 (a) Direktive 2001/20/EC,

b) Ako je lijek u slobodnom prometu u okviru EU u skladu s člankom 80. (b) Direktive 2001/83/EC i u skladu s dozvolom za stavljanje u promet EU bez obzira na mjesto proizvodnje dužnosti su gore navedeni, međutim opseg certifikacije može biti ograničen samo da bi se osiguralo da su proizvodi u skladu sa zahtjevom za odobrenje za provođenje ispitivanja i svim kasnijim postupcima „maskiranja“, pakiranja i obilježavanja specifičnih za određena ispitivanja. Opseg proizvodnog dosjea lijeka biće ograničen na sličan način (vidjeti 9).

Ako je lijek uvezen iz treće zemlje, dužnosti kvalificirane osobe su utvrđene člankom 13.3 (b) Direktive 2001/20/EC. Kada je lijek namijenjen kliničkom ispitivanju uvezen iz treće zemlje, a predmet je sporazuma između EU i te zemlje, npr. Sporazum o uzajamnom priznavanju, primjenjuju se jednaki standardi GMP pod uvjetom da je takav sporazum odgovarajući za lijek koji je u pitanju. U nedostatku Sporazuma o uzajamnom priznavanju, kvalificirana osoba treba utvrditi da se primjenjuju ekvivalentni standardi GMP uz poznavanje sustava kvalitete proizvođača lijeka. Ovo poznavanje se obično stječe kroz sudjelovanje u provjeri sustava kvalitete proizvođača. U svakom slučaju, kvalificirana osoba može izdati potvrdu na temelju dokumentacije koju je dostavio proizvođač iz treće zemlje (vidi 40).

Za uvezene komparativne lijekove, gdje se ne može dobiti adekvatno uvjerenje radi potvrde da je svaka serija proizvedena sukladno ekvivalentnim standardima GMP, dužnost kvalificirane osobe je definirana u članku 13.3 (c) Direktive 2001/20/EC.

Procjena svake serije lijeka radi potvrđivanja prije puštanja može obuhvaćati:

- 1) dokumentaciju o proizvodnji serije uključujući izvješća o kontroli, zapise o procesnoj kontroli i izjavu o puštanju serije koja potvrđuje usklađenost sa proizvodnim dosjeom lijeka, račun, protokol i šifru randomizacije. Ova dokumentacija treba obuhvatiti sva odstupanja ili planirane promjene, kao i sve kasnije dodatne provjere ili ispitivanja koja su u skladu sa sustavom kvalitete, evidentirana i ovjerena od strane ovlaštenih osoba;
- 2) uvjete proizvodnje;
- 3) validacioni status postrojenja, procesa i metoda;
- 4) kontrolu kvalitete gotovog proizvoda;
- 5) rezultate svake analize ili ispitivanja obavljenog nakon uvoza kada je to primjenjivo;
- 6) izvješće o stabilnosti;

- 7) podrijetlo i potvrdu uvjeta skladištenja i prometa;
- 8) izvješća o kontroli sustava kvalitete proizvođača;
- 9) dokumenta kojima se potvrđuje da proizvođač ima dozvolu za proizvodnju lijekova za klinička ispitivanja ili komparativnih lijekova namijenjenih izvozu, izdana od strane nadležnih tijela zemlje izvoza;
- 10) u odgovarajućem slučaju, zakonom propisane uvjete za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, primjenjive GMP standarde i sve zvanične potvrde o usklađenosti s GMP;
- 11) sve druge čimbenike koje kvalificirana osoba treba znati, a od značaja su za kvalitetu serije lijeka.

Važnost spomenutih elemenata ovisi od zemlje podrijetla proizvoda, proizvođača i statusa lijeka (ima ili nema dozvolu za stavljanje u promet u EU ili trećoj zemlji) kao i od faze razvoja proizvoda.

Sponzor treba osigurati da su elementi koje je kvalificirana osoba uzela u obzir prilikom puštanja serije lijeka usklađene s informacijama sukladno članku 9. (2) Direktive 2001/20/EC. Kada se lijekovi namijenjeni kliničkom ispitivanju proizvode i pakiraju na različitim mjestima, pod nadzorom različitih kvalificiranih osoba, treba da se poštuju preporuke navedene u Aneksu 12 pravila GMP, ako su primjenjive.

Kada se pakiranje ili označavanje, ako je to dopušteno nacionalnim propisima, izvodi na mjestu kliničkog ispitivanja pod nadzorom farmaceuta iz tima za klinička ispitivanja ili drugog medicinskog stručnjaka kome je to dopušteno prema ovim propisima, nije nužno da kvalificirana osoba potvrditi spomenute postupke. Sponzor je odgovoran za osiguravanje adekvatnog dokumentiranja provedenog postupka i izvođenja sukladno načelima smjernica GMP i u vezi s tim treba potražiti savjet kvalificirane osobe.

Isporuka

Isporuka lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju treba da se izvrši u skladu s računom koji daje sponzor, ili onaj koga je sponzor ovlastio da to učini u njegovo ime.

Lijekovi namijenjeni kliničkom ispitivanju trebaju biti pod kontrolom sponzora sve do završetka dvostupanjski procedure puštanja: puštanje serije od strane kvalificirane osobe i puštanje nakon ispunjenja uvjeta iz članka 9. (početak kliničkog ispitivanja) Direktive 2001/20/EU. Sponzor treba osigurati da su oni u skladu sa pojedinostima koje razmatra kvalificirana osoba. Obje faze puštanja trebaju se evidentirati i trebaju se sačuvati u odgovarajućem dosjeu o kliničkom ispitivanju, koji vodi sponzor ili se vodi u njegovo ime. Način dekodiranja treba biti dostupan ovlaštenim osobama, prije nego se lijekovi namijenjeni ispitivanju dostave istraživaču.

Treba se voditi detaljna lista isporuka koje je izvršio proizvođač ili uvoznik, s navedenim adresama svih primatelja isporuka.

Prijenos lijekova koji se ispituju s jednog na drugo mjesto ispitivanja treba da se obavlja samo u iznimnim slučajevima. Takvi Prijenosi moraju biti predviđeni standardnim operativnim procedurama. Način rukovanja lijekom kada je on izvan kontrole proizvođača npr. kroz izvješća o nadzoru ispitivanja i evidencije uvjeta skladištenja na mjestu ispitivanja, treba razmotriti u okviru procjene podobnosti prijenosa lijeka i tom prilikom treba tražiti savjet kvalificirane osobe. Kada je potrebno izvršiti dodatno označavanje proizvod treba vratiti proizvođaču lijeka, ili nekom drugom ovlaštenom proizvođaču, kao i kvalificiranoj osobi na ponovno odobravanje. Neophodno je da se čuvaju evidencije tih postupaka i osigura potpuna sljedivost.

Reklamacije

Zaključke o provedenim ispitivanjima u vezi reklamacija na kvaliteti lijeka treba razmotriti

proizvođač ili uvoznik sa sponzorom (ako nisu iste osobe). Kvalificirana osoba i osoba odgovorna za provođenje kliničkog ispitivanja treba da razmotre ove zaključke kako bi se procijenilo potencijalni utjecaj na daljnji tijek ispitivanja, razvoja lijeka i utjecaj na ispitanike.

Povlačenje i povrat

Povlačenja

Procedure povlačenja lijeka koji se klinički ispituje, kao i dokumentiranje ovih povlačenja treba utvrditi sponzor u suradnji s proizvođačem ili uvoznikom (ako nisu u pitanju iste osobe). Istraživač i monitor moraju znati svoje odgovornosti u okviru procedure povlačenja. Sponzor treba osigurati da davatelj komparativnog lijeka ili drugog lijeka koji će se koristiti u kliničkom ispitivanju posjeduje sustav putem kojega može obavijesti sponzora o potrebi povlačenja bilo kojeg od lijekova koje je dostavio.

Povrat

Lijekovi koji se ispituju mogu vratiti pod uvjetima koje je sponzor precizirao u odobrenim standardnim operativnim procedurama. Vraćene lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju treba jasno obilježiti kao takve i čuvati u odgovarajućem, namjenskom prostoru pod kontrolom. Trebaju se voditi i čuvati evidencije o vraćenim lijekovima.

Uništavanje

Sponzor je odgovoran za uništavanje neupotrijebljenih lijekova za klinička ispitivanja. Ispitivane proizvode ne treba uništavati bez pisanog odobrenja sponzora. Sponzor treba da evidentira i obračuna količine isporučenih, iskorištenih i vraćenih lijekova, ili to treba da se uradi u njegovo ime za svako mjesto ispitivanja i svaku fazu ispitivanja. Uništavanje neiskorištenih lijekova za kliničko ispitivanje treba obaviti za svako mjesto kliničkog ispitivanja, nakon obračuna količina upotrijebljenog lijeka koji mora biti obrazložen i odobren i kompletiranja završnog izvješća kliničkog ispitivanja. Uništavanje treba da se evidentira tako da svi postupci uništavanja biti opravdani. Ove evidencije treba čuvati sponzor. Sponzor treba dostaviti potvrdu s datumom izvršenog uništavanja lijekova za klinička ispitivanja ili potvrdu o prijemu lijekova na uništavanje. Ovi dokumenti trebaju omogućiti sljedivost serije lijeka koji se ispituje, odnosno brojeve ispitanika kao i stvarne količine lijeka koje su uništene.

TABELA 1.

Obilježavanje unutarnjeg i vanjskog pakiranja lijeka za klinička ispitivanja (26-30)

<p>a) ime, adresa i br. telefona sponzora, ugovorne istraživačke organizacije ili istraživača (glavni kontakt za informacije o proizvodu, kliničko ispitivanje i hitno otkrivanje);</p> <p>b) farmaceutski oblik lijeka, način primjene, pojedinačne doze, a u slučaju otvorenog ispitivanja naziv, odnosno identifikaciju lijeka i dozu, odnosno jačinu;</p> <p>c) broj, odnosno šifra serije lijeka radi identifikacije proizvoda i postupka pakiranja;</p> <p>d) referentna šifra protokola ispitivanja koja omogućuje identificiranje ispitivanja, mjesta gdje se provodi ispitivanje, istraživača i sponzora, ako ti podaci nisu prikazani na drugom mjestu;</p>	<p style="text-align: center;">OPĆI SLUČAJ za vanjsko i unutarnje pakiranje (stavak 26)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">podaci a¹ do k</div> <p style="text-align: center;">UNUTARNJE PAKIRANJE</p>
---	---

<p>e) identifikacijski broj ispitanika, odnosno terapije i u odgovarajućem slučaju broj posjeta;</p> <p>f) ime istraživača (ako nije navedeno pod (a) ili (d));</p> <p>g) uputu za uporabu (uputstvo je namijenjeno ispitaniku ili osobi koja ispitaniku daje lijek);</p> <p>h) „samo za upotrebu u kliničkom ispitivanju“ ili sličnog izraza;</p> <p>i) uvjete čuvanja lijeka;</p> <p>j) rok uporabe (uporaba do određenog datuma, datum isteka roka uporabe ili datum retestiranja u odgovarajućem slučaju) nedvosmisleno označen u formi mjesec i godina;</p> <p>k) „čuvati izvan dohvata djece“, osim za lijekove koji se ispituju u bolničkim uvjetima.</p>	<p>kada unutarnje i vanjsko pakiranje ostaju zajedno</p> <p>(stavak 29)⁵</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">a² b³ c d e</div> <p>UNUTARNJE PAKIRANJE blisteri ili mala pakiranja (stavak 30)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">a² b^{3,4} c d e</div>
--	---

¹adresa i br. telefona glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i za hitno otkrivanje ne moraju da se prikažu na etiketi kada je ispitaniku data kartica koja pruža ove podatke, a on ima uputstvo da ove podatke čuva kod sebe svo vrijeme (stavak 27)

²adresa i br. telefona glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i za hitno otkrivanje ne moraju da se prikažu na etiketi.

³ način upotrebe može se izostavi za čvrste farmaceutske forme za oralnu uporabu.

⁴ farmaceutski oblik i pojedinačna doza mogu se izostaviti.

⁵ u slučaju da vanjsko pakiranje sadrži podatke navedene u stavku 26.

**TABELA 2
PUŠTANJE SERIJE PROIZVODA**

ELEMENTI KOJI SE UZIMAJU U OBZIR ⁽³⁾	PROIZVOD DOSTUPAN NA TRŽIŠTU EU		PROIZVOD UVEZEN IZ TREĆE ZEMLJE		
	Proizvod je proizveden u EU, a nema dozvolu za stavljanje u promet	Proizvod ima dozvolu za stavljanje u promet i dostupan je na tržištu EU	Proizvod bez dozvole za stavljanje u promet u okviru EU	Proizvod ima dozvolu za stavljanje u promet u okviru EU	Komparativni lijek, za koji dokumentacija koja potvrđuje da je svaka serija proizvedena sukladno uvjetima koji su barem jednaki uvjetima utvrđenim u Direktivi 91/356/EEA ne može da se dobije
PRIJE POSTUPKA KLINIČKOG ISPITIVANJA					
a) Uvjeti transporta i skladištenja	da				
b) Svi relevantni faktori (1) koji pokazuju da je svaka serija proizvedena i puštena u skladu sa: Direktivom 91/356/EEA, ili standardima GMP koji su bar jednaki standardima utvrđenim u Direktivi 91/356/EEA.	da		(2) da		
c) Dokumentacija koja		da			

pokazuje da je svaka serija puštena u okviru EU u skladu sa standardima EU GMP (vidi Direktivu 2001/83/EC, članak 51), ili dokumentacija koja pokazuje da je proizvod dostupan na tržištu EU i da je obezbjeđen u skladu sa člankom 80. (b) Direktive 2001/83/EC					
d) Dokumentacija koja pokazuje da su ispunjeni propisani zakonski uvjeti za dobijanje dozvole za stavljanje u promet u zemlji proizvođača i dokumentacija koja pokazuje da je proizvod dostupan na tržištu u toj zemlji					da
e) Rezultati svih analiza, testova i provjera izvršenih da bi se procijenio kvalitet uvezenih serija su u skladu sa: dozvolom za stavljanje u promet (vidi Direktivu 2001/83/EC, članak 51b), ili proizvodnim dosijeom lijeka, nalogom, postupkom podnošenja regulatornim tijelima na temelju članka 9.2. Kada ove analize i testovi nisu izvršeni u EC, onda ovo treba opravdati, a kvalificirana osoba mora potvrditi da su one izvedene u skladu sa standardima GMP koji su bar jednaki standardima utvrđenim u Direktivi 91/356/EEA.			- da da	da - da	- da da
NAKON POSTUPKA KLINIČKIH ISPITIVANJA					
f) Pored procjene prije postupka kliničkog ispitivanja, svi daljnji bitni faktori (1) koji pokazuju da je svaka serija proizvedena u svrhu slijepog kliničkog ispitivanja, pakiranja specifičnog za klinička ispitivanja, obilježavanja i testiranja su u skladu sa: Direktivom 91/356/EEA, ili standardima GMP koji su bar jednaki standardima utvrđenim u Direktivi 91/356/EEA.	da -		(2) da		

(1) Ovi faktori su rezimirani u stavku 40.

- (2) Kada se Sporazumom o uzajamnom priznavanju ili sličnim ugovorom kojim su obuhvaćeni ovi proizvodi priznaje da se primjenjuju jednaki standardi GMP.
- (3) U svim slučajevima, kada informacija sukladno članku 9. (2) Direktive 2001/20/EC treba biti sukladno čimbenicima koje razmatra kvalificirana osoba koja certificiraju seriju prije puštanja.

ANEKS 10

PROIZVODNJA LIJEKOVA DOBIVENIH IZ KRVI ILI IZ KRVNE PLAZME

Načela

U skladu s Direktivom 75/318/EES2 za biološke lijekove dobivene iz ljudske krvi ili plazme, polazni materijali, odnosno supstance sadrže izvorne materijale kao što su ćelije ili tekućine uključujući i krv ili plazmu. Lijekovi dobiveni iz ljudske krvi ili plazme imaju određene posebne osobine, koje proizilaze iz biološke prirode izvornog materijala. Npr. izvorni materijal mogu kontaminiraju agensa koji prenose bolesti, posebno virusi. Sigurnost tih proizvoda prema tome ovisi od kontrole izvornih materijala i njihovog podrijetla, kao i od proizvodnih postupaka uključujući i otklanjanje i inaktivaciju virusa.

Osnovni zahtjevi smjernica GMP odnose se na lijekove dobivene iz ljudske krvi ili plazme, osim ako nije drugačije navedeno. Mogu se primijeniti i još neki od aneksa smjernica kao npr. aneks o proizvodnji sterilnih lijekova, uporaba ionizirajućeg zračenja u proizvodnji lijekova, proizvodnja bioloških lijekova i kompjuterizirani sustavi.

S obzirom da na kvalitetu gotovih lijekova utječu svi proizvodni postupci uključujući i prikupljanje krvi ili plazme, sve postupke treba provesti u skladu s odgovarajućim sustavom osiguranja kvalitete i važećim GMP.

U skladu s Direktivom 89/381/EES1, neophodno je poduzeti potrebne mjere za prevenciju prenošenja zaraznih bolesti i primijeniti zahtjeve i standarde monografija Europske farmakopeje u dijelu koji se odnosi na fracioniranje plazme i na lijekove dobivene iz ljudske krvi i plazme. Ove mjere odnose se i na primjenu sljedećih dokumenata: Preporuke Vijeća EU od 29. lipnja 1998. godine O pogodnosti davatelja krvi i krvne plazme i o pregledu krvi davatelja u EU (98/463/ES) 3, „ Smjernice za pripremu, uporabu i osiguranje kvalitete komponenti krvi,„ (Press Vijeća Europe) i na Izvješće Ekspertskog komiteta WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) o biološkoj standardizaciji i Smjernicama usvojenim od strane CPMP, posebno smjernicama „Lijekovi dobiveni iz plazme“ (CPMP/BWP/269/95).

Odredbe ovog aneksa odnose se na lijekove dobivene iz ljudske krvi i plazme. One ne obuhvaćaju komponente krvi koje se koriste u transfuzijskoj medicini, s obzirom da ove za sada nisu obuhvaćene Direktivama Europske unije o lijekovima. Ali ipak, mnoge od ovih odredbi mogle bi se primijeniti na ove komponente, a nadležni organi mogu zahtijevati usuglašenost s njima.

RJEČNIK

Krv je puna krv prikupljena od jednog davatelja, obrađena ili za transfuziju ili za dalju preradu.

Komponente krvi su terapijske komponente krvi (eritrociti, leukociti, plazma, trombociti), koje mogu pripremiti centrifugiranjem, filtracijom i zamrzavanje, uporabom konvencionalne tehnike banke krvi.

Lijek dobio iz krvi ili plazme ima isto značenje kao i ono dobiveno iz Direktive 89/381/EES.

Upravljanje kvalitetom

1. Osiguranje kvalitete treba da pokriva sve faze koje vode ka gotovom proizvodu, od prikupljanja (uključujući selekciju davaoca, vrećice za krv, odnosno kontejnere za krv, antikoagulantna otopine i komplete, odnosno setove, odnosno kitovi za ispitivanje krvi) do skladištenja, prometa, proizvodnje, kontrole kvalitete i isporuke gotovog proizvoda, a sve u skladu s tekstom i dokumentima datim u uvodu ovog aneksa;
2. Krv ili plazmu koji se koriste kao izvorni materijal za proizvodnju lijekova treba prikupljaju ustanove i treba ih ispituju laboratorije koje su inspektovane i odobrene od strane nadležnih organa;
3. Ustanova koja prikuplja krv od donatora treba dokumentira procedure na temelju kojih se utvrđuje pogodnost davatelja da daju krv ili plazmu, koji će se koristiti kao izvorni materijal za proizvodnju lijekova i rezultate ispitivanja njihovih donacija. Ova dokumentacija mora biti dostupna proizvođaču lijeka;
4. Praćenje kvalitete lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme treba da se provodi na način koji omogućava otkrivanje bilo kakvog odstupanja kvalitete od specifikacija;
5. Neiskorištene lijekove dobivene iz ljudske krvi ili plazme koji su vraćeni, ne treba ponovo puštati u promet (vidjeti 5.65 osnovnih zahtjeva).

Prostori i oprema

6. Prostorije koje se koriste za prikupljanje krvi ili plazme treba da su odgovarajuće veličine, konstrukcije i lokacije kako bi omogućile pravilno provođenje odgovarajućih postupaka, čišćenje i održavanje. Sakupljanje, procesiranje i ispitivanje krvi i plazme ne treba da se provodi u istoj zoni. Treba biti pogodan prostor za intervjuisanja donatora, gdje je osigurana privatnost.
7. Oprema za proizvodnju, sakupljanje i ispitivanje krvi treba je dizajnirana, kvalificirana i održavana na način da služi svojoj namjeni i ne treba da predstavlja bilo kakvu opasnost. Redovito održavanje i kalibracija opreme se mora dokumentirati u skladu sa uspostavljenim procedurama.
8. U proizvodnji lijekova dobivenih iz plazme, poduzimaju se postupci uklanjanja i inaktivacija virusa i treba da se poduzmu koraci da bi se spriječila proračunska kontaminacija tretiranih s netretiranim proizvodima. Za tretirane proizvode treba da se koriste namjenske i odvojene prostorije i oprema.

Prikupljanje krvi i krvne plazme

9. Između proizvođača lijeka dobivenog iz ljudske krvi ili plazme i ustanove koja je ovlaštena za prikupljanje krvi ili plazme ili organizacije odgovorne za prikupljanje, potrebno je sačiniti standardni ugovor. Smjernica o sadržaju ovog standardnog ugovora je data u „Doprinos dijelu II dosijea za dobivanje dozvole za promet - kontrola polaznih materijala za proizvodnju derivata krvi III/5272/94“.
10. Svaki davatelj mora biti pozitivno identificiran pri prijemu i potom prije venepunkcije; vidjeti i Preporuku Vijeća od 29. lipnja 1998. godine o pogodnosti davatelja krvi i plazme io pregledu dragovoljno date krvi u EU (98/463/ES) 4.
11. Za dezinfekciju kože davatelja treba definirati metodu, koja mora da se pokaže učinkovitom. Nadalje se mora primjenjivati ta metoda.
12. Etikete s brojem donacije moraju se neovisno provjeravaju kako bi se potvrdila istovjetnosti etiketa na kesama krvi, tubama uzoraka i evidencijama o donaciji.
13. Vrećice za krv, odnosno kontejnere i sustav za afereze, prije uporabe za sakupljanje krvi ili plazme, potrebno je ispitati na oštećenje ili kontaminaciju. Broj serije vrećica za krv i sustava za afereze treba da se evidentira, kako bi se osigurala sljedivost.

Sljedivost i mjere koje se poduzimaju nakon prikupljanja

14. Uz puno poštivanje tajnosti, mora se postaviti sustav koji osigurava sljedivost puta svake donacije i unaprijed od davatelja i unatrag od dobivenog gotovog proizvoda, uključujući i naručitelja (bolnica ili zdravstveni djelatnik). Obveza naručitelja je da identificira primatelja.

15. Mjere koje se poduzimaju nakon prikupljanja:

Da se uspostavi standardna operativna procedura s opisom sustava uzajamnog informiranja između ustanove za prikupljanje krvi, odnosno plazme i proizvođača lijeka, kako bi mogli jedni druge informirati u slučaju ako:

- se utvrdi da davatelj nije zadovoljio odgovarajuće zdravstvene kriterije darivatelje;
- je u prethodnoj donaciji davatelj bio pozitivan na bilo koji virusni marker, što se utvrdilo naknadno;
- se utvrdi da ispitivanje na virusne markere nije provedeno sukladno utvrđenim postupcima;
- se kod davalaca razvila infekcija prouzrokovana agensom koji se potencijalno može prenijeti proizvodima dobivenim iz plazme (XBV, HCV, HAV i drugim non-A, non-B, non-C hepatitis virusima, HIV 1 i 2 i drugim agensima u duhu suvremenih saznanja);
- je davatelj obolio od bolesti Creutzfeldt-Jakobs (CJD ili vCJD);
- je primatelj krvi ili krvne komponente dobio posttransfuzionu, odnosno infuzionu infekciju, koja sljedivošću ukazuje unatrag do donatora.

Procedura koja treba da se provede u slučaju nastanka bilo kojeg od navedenih događaja dokumentira se u standardnim operativnim postupcima. Ključna unatrag sastoji se od praćenja unatrag donacija od najmanje 6 mjeseci prije posljednje negativne donacije. U slučaju pojave bilo kojeg od gore navedenih događaja, mora se ponovi procjena dokumentacije serije.

Potrebno je da se pažljivo razmotri potreba za povlačenjem date serije, uzimajući u obzir kriterije kao što su prisutnost i sudjelovanje transmissionog agensa, veličinu pula, vrijeme proteklo između donacije i serokonverzije, prirode proizvoda i metoda njegove proizvodnje.

Kada postoje indikacije da je donacija pridodata plazma pulu, inficirana sa HIV ili hepatitis A, B ili C virusom, slučaj se mora prijaviti nadležnim organima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet s mišljenjem proizvođača u vezi s nastavkom proizvodnje iz zahvaćenog pula ili u svezi s mogućnošću povlačenja te serije iz prometa. Detaljnije smjernice date su u zadnjoj verziji dokumenta CPMP/BWP/269/95.

Proizvodnja i kontrola kvalitete

16. Prije bilo koje donacije krvi ili plazme ili uporabe lijeka dobivenog iz njih, potrebno je da se ispituju korištenjem validirane metode ispitivanja odgovarajuće osjetljivosti i specifičnosti za sljedeće oznake specifičnih transfuzijskih infektivnih bolesti:

- HBsAg;
- antitijela na HIV 1 i HIV 2;
- antitijela na HCV.

Ako se u bilo kojem od ovih testova pojavi ponovljeni pozitivan rezultat, donacija nije prihvatljiva (dodatni testovi mogu pojaviti u sastavu nacionalnih propisa).

17. Specifikacijom utvrđene temperature skladištenja krvi, plazme i međuproizvodi pri skladištenju i transportu iz ustanova za prikupljanje do proizvođača ili između različitih proizvodnih lokacija, treba da se provjeravaju i validira. Isto se odnosi i na isporuku ovih proizvoda.

18. Prvi homogeni plazma pul (npr. nakon izdvajanja krioprecipitata) treba istražiti validirane metodama ispitivanja, odgovarajuće osjetljivosti i specifičnosti i treba pokazati negativne rezultate, odnosno biti nereaktivna na markere transfuzijskih infektivnih bolesti:

- HBsAg;

- antitijela na HIV 1 i HIV 2;
- antitijela na HCV.

Potvrđeno pozitivni pulovi moraju se odbaciti.

19. Mogu da se puste u promet samo serije dobivene iz plazma pulova ispitanih tehnologijom amplifikacije nukleinske kiseline (NAT) i upotrebom validiranih metoda ispitivanja, odgovarajuće osjetljivosti i specifičnosti, a koje nisu bile reaktivni na HCV RHA.

20. Zahtjevi koji se odnose na ispitivanje na prisustvo virusa ili drugih infektivnih agenasa trebaju se promatrati u svjetlu spoznaje o novonastalim infektivnim agensima i dostupnosti odgovarajućih metoda ispitivanja.

21. Označivanje na pojedinačnim jedinicama plazme, pohranjenim za puliranje i frakcionisanje, mora biti sukladno odredbama monografije Europske farmakopeje „Humana plazma i frakcionisanje“ i mora imati identifikacijski broj donacije, naziv i adresu ustanove za prikupljanje ili reference službe za transfuziju krvi odgovorne za pripremanje, broj serije kontejnera, temperaturu skladištenja, ukupnu zapreminu ili količinu plazme, vrstu upotrebljenog antikoagulantnog sredstva i datum uzimanja, odnosno separacije.

22. Da bi se na minimum svela mikrobiološka kontaminacija plazme za frakcionisanje ili unošenje stranog materijala, otapanje i puliranje treba provoditi u čistoj zoni najmanje razine D, uz nošenje odgovarajuće odjeće i maski za lice i rukavica. Metode koje se koriste za otvaranje kesa, puliranje i otapanje trebaju se redovito pratiti, npr.. ispitivanju biološkog opterećenja. Zahtjevi u vezi s čistim prostorijama, za sve druge postupke, trebaju biti u skladu sa zahtjevima iz Aneksa 1.

23. Potrebno je uspostaviti metode za jasno razlikovanje proizvoda ili međuproizvodi koji su bili podvrgnuti procesu uklanjanja ili inaktivacija virusa od onih koji nisu.

24. Validaciju metoda koje se koriste za otklanjanje ili inaktivaciju virusa ne treba provoditi u proizvodnim prostorijama kako se rutinska proizvodnja ne bi dovela u rizik od kontaminacije virusima koji se koriste za validaciju.

Spremanje uzoraka

25. Kada je moguće, uzorke pojedinačnih donacija treba skladištiti kako bi se omogućila i olakšala bilo koje pretraživanje unatrag. Ovo bi trebalo biti odgovornost ustanove za prikupljanje. Uzorke iz svakog pula plazme treba pohranjuje pod odgovarajućim uvjetima najmanje godinu dana nakon isteka roka uporabe gotovog proizvoda s najdužim rokom trajanja.

Odlaganje odbačene krvi, plazme ili međuproizvodi

26. Potrebno je uspostaviti standardnu operativnu proceduru za sigurno i učinkovito odlaganje krvi, plazme ili međuproizvodi.

Napomena:

¹ Direktiva Vijeća 89/381/EES od 14. lipnja 1989. godine koja proširuje sadržaj Direktiva 65/65/EES i 75/319/EES odredbama propisa koji proizilaze iz zakona, pravilnika ili drugih administrativnih akata u vezi sa zaštićenim lijekovima i koja utvrđuje posebne odredbe za lijekove koji se dobivaju iz ljudske krvi ili ljudske plazme (OJ No L 181 of 28.6.1989)

² Direktiva Vijeća 75/318/EES, od 20. svibnja 1975. godine, o približavanju zakona država članica koji se odnose na analitičke, farmakotoksikološke i kliničke standarde i protokole pri ispitivanju lijekova (OJ No L 147 of 9/6/1975, p. 1) sukladno posljednjim izmjenama i dopunama u Direktivi Vijeća 93/39/EEC (OJ No L 214 of 24/8/1993, p. 22).

³ O.J. L 20321.7.1998 p. 14 rev.2) ", " Studije validacije virusa: dizajn studije, doprinos i izvješće studije o provjeri valjanosti inaktivacija i otklanjanja virusa" publikovani u Volumen 3A serije "Propisi kojima se uređuju lijekovi u Europskoj uniji ") kao i" Doprinos Dijelu II registracijske dokumentacije , koja se zahtijeva radi izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet" kontrola polaznih materijala za proizvodnju krvnih derivata" (III/5272/94).

⁴ O.J. L 20321.7.1998 p. 14.

Ova dokumenta se redovito ažuriraju i referencu treba vezati.

ANEKS 11

KVALIFIKACIJA I VALIDACIJE

Načela

1. Ovaj dodatak opisuje principe kvalifikacije i validacije koji se primjenjuju u proizvodnji lijekova. Zahtjevima GMP je propisano da proizvođači identificiraju validacije koje je potrebno provesti kako bi se dokazalo da su kritične točke u proizvodnim procesima pod kontrolom. Sve značajne izmjene značajne izmjene prostora, opreme i proizvodnog procesa koje utječu na kvalitetu proizvoda potrebno je validirati. Neophodno je izvršiti procjenu rizika, kako bi se odredio opseg i razmjere neophodne validacije.

Planiranje validacije

2. Potrebno je da se planiraju sve validacioni aktivnosti. Osnovni elementi validacionog programa treba jasno da se definiraju i dokumentirati u glavnom planu validacije (VMP) ili odgovarajućim dokumentima.

3. Glavni plan validacije (u daljnjem tekstu: VMP) mora biti sažet dokument, kratak, koncizan i jasan.

4. VMP treba sadržavati najmanje sljedeće:

- a) politiku validacije;
- b) strukturu organizacije za validacioni aktivnosti;
- c) pregled opreme, prostora, sustava i procesa koji će se validirati;
- d) izgled dokumentacije koji će se koristiti za protokole i izvješća;
- e) termin plan (planiranje i raspored);
- f) kontrolu izmjena;
- g) pozivanje na postojeće dokumen.

5. U slučaju velikih projekata, mogu se izraditi posebni VMP.

Dokumentacija

6. Treba izraditi pisani protokol u kojem se navodi kako se izvodi kvalifikacija i validacija. Protokol treba biti pregledan i odobren. U protokolu se trebaju specificirati kritične faze i kriterije prihvatanja.

7. Treba se izraditi izvješće kvalifikacije i/ili validacije povezan s protokolom u kojem su sumirani dobiveni rezultati, komentiran sva dobivena odstupanja, dati potrebni crteži, zaključci i preporuke za izmjene potrebne da se korigiraju neusklađenosti. Bilo koje izmjene plana definirane u protokolu trebaju biti dokumentirane sa odgovarajućim obrazloženjem.

8. Nakon završetka odgovarajuće kvalifikacije, potrebno je formalno pisano odobrenje za sljedeći korak u kvalifikaciji i provjeri valjanosti.

Kvalifikacija

Kvalifikacija dizajna, odnosno projekta

9. Kvalifikacija projekta, odnosno dizajna je prvi element u provjeri valjanosti novih prostora, sustava ili opreme.

10. Usklađenost dizajna sa zahtjevima GMP treba dokazati i dokumentirati.

Kvalifikacija instalacije

11. Kvalifikaciju instaliranja (u daljnjem tekstu: IQ) treba izvoditi na novim ili izmjenjenim prostorima, sustavima i opremi.

12. KI uključuje (ali se ne ograničava) na najmanje sljedeće:

- a) provjeru instaliranja opreme, cijevovoda, pomoćnih sustava i instrumenata prema važećim shemama (tehničkim projektima) i specifikacijama;
- b) prikupljanje i provjeru podataka o dobavljaču, uputa za rad i zahtjeva za održavanje;
- c) zahtjeve za kalibraciju;
- d) verifikaciju korištenih konstrukcijskih materijala.

Kvalifikacija rada - Operaciona kvalifikacija

13. Operaciona kvalifikacija (u daljnjem tekstu: OQ) treba slijediti instalacijsku kvalifikaciju.

14. Operaciona kvalifikacija treba uključiti, ali se ne svodi samo na sljedeće:

- a) ispitivanja koja su dobivena na temelju poznavanja procesa, sustava i opreme;
- b) ispitivanja koja uključuju uvjete ili set uvjeta koji predstavljaju gornje i donje radne granice (granične vrijednosti), ponekad označene kao „najnepovoljniji uvjeti“.

15. Uspješno provedena operaciona kvalifikacija mora omogućiti finalizaciju procedura kalibracije, radnih i procedura čišćenja, zahtjeve za obuku operatera i preventivno održavanje. Operacionom kvalifikacijom se izdaje formalno "odobrenje" za korištenje određenih prostora, sustava i opreme.

Kvalifikacija funkcioniranja-performansi

16. Kvalifikacija performansi - procesna kvalifikacija (u daljnjem tekstu: PQ) treba slijediti uspješno obavljene instalacijske i operacijsku kvalifikaciju.

17. Kvalifikacija funkcioniranja performansi treba uključiti, ali ne i da se ograniči na sljedeće:

- a) testiranja, uz upotrebu polaznih supstanci i materijala, odobrenih zamjena ili simuliranog proizvoda (placeba), koja su razvijena na temelju poznavanja procesa i pogona, sustava ili opreme;
- b) ispitivanje uvjeta ili setova uvjeta koji sadrže gornje i donje granične radne vrijednosti.

18. Iako je kvalifikacija funkcioniranja-performansi opisana kao posebna aktivnost, u nekim slučajevima može se izvesti zajedno s operacionom kvalifikacijom.

Kvalifikacija prostora, sustava i opreme koja je već u uporabi

19. Trebaju da postoje dokazi koji definiraju i verificiraju radne parametara i granične vrijednosti za kritične promjenljiva vrijednosti opreme i proizvodnih postupaka. Trebaju se dokumentirati kalibracija, čišćenje, preventivno održavanje, operativni postupci i obuka operatera, kao i zapisi o obuci osoblja.

Validacija procesa

Opći dio

20. Zahtjevi i načela navedeni u ovom dijelu su primjenjivi za proizvodnju farmaceutskih doznih oblika. Oni obuhvaćaju početnu validaciju novih procesa, valjanosti modificiranih procesa i revalidaciju.

21. Validacija procesa treba da se završi prije puštanja u promet, odnosno prodaje lijeka (planirana tj. prospektivna validacija). U iznimnim situacijama, kada to nije moguće, može biti neophodno da se proces validira tijekom rutinske proizvodnje (tekuća validacija). Proces koji su duže vrijeme u uporabi trebaju također da se validira (retrospektivna validacija).

22. Proizvodne prostore, sustave i opremu koji se koriste, potrebno je prethodno kvalificirati, a analitičke metode ispitivanja moraju se validirati. Osoblje koje provodi validacije treba prethodno proći odgovarajuće obuke.

23. Proizvodni prostori, sustavi, oprema i procesi moraju se periodično provjeravati kako bi se potvrdilo da oni još uvijek zadovoljavaju validacioni status.

Prospektivna validacija-Planirana validacija

24. Prospektivna (planirana) validacija podrazumijeva, ali se ne ograničava samo na sljedeće:

- a) sažet opis procesa;
- b) sažet opis kritičnih dijelova procesa proizvodnje, koje treba razmotriti;
- c) popis opreme, odnosno proizvodnih prostora koji će se koristiti (uključujući kalibriranu opremu za mjerenje, praćenje, odnosno evidentiranje) zajedno s njenim kalibracionim statusom;
- d) specifikacije gotovog proizvoda za puštanje u promet;
- e) popis analitičkih metoda ispitivanja;
- f) predložene procesne kontrole s kriterijima prihvatljivosti;
- g) dodatna ispitivanja koja treba da se provedu, s kriterijima prihvatljivosti i validacijom analitičkih metoda;
- h) plan uzorkovanja;
- i) metode za evidentiranje i procjenu rezultata;
- j) dužnosti i odgovornosti;
- k) predložen termin plan (redosljed aktivnosti).

25. Korištenjem ovog definiranog procesa (uključujući i naznačene komponente), niz serija gotovog proizvoda može se proizvoditi pod uobičajenim - rutinskim uvjetima. Potrebno je obaviti dovoljan broj procesnih ciklusa sa zapisima o svim zapažanjima, da bi se teoretski utvrdio opseg varijacija i trendovi. Općenito je prihvaćeno da su za validaciju procesa dovoljne tri uzastopne serije, odnosno ciklusa unutar konačno usuglašenih parametara.

26. Serije proizvoda korištene za validaciju procesa treba da su iste veličine, kao i planirane proizvodne serije lijeka.

27. Ukoliko se planira prodaja validacionih serija, uvjeti pod kojima se one proizvode treba da su potpuno u suglasnosti sa smjericama GMP, uključujući i zadovoljavajuće rezultate validacije, i usuglašenost s dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

Tekuća validacija

28. U iznimnim slučajevima može se prihvatiti da se validacioni program ne završi prije nego što započne rutinska proizvodnja.

29. Odluka da se provede tekuća validacija mora biti opravdana, dokumentirana i odobrena od strane ovlaštenog osoblja.

30. Zahtjevi za dokumentaciju kod tekuće validacije su isti kao i oni navedeni za planiranu (prospektivno) valjanosti.

Retrospektivna validacija

31. Retrospektivna validacija je prihvatljiva samo kod dobro uhodanih procesa i neprihvatljiva je u slučajevima izmjena u sastavu proizvoda, operativnim postupcima ili opremi.

32. Validacija takvih procesa treba da se temelji na podacima prikupljenim tijekom duljeg razdoblja. To podrazumijeva pripremu posebnog protokola, kao i izvješća o rezultatima na temelju pregleda podataka, prema kojima se izvodi zaključak i preporuke.

33. Izvor podataka za ovu valjanosti treba uključiti, ali ne i da se ograničava samo na:

- protokole proizvodnje i pakiranja serije;

- liste kontrole u toku procesa proizvodnje;
- dnevnike održavanja opreme;
- zapise o promjeni osoblja;
- studije funkcionalnosti procesa;
- podatke o gotovom proizvodu uključujući trendove;
- rezultate stabilnosti pri propisanim uvjetima čuvanja i skladištenja.

34. Serije odabrane za retrospektivnu valjanosti treba da su reprezentativne za sve serije proizvedene tijekom promatranog razdoblja, uključujući i serije koje nisu bile u skladu sa specifikacijama i treba ih biti u dovoljnom broju, kako bi se utvrdila konzistentnost procesa. Dodatno ispitivanje kontrolnih uzoraka može biti neophodno radi dobivanja potrebne količine ili vrste podataka za retrospektivnu valjanosti procesa.

35. Za retrospektivnu valjanosti, trebalo bi uzeti podatke iz deset do trideset uzastopnih serija i ispitati ih kako bi se procijenila konzistentnost procesa, ali ako je opravdano može se ispitati i manji broj serija.

Validacija čišćenja

36. Validacija čišćenja mora se provoditi kako bi se potvrdila učinkovitost postupka čišćenja. Obrazloženje za odabir limita-graničnih vrijednosti za prenošenje tragova proizvoda, agenasa za čišćenje i mikrobiološke kontaminacije, treba logično da se temelji na materijalima koji su uključeni u proces. Granične vrijednosti trebaju biti ostvarljive, da se mogu dokazati i verificirati.

37. Trebaju se koristiti validirane metode ispitivanja, koje su dovoljno osjetljive da mogu detektirati rezidue ili onečišćenja - kontaminanti. Granična vrijednost za detekciju svake metode ispitivanja, treba da je dovoljno osjetljiva da može detektira utvrđeni prihvatljivi nivo rezidua ili nečistoća.

38. Potrebno je da se validira samo postupci čišćenja za površine opreme koja dolazi u kontakt s proizvodom. Treba da se razmotri pitanje čišćenja nekontaktnih površina. Morate se validira intervali između upotrebe i čišćenja, kao i između čišćenja i ponovne upotrebe. Moraju se odrediti intervali i metode čišćenja.

39. Smatra se prihvatljivim da se za postupke čišćenja kod proizvoda i procesa koji su slični, izabere reprezentativni model sličnih proizvoda i procesa. Može se provesti jedna studija validacije zasnovana na pristupu „najnepovoljniji uvjeti“, radi obuhvatanje kritičnih točaka.

40. Da bi se validirao postupak čišćenja potrebno je da se izvedu tri uzastopna odgovarajuća čišćenja.

41. Ispitivanje „sve dok nije čisto“ ne smatra se odgovarajućom alternativom provjeri valjanosti čišćenja.

42. Proizvodi koji simuliraju fizičko-kemijska svojstva tvari koje treba ukloniti mogu se, u izuzetnim slučajevima, upotrijebiti za samih tvari, kada su te supstance toksične ili opasne.

Kontrola izmjena

43. Pisanim standardnim operativnim procedurama moraju se opisati sve aktivnosti koje je potrebno poduzeti u slučaju izmjene polaznih supstanci i pakovnog materijala, nekog sastojka proizvoda, proizvodne opreme, uvjeta radne sredine (ili mjesta proizvodnje), proizvodne metode ili metode ispitivanja, ili bilo koje druge promjene koja utječe na kvalitetu proizvoda ili reproducibilnost procesa proizvodnje. Procedura kontrole izmjene treba osigurati dovoljno podataka kojima se potvrđuje da će se modificiranim procesom dobiti proizvod odgovarajućeg kvaliteta, u skladu s odobrenim specifikacijama.

44. Za sve izmjene koje mogu utjecati na kvalitetu proizvoda ili na reproducibilnost proizvodnog procesa mora se imati formalno odobrenje, na formalno dokumentiranog zahtjeva. Moguć utjecaj izmjene proizvodnog prostora, sustava i opreme na proizvod treba se

procjeniti, uključujući i analizu mogućeg rizika. Neophodno je da se odredi potreba i obim ponovne kvalifikacije i validacije (rekvalifikacija i revalidacija).

Revalidacija

45. Proizvodne prostore, sustave, opremu i procese, uključujući čišćenje, treba periodično provjeriti u smislu statusa validacije. Tamo gdje nije došlo do značajnih izmjena validacionog statusa, izvješće s dokazima da su proizvodni prostori, sustavi, oprema i procesi u skladu s propisanim zahtjevima, zadovoljava potrebu za revalidacijom.

RJEČNIK

Definicije izraza upotrebljenih u ovom aneksu koji se odnose na kvalifikaciju i valjanosti, a koje nisu date u rječniku termina smjernica GMP, date su u narednom tekstu.

Analiza rizika je metoda kojom se procjenjuju i karakteriziraju kritični parametri u funkcioniranju opreme ili procesa.

Kvalifikacija instalacije (IQ) je dokumentirana potvrda da prostorni kapaciteti pogona, sustavi i oprema, na način na koji su instalirani ili modificirani, odgovaraju odobrenom projektu i specifikacijama proizvođača.

Kontrola izmjena je dokumentirani sustav u kome kvalificirani predstavnici odgovarajuće stručnosti razmatraju predložene ili provedene izmjene, koje bi mogle utjecati na validacije proizvodnog prostora, sustava, opreme ili procesa, s namjerom da se utvrdi potreba za provedbom aktivnosti, kojom se dokazuje da se sustav održava u validirane statusu.

Kvalifikacija funkcioniranja - performansi (PQ) je dokumentirana potvrda da prostorni kapaciteti pogona, sustavi i oprema, na način na koji su povezani mogu učinkovito i reproducibilno da vrše funkciju na temelju odobrenog proizvodnog postupka i specifikacije gotovog proizvoda.

Kvalifikacija projekta-dizajna je dokumentirana potvrda da je predloženi projekt prostornog kapaciteta pogona, sustava i opreme pogodan za željenu svrhu.

Najnepovoljniji slučaj je uvjet ili set uvjeta koji obuhvaćaju gornje i donje radne granične slučajeve i okolnosti, u okviru standardnih operativnih postupaka, a koje daju veliku mogućnost da proces bude neusaglašen, u usporedbi s optimalnim uvjetima. Takvi uvjeti ne moraju obavezno dovesti do neusklađenosti proizvoda ili proizvodnog procesa.

Operaciona kvalifikacija (OQ) je dokumentirana potvrda da prostorni kapaciteti pogona, sustava i opreme, na način na koji su instalirani ili modificirani, vrše funkciju namjenski kroz predviđene operacije svih proizvodnih postupaka.

Planirana (prospektivna) validacija je validacija provedena prije rutinske proizvodnje proizvoda namijenjenih za puštanje u promet, tj. prodaju.

Retrospektivna validacija je validacija procesa za proizvod koji je pušten u promet na temelju pregleda prikupljenih podataka iz historijata o seriji proizvoda, odnosno podataka o proizvodnji i ispitivanju kvalitete serije.

Revalidacija je ponavljanje validacije procesa proizvodnje, kako bi se utvrdilo da su promjene u procesu, odnosno opremi provedene u skladu s postupkom za kontrolu promjene, i da ne utječu neželjeno na karakteristike procesa i kvalitete proizvoda.

Simulirani proizvod je supstanca koja je po fizičkim svojstvima, a kada je to praktično, i kemijskim karakteristikama slična proizvodu podvrgnuto provjeri valjanosti (npr. iste viskoznosti, veličine čestica, pH itd.). U mnogim slučajevima, može se koristiti placebo serija proizvoda.

Sustav je integrirana oprema koja ima zajedničku odgovarajuću namjenu.

Tekuća validacija je validacija koja se provodi tijekom rutinske proizvodnje proizvoda namijenjenih za puštanje u promet, tj. prodaju.

Validacija čišćenja je dokumentiran dokaz da odobreni postupak čišćenja osigurati opremu

koja je pogodna za proizvodnju lijekova.

Validacija procesa je dokumentiran dokaz da se procesom proizvodnje, provedenim u okviru utvrđenih parametara, može učinkovito i reproducibilno proizvesti lijek, koji odgovara prethodno utvrđenim specifikacijama i zahtjevima kvalitete.

ANEKS 12

IZDAVANJE CERTIFIKATA ILI ODOBRENJA ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET OD STRANE KVALIFICIRANE OSOBE I POSTUPAK PUŠTANJA SERIJE LIJEKA U PROMET

1. Područje primjene

1.1. Ovaj aneks, uz osnovne zahtjeve smjernica Dobre proizvođačka prakse (GMP), daje dodatno upute u vezi s izdavanjem certifikata ili odobrenja za puštanje serije u promet od strane kvalificirane osobe (QP) za puštanje serije u promet io postupku puštanja serije lijeka u promet u okviru Europske zajednice (EC) ili Europske ekonomske zone (EEA), za lijekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet ili koji se proizvode za izvoz.

Odgovarajući zahtjevi sadržani su u članku 51. Direktive 2001/83/EC ili članku 55. Direktive 2001/82/EC.

1.2. Ovaj aneks se posebno odnosi na one slučajeve kada se različite faze proizvodnje ili kontrole kvalitete izvode na različitim mjestima proizvodnje ili kod različitih proizvođača, kao i u slučajevima kada se proizvedena serija u formi poluproizvoda (proizvod kod kog su završene sve faze izrade ali ne i finalno pakovanje) ili međuproizvodi dijeli na više od jedne serije gotovih proizvoda. Ovaj aneks obuhvaća i puštanje serije lijeka u promet kada je ona uvezena u EC/EEA, bez obzira da li ili ne postoji Sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA) između EC i trećih zemalja u kojima je lijek proizveden. Aneks se može primijeniti i na lijekove koji su u fazi ispitivanja, uz poštivanje svih razlika u zakonskim odobrenjima i specifičnim smjernicama.

1.3. U ovom aneksu nisu opisani svi zakonski prihvatljivi aranžmani. Aneks nije namijenjen nadležnim organima za kontrolu kvalitete lijekova koji izdaju posebna odobrenja za serije imunobioloških lijekova i proizvoda iz krvi u skladu sa člankom 11. kodača 5/4 i čl. 109. i 110. Direktive 2001/83/EC.

1.4. Osnovni uvjeti za puštanje serije lijeka u promet su definirani u dozvoli za stavljanje lijeka u promet. Nijedna odredba ovog aneksa ne smatra se važnijim i ne može biti iznad propisanih uvjeta iz dozvole za stavljanje lijeka u promet

2. Načela

2.1. Svaka serija gotovog proizvoda unutar EC/EEA mora imati potvrdu ili odobrenje potpisano od strane kvalificirane osobe, prije nego što bude puštena u promet, za isporuku na tržište EC/EEA ili za izvoz.

2.2. Cilj ovako kontroliranog puštanja serije lijeka u promet je sljedeći:

- da se osigura da je svaka serija lijeka, prije puštanja u promet, proizvedena i ispitana sukladno zahtjevima odobrenih specifikacija iz dozvole za stavljanje lijeka u promet, smjernicama EU GMP ili GMP trećih zemalja koja se priznaje kao ekvivalentna prema sporazumu o uzajamnom priznavanju, kao i svim drugim zakonskim propisima;
- u slučaju potrebe da se ispita nedostatak ili povlačenje serije iz prometa, treba osigurati da se može lako identificirati kvalificirana osoba koja je izdala potvrdu ili odobrenje za datu seriju proizvoda, kao i odgovarajuću dokumentaciju.

3. Uvod

3.1. Proizvodnja, uključujući i ispitivanje kvalitete serije lijeka obavlja se u fazama koje se odvijaju na različitim mjestima proizvodnje (lokacijama) i od strane različitih proizvođača. Svaka faza treba da se provodi u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet, smjernicama Dobre proizvođačka prakse i drugim zakonskim propisima, o čemu treba voditi računa kvalificirano osoba koja izdaje certifikat ili odobrenje za puštanje serije lijeka u promet.

3.2. U praksi često nije moguće da jedna kvalificirana osoba za puštanje serije lijeka u promet biti neposredno uključena u svaku fazu proizvodnje. Kvalificirana osoba koje izdaje potvrdu ili odobrenje za puštanje serije lijeka u promet mora se djelomično osloniti na odluke drugih kvalificiranih osoba. Kvalificirana osoba mora osigurati pouzdanost tih podataka, bilo na temelju osobnog poznavanja ili na potvrda datih od strane drugih kvalificiranih osoba u okviru prihvaćenog sustava osiguranja kvalitete.

3.3. Kada se neke faze proizvodnje obavljaju u trećoj zemlji i dalje ostaje zahtjev da se proizvodnja i ispitivanje kvalitete proizvoda obavljaju u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet, da proizvođač ima dozvolu za proizvodnju prema zakonima te zemlje i da se proizvodnja provodi sukladno pravilima dobre proizvođačka prakse koja je najmanje jednaka onoj koja je važeća u EU.

3.4. Izvjesni termini u ovom aneksu imaju specifično značenje, a prema definicijama danim u rječniku na kraju aneksa.

4. Opći dio

4.1. Različite faze proizvodnje, uvoz, ispitivanje kvalitete i pohranu jedne serije gotovog proizvoda, mogu se obavljati na različitim mjestima prije puštanja u promet. Svako od ovih mjesta mora biti odobreno na temelju jedne ili više dozvola za proizvodnju i treba imati na raspolaganju najmanje jednu kvalificiranu osobu. Međutim, kompletan postupak proizvodnje određene serije gotovog lijeka, bez obzira na koliko se mjesta proizvodnje izvodi, mora biti u potpunosti predmet interesovanja kvalificirane osobe (QP) koja, prije puštanja u promet, izdaje potvrdu ili odobrenje za puštanje serije gotovog lijeka.

4.2. Različite serije proizvoda mogu se proizvesti ili uvoze i stave u promet u različitim zemljama na teritorij EC/EEA. Na primjer, u dozvoli za stavljanje lijeka u promet Europske zajednice može biti navedeno više mjesta puštanja serije lijeka u promet u okviru EC, a nacionalne Agencije za lijekove mogu, također, da odobre više od jednog mjesta na kome se može izdavati certifikat ili odobrenje za puštanje serije gotovog proizvoda. U tom slučaju nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i svako navedeno mjesto puštanja serije lijeka u promet, treba biti u mogućnosti da identificira mjesto puštanja u promet svake serije, kao i kvalificirana osoba koja je izdala potvrdu ili odobrenje za tu seriju.

4.3. Kvalificirana osoba koja izdaje certifikat ili odobrenje za seriju gotovog proizvoda prije puštanja u promet, čini to na temelju osobnog poznavanja svih mjesta proizvodnje i proizvodnih postupaka koji su primjenjeni, stručnosti osoblja koje je uključeno u proces proizvodnje i sustava kvalitete u okviru koga oni rade. U suprotnom, kvalificirana osoba može se osloniti na potvrdu jednog ili više kvalificiranih osoba o usuglašenosti pojedinih faza proizvodnje s prihvaćenim sustavom osiguranja kvalitete. Potvrda od strane drugih kvalificiranih osoba mora biti dobro dokumentirana i treba jasno da identificira elemente koji su predmet potvrde. Aranžmani kojim se ovo postiže trebaju se jasno definirati pisanim ugovorom.

4.4. Ugovor spomenut u točki 4.3 potreban uvijek kada se kvalificirana osoba (QP) oslanja na potvrdu druge kvalificirane osobe. Takav ugovor treba, u osnovi, biti u skladu s Poglavljem VII. osnovih zahtjeva smjernica GMP. Kvalificirana osoba, koja izdaje certifikat ili odobrenje za seriju gotovog proizvoda, mora osigurati da su verificirani svi aranžmani iz ugovora.

Forma takvog ugovora treba biti u skladu s međusobnim odnosom ugovornih strana; na primjer, u formi standardne operativne procedure ako su ugovorne strane u okviru iste tvrtke, ili službeni ugovor između različitih kompanija čak i kad su u istoj grupi, odnosno koncernu.

4.5. Ugovor treba sadržavati obvezu ugovorne strane koja nabavlja međuproizvode ili poluproizvode, obavijestiti drugu ugovornu stranu, tj. primatelja o svim odstupanjima, rezultatima koji su izvan specifikacije, o neusklađenosti sa smjernicama GMP, ispitivanjima, reklamacija ili o drugim čimbenicima koje kvalificirana osoba, odgovorna za certificiranje serije gotovog proizvoda, treba uzeti u obzir.

4.6. Kod uporabe kompjuterizovanog sustava za evidentiranje izdavanja certifikata, tj. odobrenja za puštanje serije u promet, potrebno je posebno obratiti pozornost na upute data u aneksu 8. smjernice GMP.

4.7. Izdavanjem certifikata od strane kvalificirane osobe za puštanje serije gotovog lijeka u promet, prema dozvoli za stavljanje lijeka u promet na teritoriju EC, nije potrebno da se ponavlja ispitivanje kvalitete za istu seriju lijeka, pod uvjetom da puštena serija ostane na teritoriju EC/EEA (serija odobrena u jednoj od zemalja članica ne mora se certificirati u ostalim zemljama članicama).

4.8. Kakvi god specifični uvjeti su ugovoreni u vezi sa izdavanjem certifikata odnosno odobrenja za puštanje serije u promet, potrebno je da se sačuva sljedivost, odnosno da se omogućiti identificiranje i povlačenje bez odlaganja iz prometa onih proizvoda koji zbog neodgovarajuće kvalitete mogu predstavljati opasnost za cijelu seriju.

5. Ispitivanje i puštanje u promet serije lijekova proizvedenih na teritoriju EC/EEA

5.1. Kada se proizvodnja odvija na jednom mjestu proizvodnje, za koje postoji dozvola za proizvodnju

Kada se sve faze proizvodnje i ispitivanja kvalitete, odvijaju na jednom mjestu, obavljanje izvjesnih provjera i kontrola može biti povjereno drugoj osobi, ali kvalificirana osoba, koja na ovom mjestu proizvodnje izdaje certifikat za seriju gotovog proizvoda, normalno, zadržava osobnu odgovornost za to, u okviru definiranog sustava kvalitete. Međutim, kvalificirana osoba može se osloniti na potvrde drugih kvalificiranih osoba koje rade na tom mjestu i koja su odgovorne za tu fazu.

5.2. Pojedine faze proizvodnje izvode se na različitim mjestima u istoj kompaniji.

Kada se različite faze proizvodnje serije lijeka obavljaju na različitim mjestima proizvodnje, ali unutar iste tvrtke (ova mjesta proizvodnje mogu ali i ne moraju biti obuhvaćena istom dozvolom za proizvodnju), za svaku od tih faza proizvodnje odgovorna je kvalificirana osoba. Certifikat za seriju gotovog proizvoda mora izdati kvalificirana osoba nositelja dozvole za proizvodnju, koja je odgovorna za puštanje serije lijeka u promet, pri čemu može preuzeti osobnu odgovornost za sve faze proizvodnje ili može uzeti u obzir potvrdu za ranije faze od strane kvalificiranih osoba koja su za njih odgovorne.

5.3. Pojedine faze proizvodnje ugovorno izvode druge tvrtke

Jednu ili više faza proizvodnje i kontrole kvalitete može ugovorno vršiti nositelj dozvole za proizvodnju u drugoj kompaniji. Kvalificirana osoba davatelja ugovora, može prihvatiti potvrdu za odgovarajuću fazu proizvodnje, izdatu od strane kvalificirane osobe primatelja ugovora, ali je odgovorna osigurati da se cijeli ugovorom povjereni postupak obavlja sukladno uvjetima pisanog ugovora. Certifikat ili odobrenje za puštanje serije lijeka u promet izdaje kvalificirana osoba nositelja dozvole za proizvodnju koja je odgovorna za puštanje serije u promet.

5.4. Serija proizvoda se finalizira (pakiraju) na različitim mjestima proizvodnje u nekoliko serija gotovog proizvoda, koje se puštaju u promet pod jednom dozvolom za stavljanje u promet.

To je slučaj, npr. kada postoji nacionalna dozvola za stavljanje lijeka u promet, pri čemu se sva mjesta proizvodnje (finalizacija) nalaze u jednoj zemlji članici, ili kada postoji jedna dozvola za stavljanje lijeka u promet Europske zajednice pri čemu se mjesta proizvodnje (finalizacije) nalaze u više zemalja članica.

5.4.1. Jedna od mogućnosti je da QP nositelja dozvole za proizvodnju koji proizvodi seriju poluproizvoda, izda potvrdu ili odobrenje za sve serije gotovog proizvoda prije puštanja u promet. U tom slučaju, kvalificirana osoba može ili da preuzme osobnu odgovornost za sve faze proizvodnje ili prihvatiti potvrdu izdanu od strane kvalificiranih osoba s mjesta na kojima se vrši završni postupak proizvodnje (finalizacija) iz serije u formi poluproizvoda.

5.4.2. Druga mogućnost je da QP, proizvođača koji je proveo završni postupak proizvodnje (finalizaciju), izdati certifikat za svaku seriju gotovog proizvoda prije puštanja u promet. U tom slučaju, QP može ili da preuzme osobnu odgovornost za sve faze proizvodnje ili prihvatiti potvrdu za seriju proizvoda u formi poluproizvoda izdanu od strane kvalificirane osobe proizvođača te serije poluproizvoda.

5.4.3. U svim slučajevima kada se završni postupak proizvodnje (finalizacija) vrši na različitim mjestima proizvodnje, a prema jedinstvenoj dozvoli za stavljanje lijeka u promet, treba da postoji jedna osoba, odnosno kvalificirana osoba proizvođača serije u formi poluproizvoda, koja je u svim segmentima odgovorna za sve „odobrene serije gotovog proizvoda“, proizvedene od jedne serije poluproizvoda. QP mora imati saznanje o svim evidentiranim problemima u pogledu kvalitete serija gotovog proizvoda i da koordinira svim neophodnim aktivnostima koje se poduzimaju usljed problema s serijom poluproizvoda. Bez obzira što nije nužno da budu isti brojevi serije poluproizvoda i serija gotovog proizvoda, potrebno je da postoji dokumentirana veza između ova dva serijska broja, tako da se ne izgubi sljedivost.

5.5. Serija poluproizvoda se finalizira (pakira) na različitim mjestima proizvodnje u nekoliko serija gotovog proizvoda, koje se puštaju u promet na temelju različitih dozvola za stavljanje u promet.

Ovo je slučaj kada je, npr. multinacionalna kompanija nositelj nacionalne dozvole za stavljanje u promet proizvoda u nekoliko zemalja članica ili kada proizvođač generičkih lijekova kupuje poluproizvode, vrši njihovu finalizaciju (pakiranje) i pušta u promet na temelju svoje dozvole za stavljanje datog lijeka u promet.

5.5.1. Kvalificirana osoba proizvođača koji vrši završnu fazu proizvodnje (finalizaciju), koja izdaje certifikat ili odobrenje za seriju gotovog proizvoda, može ili preuzeti osobnu odgovornost za sve faze proizvodnje ili prihvatiti potvrdu za seriju u formi poluproizvoda, izdatu od strane kvalificirane osobe proizvođača serije poluproizvoda.

5.5.2. O svakoj neusklađenosti koja se ustanovi kod bilo koje serije gotovog proizvoda, a koja potječe od serije proizvoda u formi poluproizvoda, mora biti obaviještena kvalificirana osoba odgovorna za izdavanje certifikata, tj. odobrenja za puštanje serije poluproizvoda.

Kvalificirana osoba zatim mora poduzeti potrebne mjere, koje se odnose na sve serije gotovog proizvoda proizvedene od te serije proizvoda u bulk-u koja je pod sumnjom. Ova mogućnost treba biti precizno definirana pisanim ugovorom.

5.6. Serija gotovog proizvoda se kupuje i pušta u promet preko nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet, au skladu s njegovom dozvolom za stavljanje u promet

Ovaj slučaj postoji, na primjer, kada jedna „generička“ kompanija koja je nosilac dozvole za stavljanje u promet lijeka koji proizvodi druga kompanija, kupuje gotove proizvode za koje nije izdan certifikat ili odobrenje za puštanje u promet prema njegovoj dozvoli za stavljanje u promet. Tada, za ove proizvode njegova kvalificirana osoba izdaje vlastiti certifikat odnosno odobrenje za puštanje serije gotovog lijeka u promet na temelju vlastite dozvole za proizvodnju i u skladu s vlastitom dozvolom za stavljanje lijeka u promet. U takvoj situaciji, kvalificirana osoba kupca treba izdati certifikat ili odobrenje za puštanje u promet za seriju

gotovog proizvoda, a prije samog puštanja u promet. Kvalificirana osoba može preuzeti osobnu odgovornost za sve faze proizvodnje ili može prihvatiti potvrdu za seriju izdanu od strane kvalificirane osobe proizvođača, odnosno prodavača.

5.7. Mjesto kontrole kvalitete i mjesto proizvodnje su odobreni, odnosno navedeni u okviru različitih dozvola za proizvodnju.

Kvalificirana osoba, koja izdaje certifikat ili odobrenje za puštanje serije gotovog lijeka u promet, može preuzeti osobnu odgovornost za sva laboratorijska ispitivanja kvalitete ili može prihvatiti potvrdu od strane druge kvalificirane osobe u pogledu ispitivanja i rezultata. Druga laboratorij i kvalificirana osoba ne moraju biti iz iste zemlje članice kao nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet koji pušta u promet datu seriju. U odsutnosti gore navedene potvrde, potrebno je kvalificirana osoba osobno poznaje laboratoriju i postupke koji se tiču ispitivanja gotovog proizvoda za koji izdaje potvrdu o puštanju u promet.

6. Ispitivanje serije i postupak puštanja u promet lijekova uvezenih iz treće zemlje

6.1. Opći dio

6.1.1. Uvoz gotovih proizvoda treba obaviti uvoznik, čija se definicija nalazi u rječniku ovog aneksa.

6.1.2. Svaka serija uvezenog gotovog proizvoda treba imati odobrenje za puštanje serije u promet izdatu od strane kvalificirane osobe uvoznika prije njenog puštanja u promet na teritoriju EC/EEA.

6.1.3. Ukoliko ne postoji ugovor o uzajamnom priznavanju između Europske zajednice i treće zemlje, potrebno je ispitati kvalitetu uzoraka iz svake serije gotovog proizvoda koja se želi pustiti u promet na teritoriju EC, prije izdavanja odobrenja za puštanje serije u promet od strane kvalificirane osobe uvoznika. Uvoz i samo ispitivanje kvalitete ne moraju da se obave u istoj zemlji članici.

6.1.4. Upute iz ovog odjeljka treba primijeniti, kad je to moguće, i na uvoz poluproizvoda.

6.2. Uvoz kompletne serije ili jednog dijela serije lijeka

Serija ili dio serije uvezenog lijeka mora, prije puštanja u promet, biti certificirana, odnosno odobrena od strane kvalificirane osobe uvoznika. Kvalificirana osoba uvoznika može prihvatiti potvrdu koja se odnosi na kontrole, uzorkovanje ili ispitivanje kvalitete uvezene serije, a koja je izdana od strane kvalificirane osobe drugog nositelja dozvole za proizvodnju (u okviru EC/EEA).

6.3. Dio serije gotovog proizvoda uvozi se nakon što je prethodno dio iste serije uvezen na istu ili drugu lokaciju

6.3.1. QP uvoznika koji uvozi drugi dio iste serije, može prihvatiti ispitivanje kvalitete i certifikat koji je izdala kvalificirana osoba za prvi dio serije. U tom slučaju, kvalificirana osoba uvoznika mora osigurati, na temelju dokaza, da dva dijela uvezene serije zaista potječu od iste serije lijeka, da je drugi dio uvezene serije transportiran pod istim uvjetima kao i prvi dio, kao i da su ispitani uzorci bili reprezentativni za cijelu seriju lijeka.

6.3.2. Uvjeti iz točke 6.3.1. moraju se poštivati u najvećoj mogućoj mjeri kada proizvođač iz treće zemlje i uvoznici s teritorija EC/EEA pripadaju istoj kompaniji, koja posluje prema korporativnom sustavu osiguranja kvalitete. Ukoliko QP uvoznika ne može osigurati poštivanje uvjeta iz točke 6.3.1 treba provesti ispitivanje kvalitete za svaki dio uvezene serije lijeka kao da je u pitanju posebna serija.

6.3.3. Kada se različiti dijelovi serije puštaju u promet na temelju iste dozvole za stavljanje lijeka u promet, jedna kvalificirana osoba, obično uvoznika prvog dijela serije, treba preuzeti ukupnu odgovornost i osigurati da se čuvaju evidencije o uvozu svih dijelova serije i omogućiti da se svim uvezenim dijelovima serije lijeka koji se distribuiraju, može ući u trag u okviru tržišta EC/EEA. QP uvoznika mora imati saznanja o bilo kojem evidentiranom nedostatku u vezi s kvalitetom lijeka, za bilo koji dio serije i treba da koordinira svim neophodnim

aktivnostima glede neusklađenosti proizvoda i njihovim otklanjanjem. Ovo se mora osigurati pisanim ugovorom koji zaključuju svi uvoznici koji su u taj uvoz uključeni.

6.4. Mjesta za uzimanje uzoraka za ispitivanje kvalitete u EC/EEA

6.4.1. Uzorci trebaju biti reprezentativni za cijelu seriju i biti ispitani u okviru EC/EEA. Da bi se postigla njihova reprezentativnost, neke uzorke je najbolje uzeti tijekom procesa proizvodnje u trećoj zemlji. Na primjer, uzorke za ispitivanje sterilnosti najbolje je uzimati tijekom procesa punjenja. Međutim, da bi se ostvarila reprezentativnost serije lijeka nakon skladištenja i prometa, potrebno je uzeti uzorke i nakon primitka serije na teritorij EC/EEA.

6.4.2. Kada se bilo koji uzorci lijeka uzimaju u trećoj zemlji, potrebno je biti otpremljeni pod istim uvjetima i zajedno sa serijom koju reprezentuje ili, ukoliko se šalju odvojeno, potrebno je dokazati da su uzorci i dalje reprezentativni, primjerice, definiranjem i praćenjem uvjeta skladištenja i prometa. Kada kvalificirana osoba uvoznika želi ispitivanje kvalitete vrši na uzorcima uzetim u trećoj zemlji, to mora biti opravdano tehnički.

7. Ispitivanje kvalitete serije i puštanje u promet lijekova koji su uvezeni iz treće zemlje s kojom EU ima sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA)

7.1. Osim ako nije drugačije određeno sporazumom, sporazum o međusobnom priznavanju zadržava zahtjev da kvalificirana osoba s teritorija EC/EEA izda potvrdu ili odobrenje za datu seriju lijeka, prije nego se pusti u promet ili isporučiti u okviru teritorije EC/EEA. Ovisno od pojedinih odredaba iz posebnog sporazuma, kvalificirana osoba uvoznika može prihvatiti potvrdu proizvođača da je serija lijeka proizvedena i kvalitetu ispitan u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet i standardima GMP treće zemlje, pa nije potrebno ponoviti kompletno ispitivanje kvalitete. Kvalificirana osoba uvoznika može izdati certifikat ili odobrenje za puštanje serije lijeka u promet, ako je suglasna s odgovarajućom potvrdom proizvođača, ako je serija lijeka transportovana prema propisanim uvjetima, kao i da je izvršen prijem i da je uskladištena na teritorij EC/EEA od strane uvoznika kako je definirano u dijelu 8. ovog aneksa.

7.2. Ostali postupci, uključujući i one koji se odnose na prijem i ispitivanje kvalitete dijela serije uvezene u različitim vremenskim razdobljima, kao i na različitim lokacijama, treba da su identični kako je definirano u odjeljku 6. ovog aneksa.

8. Rutinske dužnosti, odnosno odgovornosti kvalificirane osobe

8.1. Prije izdavanja certifikata ili odobrenja za puštanje u promet, kvalificirana osoba čija je to dužnost, mora osigurati, u skladu s prethodno navedenim pravilima, da su ispunjeni najmanje sljedeći zahtjevi:

- a) serija i njezina proizvodnja moraju biti u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u promet (uključujući dozvolu koja je potrebna za uvoz, ako se radi o uvozu);
- b) proizvodnja treba biti obavljena sukladno smjernicama GMP ili, u slučaju kada se serija uvozi iz treće zemlje, sukladno GMP koja je barem ekvivalentna smjernicama GMP u EC;
- c) glavni proizvodni i procesi ispitivanja kvalitete trebaju biti validirane; pri čemu su uzeti u obzir stvarni uvjeti proizvodnje i evidencije o proizvodnji serije;
- d) bilo kakva odstupanja ili planirane promjene u proizvodnji ili kontroli kvalitete trebaju biti odobrena od strane osoba koje su za to odgovorne, u skladu s utvrđenim sustavom osiguranja kvalitete. O svim izmjenama koje zahtjevaju izmjene i dopune (varijacije) dozvole za stavljanje lijeka u promet ili dozvole za proizvodnju, potrebno je da obavijeste nadležni organi koji moraju te izmjene i dopune odobriti;
- e) sve potrebne provjere i ispitivanja su izvršena, uključujući svako naknadno uzorkovanje, interne provjere, ispitivanja ili provjere koje se poduzimaju u slučaju odstupanja ili planiranih izmjena;
- f) sva potrebna dokumentacija o proizvodnji i ispitivanju kvalitete mora biti kompletna i potpisana od strane za to odgovornog osoblja;

g) sve provjere su izvršene u skladu s utvrđenim sustavom osiguranja kvalitete;
h) kvalificirana osoba treba uzeti u obzir i sve druge čimbenike o kojima ima saznanje da utječu na kvalitetu serije.

QP može imati dodatne dužnosti sukladno nacionalnim propisima ili administrativnim procedurama.

8.2. QP koja potvrđuje usuglašenost intermedijerne faze proizvodnje, kako je opisano u točki 4.3 ima iste obveze kao i gore navedene, a koje se odnose na odgovarajuću fazu proizvodnje, osim ukoliko nije drugačije određeno ugovorom s drugim kvalificiranim osobama.

8.3. Kvalificirana osoba treba usavršava svoje znanje i iskustvo u pogledu tehničkog i znanstvenog progresa i promjena u sustavu upravljanja kvalitetom, koji su od značaja za kvalitetu proizvoda za koje izdaje potvrdu ili odobrenje za puštanje serije u promet.

8.4. Ako se od kvalificirane osobe traži da izda potvrdu ili odobrenje za puštanje u promet za seriju one vrste proizvoda za koje ne posjeduje dovoljno znanja, primjerice, kada proizvođač za koga on radi uvede u asortiman novi proizvod ili u slučaju kada počne raditi za drugog proizvođača, QP mora najprije osigurati stjecanje odgovarajućeg znanja i iskustva koji su mu potrebni za obavljanje dužnosti iz domena svoje odgovornosti.

U skladu s nacionalnim propisima, od kvalificirane osobe se može zahtijevati da obavjesti nadležne organe o važnim izmjenama zaduženja u okviru njegove odgovornosti i ako je to potrebno kvalificirana osoba treba biti dodatno nominirana za te dužnosti od nadležnih institucija.

9. Rječnik

Pojedine riječi i izrazi upotrebljeni u ovom aneksu imaju specifična značenja, koja su navedena u ovom rječniku. Također treba koristiti i rječnik u glavnom dijelu Vodiča.

Seriya proizvoda u formi poluproizvoda, je serija proizvoda veličine definirane u zahtjevu podnijetom za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, koja je prošla sve faze proizvodnje osim pakiranja u unutarnje pakiranje ili pakiranje u vanjsko pakiranje. Serija poluproizvoda je, npr. serija proizvedenog tekućeg farmaceutskog proizvoda u nepodijeljenom stanju, čvrsti farmaceutski oblici kao što su tablete i kapsule koji nisu pakirane u unutarnje pakiranje, ili napunjene ampule).

Certifikacija, izdavanje odobrenja za seriju gotovog proizvoda je odobrenje u registru ili sličnom dokumentu koje izdaje kvalificirana osoba, prema članku 51. Direktive 2001/83/EC i članku 55 Direktive 2001/82/EC, prije puštanja serije u promet ili distribuciju.

Potvrda je potpisana izjava da je proces proizvodnje ili ispitivanje kvalitete proizvoda izvršeno sukladno GMP i dozvolom za stavljanje lijeka u promet, prema pisanom ugovoru s kvalificiranim osobom odgovornom za izdavanje potvrde za seriju proizvoda prije puštanja u promet.

Seriya gotovog proizvoda

U odnosu na kontrolu gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda definirana je u dijelu 1. Modula 3. točka 3.2.2.5 Direktive 2001/83/EC i dijelu 2. odjeljak F Direktive 2001/82/EC. U kontekstu ovog aneksa, izraz osobito označava seriju proizvoda u finalnom pakiranju za puštanje u promet.

Uvoznik je nositelj dozvole, prema članku 40.3 Direktive 2001/83/EC i članku 44.3 Direktive 2001/82/EC, za uvoz medicinskih proizvoda iz trećih zemalja.

Ugovor o uzajamnom priznavanju

je "odgovarajući sporazum" između EC i treće zemlje-izvoznice, koji se spominje u članku 51 (2) Direktive 2001/83/EC i članku 55 (2) Direktive 2001/82/EC.

Kvalificirana osoba je osoba čije su dužnosti definirane člankom 48. Direktive 2001/83/EC i člankom 52. Direktive 2001/82/EC.

ANEKS 13

ODOBRAVANJE NA PRAĆENJA PARAMETARA

1. Načela

1.1 Definicija pojma odobravanja na praćenja parametara (u daljnjem tekstu PR) koji se koristi u ovom dodatku se bazira na definiciji koju je dala Europska organizacije za kvalitetu: "Sustav odobravanja lijeka za promet kojim se osigurava da je proizvod propisanog kvalitete na temelju podataka prikupljenih tijekom procesa proizvodnje i na temelju usklađenosti sa zahtjevima pravila Dobre proizvođačka prakse (GMP) koji se odnose na PR. ".

1.2. Parametarsko puštanje lijeka treba biti u skladu s osnovnim zahtjevima smjernica GMP, odgovarajućim aneksima i uputama ovog aneksa.

2. Odobrenje na temelju praćenja parametara

2.1. Postoji suglasnost o tome da sveobuhvatna procesna Ispitivanja tijekom procesa mogu osigurati usuglašenost gotovog proizvoda sa specifikacijom u većoj mjeri nego što to može samo ispitivanje gotovog proizvoda.

2.2. Dozvola za PR može se za neke specifične parametre, kao alternativa rutinskom ispitivanju gotovih proizvoda. Dozvolu za PR trebaju zajedno da daju, odbiju ili povuku osobe odgovorne za procjenu kvalitete proizvoda i GMP inspektori.

3. PR za sterilne proizvode

3.1. U ovom aneksu se razmatra samo onaj dio PR serije, koji se odnosi na rutinsko puštanje gotovih proizvoda, bez prethodno provedenog ispitivanja sterilnosti. Nesprovedenje ispitivanja sterilnosti dozvoljeno je samo ako se dokaže da su ostvareni unaprijed zadati, validirane uvjeti, koji u potpunosti osiguravaju sterilnost proizvoda.

3.2. Ispitivanje sterilnosti, zbog statističkih ograničenja metode, daje mogućnost da se otkriju samo značajni propusti u postupku sterilizacije.

3.3. PR serije lijeka može biti odobreno ako evidencije o proizvodnji serije pokazuju ispravnost proizvodnje date serije i pružaju dovoljno dokaza da je proizvodni proces osmišljen i validirane tako da je sterilnost proizvoda osigurana.

3.4. PR serije može se dozvoliti samo za proizvode koji se podvrgavaju završnoj sterilizacije u finalnom pakiranju.

3.5. Za PR mogu biti uzete u obzir metode sterilizacije prema zahtjevima Europske farmakopeje: sterilizacija suhom toplotom, sterilizacija vodenom parom i jonizirajuće zračenje.

3.6. Nije uobičajeno da se razmatra prikladnost potpuno novog proizvoda za PR serije, jer su zadovoljavajući rezultati ispitivanja sterilnosti tijekom određenog vremenskog razdoblja, dio kriterija za donošenje odluke o PR serije. Ako je „novi“ proizvod samo manja varijacija, sa stajališta osiguranja sterilnosti, postojeći podaci o ispitivanju sterilnosti drugih proizvoda mogu se smatrati relevantnim.

3.7. Neophodno je uraditi analizu rizika sustava osiguranja sterilnosti, koja daje procjenu mogućnosti puštanja nesterilnih proizvoda.

3.8. Proizvođač mora imati historijat dobre usklađenosti sa zahtjevima smjernica GMP.

3.9. Prilikom procjene usuglašenosti sa smjernicama GMP, treba uzeti u obzir prethodno zabilježene slučajeve nesterilnosti određenog proizvoda, kao i rezultate ispitivanja sterilnosti tog proizvoda i proizvoda koji prolaze kroz isti ili sličan sustav za osiguranje sterilnosti.

3.10. Iskusno, kvalificirano osoblje za osiguranje sterilnosti i mikrobiolog, moraju redovito biti prisutni na mjestu proizvodnje i sterilizacije.

3.11. Dizajn i originalna validacija određenog proizvoda moraju garantiraju očuvanje integriteta pod svim relevantnim uvjetima.

3.12. U sustavu kontrole izmjena mora se predvidjeti obveza zaposlenih, čija je odgovornost osiguranje sterilnosti, da izvještavaju o svakoj izmjeni.

3.13. Mora postojati sustav za ispitivanje mikrobiološke kontaminiranosti proizvoda prije sterilizacije.

3.14. Mora da se isključi svaka mogućnost miješanja steriliziranih i nesterilisanih proizvoda. Fizičke barijere ili validirane elektronički sustavi mogu spriječiti takvu mogućnost.

3.15. Potrebno je kroz najmanje dva neovisna sustava provjeriti da li zapisi o sterilizaciji odgovaraju specifikaciji. Ovaj sustav provjere mogu čine dva operatera ili validirane kompjuterizirani sustav i jedna osoba koja vrši provjeru.

3.16. Prije PR svake serije proizvoda, potrebno je da se potvrdi sljedeće:

- da je obavljeno planirano održavanje i rutinske provjere sterilizatori koji se upotrebljava;
- da su odgovorne osobe za osiguranje sterilnosti i mikrobiolog, odobrili sve popravke i modifikacije;
- da su svi instrumenti kalibrisan;
- da je sterilizator validirane za odgovarajući raspored punjenja i proizvod koji je u njemu bio podvrgnut postupku sterilizacije.

Nakon što se dobije dozvola, odnosno odobrenje za parametarsko puštanje, odluka o puštanju ili odbijanju serije treba da se temelji na usklađenost s odobrenim specifikacijama.

Neusklađenost sa specifikacijom mora se uzeti u obzir za parametarsko puštanje, bez obzira na kasnije zadovoljavajuće rezultate ispitivanja sterilnosti.

Napomena:

Ovaj aneks treba primijeniti zajedno sa CPMP/QWP/3015/99 koji je Europska komisija za lijekove (CPMP) usvojilo veljače 2001.

ANEKS 14

REFERENTNI I KONTROLNI UZORCI

1. Opseg

1.1 Ovaj dodatak vodiču za GMP daje smjernice za uzimanje i spremanje referentnih uzoraka polaznih materijala, materijala za pakiranje i gotovih proizvoda, kao i kontrolnih uzoraka gotovih proizvoda.

Posebni zahtjevi za lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju dati su u aneksu 9. Ovaj aneks također sadrži smjernice za uzimanje kontrolnih uzoraka paralelno uvezenih, odnosno distribuiranih lijekova.

2. Načela

2.1 Uzorci se čuvaju iz dva razloga: prvo da bi se obezbjedio uzorak za analitičko ispitivanje i kao drugo, da bi se obezbjedio primjerak gotovog proizvoda. Uzorci se stoga svrstavaju u dvije kategorije:

- **referentni uzorak:** uzorak serije polaznog materijala, materijala za pakiranje ili gotovog proizvoda koji se čuva radi analize za vrijeme roka trajanja date serije, ukoliko za tim bude potrebe. U slučaju kada njihova stabilnost to dozvoljava, treba da se čuvaju i referentni uzorci iz kritičnih faza proizvodnje (npr. oni koje je potrebno analitički testirati i odobriti za daljnju uporabu) ili uzorci međuproizvodi koji su prevezeni izvan kontrole proizvođača.

- **kontrolni uzorak:** uzorak potpuno upakovanog proizvoda iz serije gotovih proizvoda. Ovakav uzorak se čuva radi identifikacije, npr. izgleda, pakiranja, obilježavanja, sažetka karakteristika lijeka, upute za pacijenta, broja serije, datuma isteka roka uporabe, ako se pojavi potreba za tim tijekom roka trajanja date serije. U izuzetnim slučajevima nije potrebno

čuvati duple uzorke npr. kada se pakiraju male serije proizvoda za različita tržišta ili kada je u pitanju veoma skup proizvod.

Za gotove proizvode, u većini slučajeva referentni i kontrolni uzorci su identični, tj. čuvaju se kao potpuno upakovane jedinice proizvoda. U tim slučajevima, referentni i kontrolni uzorci se mogu smatrati međusobno zamjenjivim.

2.2. Neophodno je da se kod proizvođača, uvoznika ili na prijavljeno mjestu puštanja serije lijeka u promet, kako je definirano u poglavljima 7 i 8, čuvaju referentni, odnosno kontrolni uzorci svake proizvedene serije gotovog proizvoda, kao i da proizvođač čuva referentni uzorak serije polaznog materijala (uzeti u obzir određene iznimke - vidjeti stavak 3.2 u nastavku), odnosno međuproizvodi. Svako mjesto proizvodnje gdje se vrši pakiranje treba čuvati referentne uzorke svake serije materijala za pakiranje, unutarnjeg i tiskanog.

Prihvatljivo je čuvanje uzoraka materijala za pakiranje kao sastavnog dijela referentnog, odnosno kontrolnog uzorka gotovog proizvoda.

3. Vrijeme čuvanja

3.1. Referentni i kontrolni uzorci svake serije gotovog proizvoda trebaju se čuvati najmanje godinu dana nakon isteka roka uporabe. Referentni uzorak treba da se čuva u svom originalnom unutarnjem pakiranju ili u pakiranju napravljenom od istog materijala kao i unutarnje pakiranje u kojem se gotov proizvod stavlja u promet (za veterinarske lijekove koji ne spadaju u imunološke proizvode).

3.2. Osim ako zakon države članice, koja je ujedno i zemlja proizvodnje, ne propisuje duži period, uzorci polaznih materijala (osim otapala, plinova ili vode koja se koristi u procesu proizvodnje), trebaju se čuvati najmanje dvije godine nakon puštanja lijeka u promet. Taj period može biti skraćen ukoliko je period stabilnosti materijala kraći, kako je navedeno u relevantnoj specifikaciji. Materijal za pakiranje treba čuvati do isteka roka upotrebe gotovog proizvoda.

4. Veličina referentnih i kontrolnih uzoraka

4.1 Veličina referentnog uzorka mora biti dovoljna da omogući, barem u dva navrata, cjelokupno analitičko ispitivanje te serije sukladno registracijskom dokumentacijom koja je procijenjena i odobrena od strane nadležnog organa.

4.2. Nacionalni propisi, tamo gdje su u primjeni, koji se odnose na veličinu referentnih uzoraka i ako je neophodno, kontrolnih uzoraka, treba da se poštuju.

4.3. Referentni uzorci trebaju biti reprezentativni za seriju polaznog materijala, međuproizvodi ili gotovog proizvoda iz koje su uzeti. Mogu se uzimaju i drugi uzorci koji služe za praćenje najkritičnijih dijelova procesa (npr. početka ili kraja procesa). Kada se serija pakira u dva ili više odvojenih procesa pakiranja, treba uzeti najmanje po jedan kontrolni uzorak iz svakog procesa pakiranja. Bilo koji predloženi iznimka od naprijed navedenog treba se obrazložiti i sa njim treba da se složi relevantan nadležni organ.

4.4. Treba se osigurati da svi neophodni analitički materijali i oprema budu na raspolaganju ili da se mogu lako nabaviti, kako bi se mogli izvršiti svi testovi dati u specifikaciji, do godinu dana nakon isteka roka uporabe posljednje proizvedene serije.

5. Uvjeti čuvanja

5.1. Spremanje referentnih uzoraka gotovih proizvoda i aktivnih supstanci treba biti u skladu s važećom verzijom Smjernica za određivanje uvjeta čuvanja medicinskih proizvoda i aktivnih supstanci.

5.2. Uvjeti čuvanja trebaju biti u skladu s dozvolom za stavljanje lijeka u promet (npr. čuvanje u hladnim komorama kada je to potrebno).

6. Pisani ugovori

6.1. Kada nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet nije isto pravno lice za prijavljeno mjesto puštanja serije lijeka u promet u okviru EEA, odgovornost za uzimanje i spremanje referentnih, odnosno kontrolnih uzoraka treba se definirati u pisanom ugovoru koji potpisuju

obje ugovorne strane u skladu s Poglavljem VII pravila GMP. Ovo se primjenjuje i u slučaju kada se neki od postupaka proizvodnje ili puštanje serije lijeka u promet izvode na mjestu različitom od onog koje ima potpunu odgovornost za seriju lijeka na EEA tržištu, a pisanim ugovorom između ugovornih strana trebaju biti definirane pojedinačne odgovornosti za uzimanje i spremanje referentnih, odnosno kontrolnih uzoraka.

6.2. Kvalificirana osoba koja pušta seriju lijeka u promet treba osigurati da svi relevantni referentni i kontrolni uzorci budu dostupni u razumnom vremenskom roku. U slučaju kada je to potrebno, moraju postojati pisani ugovori o ovakvim dogovorima.

6.3. Kada se proizvodnja gotovog proizvoda obavlja na više proizvodnih mjesta, dostupnost pisanih ugovora je ključni element za kontrolu uzimanja i čuvanja referentnih i kontrolnih uzoraka.

7. Referentni uzorci - opći podaci

7.1. Referentni uzorci služe za analizu i stoga trebaju biti dostupni laboratoriji koja koristi validirane metode. Za uzorke polaznih materijala koji se koriste za proizvodnju lijekova u EEA, to je mjesto proizvodnje gotovog proizvoda. Za uzorke gotovih proizvoda koji su proizvedeni u okviru EEA, to je mjesto proizvodnje gotovog proizvoda.

7.2. Za gotove proizvode proizvedene u zemlji izvan EEA.

7.2.1. Tamo gdje vrijedi Sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA), referentni uzorci mogu se uzeti i čuvaju na mjestu proizvodnje gotovog proizvoda. Ovo mora biti definirano u pisanoj ugovoru (kao što je spomenuto u prethodnoj točki 6) između uvoznika, odnosno mjesta puštanja serije lijeka u promet i proizvođača koji se nalazi izvan EEA.

7.2.2. Tamo gdje ne vrijedi Sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA), referentni uzorci gotovog proizvoda mogu se uzeti i čuvaju od strane proizvođača koji ima dozvolu za proizvodnju, a koji se nalazi u okviru EEA. Ovi uzorci treba da se uzimaju u skladu s pisanim ugovorom (ili ugovorima) zaključenim između svih ugovornih strana. Ove uzorke je najbolje čuvati na mjestu gdje su obavljena testiranja za uvoz.

7.2.3. Referentni uzorci polaznih i materijala za pakiranje treba da se čuvaju na mjestu proizvodnje gdje su korišteni za proizvodnju medicinskih proizvoda.

8. Kontrolni uzorci - opće odredbe

8.1. Kontrolni uzorci trebaju biti reprezentativni za cijelu seriju gotovih proizvoda koji se distribuiraju u okviru EEA i namijenjeni su za ispitivanje u cilju potvrđivanja netehničkih osobina koje trebaju biti u suglasnosti s dozvolom za stavljanje u promet ili zakonskom regulativom EU. Zbog toga se kontrolni uzorci trebaju čuvati u okviru EEA. Najbolje je da se čuvaju na mjestu gdje se nalazi kvalificirana osoba koja pušta seriju lijeka u promet.

8.2. U skladu s prethodnom točkom 8.1, kada je na snazi MRA i kada se referentni uzorci čuvaju kod proizvođača u zemlji izvan EEA (navedeno u točki 7.2.2.), Odvojeni kontrolni uzorci trebaju se čuvati unutar EEA.

8.3. Kontrolni uzorci trebaju se čuvati u objektima proizvođača koji ima dozvolu za proizvodnju, kako bi se nadležnim tijelima omogućio lakši pristup.

8.4. Kada je više od jednog mjesta proizvodnje unutar EEA uključeno u proizvodnju, pakiranje, kontrolu, odnosno puštanje serije u promet, ovisno od proizvoda, odgovornost za uzimanje i čuvanje kontrolnih uzoraka treba biti definirana pisanim ugovorom zaključenim između ugovornih strana.

9. Referentni i kontrolni uzorci za paralelno uvezene, odnosno distribuirane proizvode

9.1. Kada se vanjsko pakiranje proizvoda ne otvara, treba da se čuva samo materijal za pakovanje koji je korišten, jer ne postoji, ili je nizak rizik od miješanja proizvoda.

9.2. Kada se vanjsko pakiranje otvara, na primjer, da bi se promijenila kartonska kutija ili uputstvo za pacijenta, onda treba da se čuva po jedan kontrolni uzorak za svaki postupak pakiranja, jer postoji rizik od zamjene proizvoda tijekom prepakiranja. Važno je omogućiti brzo otkrivanje odgovornosti u slučaju zamjene proizvoda (originalni proizvođač ili

prepakivač u slučaju paralelnog uvoza proizvoda) i određivanje opsega povlačenja iz prometa u slučaju da je to potrebno.

10. Referentni i kontrolni uzorci u slučaju prestanka rada proizvođača

10.1. Kada proizvođač prestane sa radom i kada se dozvola za proizvodnju ukinuti, opozvati ili prestane vrijediti, vjerovatno će biti u prometu mnoge serije lijekova koje je proizveo taj proizvođač, a kojima rok upotrebe nije istekao. Da bi te serije proizvoda mogle ostati u prometu, proizvođač mora napraviti precizne ugovore o prijenosu referentnih i kontrolnih uzoraka i odgovarajuće GMP dokumentacije na ovlaštena mjesta spremanja. Proizvođač treba dokazati nadležnom tijelu da su ugovori o čuvanju uzoraka zadovoljavajući i da će uzorci biti dostupni, ako bude potrebe za tim, za eventualno ispitivanje.

10.2. Ukoliko proizvođač nije u poziciji da napravi potrebne ugovore to može biti delegiran nekom drugom proizvođaču. Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet mjerodavan je odrediti drugog proizvođača i pružiti sve potrebne informacije nadležnim organima. Osim toga, nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet, u vezi s predloženim ugovorima za spremanje referentnih i kontrolnih uzoraka, treba da konsultuje nadležno tijelo svake od zemalja članica u kojoj je puštena u promet bilo koja serija kojoj nije istekao rok trajanja.

10.3. Ovi uvjeti se također odnose na slučaj prestanka rada proizvođača koji se nalazi izvan EEA. U tom slučaju, uvoznik je odgovoran da osigura zaključivanje takvih ugovora i da konzultira nadležne organe.

RJEČNIK

Definicije ovdje navedene primjenjuju se za izraze koji se koriste u Vodiču GMP. One mogu imati drugo značenje u drugim kontekstima.

Zračna ustava

Zatvoren prostor sa dvoje ili više vrata, koji je smješten između dvije ili više prostorije, npr. različitih klasa čistoće, u svrhu kontroliranja toka zraka između ovih prostorija. Može biti personalna (za zaposlenike) ili materijalna (za materijale).

Serija

Serija je određena količina polaznih supstanci, materijala za pakiranje ili proizvoda dobivenih u jednom procesu ili seriji procesa tako da se može očekivati da su homogeni.

Napomena:

Radi završetka neke faze u određenom postupku proizvodnje, moguće je da serija mora biti podijeljena na brojne podserije, koje će kasnije biti sjedinjene u finalnu homogenu seriju. U slučaju kontinuirane proizvodnje, serija mora odgovarati točno definiranom procesu proizvodnje, koji se karakterizira očekivanom homogenošću.

U definiciji ispitivanja kvalitete gotovog proizvoda datoj u Aneksu 1. Direktive 2001/83/EC, koju je zamijenila Direktiva 2003/63/EC, pod serijom lijeka smatra se: „ukupna količina gotovog proizvoda (finalnog farmaceutskog oblika) proizvedenog od iste početne količine polaznih supstanci i koje potječu od jedne serije proizvodnih postupaka ili jednog postupka sterilizacije ili, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina gotovog proizvoda proizvedena u određenom vremenskom razdoblju“.

Broj serije

Određena kombinacija brojeva i/ili slova koja specifično identificiraju seriju.

Bioreaktor

Zatvoren sustav, kao npr. fermentor, u koji se biološki agensi uvode zajedno s drugim tvarima u cilju njihovog umnožavanja ili proizvodnje supstanci reakcijom s drugim jedinjenja.

Bioreaktori su obično opremljeni uređajima za podešavanje uvjeta, kontrolu, spajanje, dodavanje i ispuštanje supstanci.

Biološki agensi

Biološki agensi su mikroorganizmi, koji mogu biti patogene ili ne, uključujući i mikroorganizme dobivene genetskim inženjering, zatim kulture stanica i endoparazita.

Poluproizvod

Proizvod kod kojeg su završene sve faze izrade, ali ne i finalno pakiranje.

Kalibracija

Kalibracija je skup operacija kojima se, pod određenim uvjetima, utvrđuje odnos između vrijednosti koje pokazuje mjerni instrument ili mjerni sustav, ili vrijednosti predstavljenih mjerenje supstanci i odgovarajućih poznatih vrijednosti referentnih standarda.

Kultura ćelije

Rezultat *in vitro* rasta stanica izoliranih iz višećelijskih organizama.

Čist prostor

Prostor s definiranom kontrolom kontaminacije sredine česticama i mikroorganizmima, konstruiran i korišten na takav način da smanji unošenje, nakupljanje i zadržavanje kontaminata u zraku.

Napomena: Različiti stupnjeva kontrole okoliša definirani su u dodatku smjernica za proizvodnju sterilnih medicinskih proizvoda - dodatak 1.

Čist izoliran prostor

Čist, odnosno izoliran prostor (čista soba) je prostor projektiran tako da se koristi na način koji omogućuje istovremeno ispunjavanje uvjeta čistog prostora i ograničenog prostora, odnosno čiste prostorije (čista soba).

Izolovanje

Akcija izolovanja biološkog agensa ili drugog čimbenika unutar definiranog prostora.

Primarno izoliranje: Sustav izolovanja koji sprječava izlazak biološkog agensa u neposrednu radnu sredinu. Ono uključuje uporabu zatvorenih kontejnera ili sigurnosnih bioloških kabineta zajedno sa zaštitnim radnim procedurama.

Sekundarno izoliranje: Sustav izolovanja koji sprječava izlazak biološkog agensa u vanjsku sredinu ili u drugi radni prostor. Ono uključuje uporabu prostorija sa specijalno dizajniranim manipulirajući zrakom, postojanje zračnih ustava ili sterilizatori za izlazak materijala i zaštitnim radnim procedurama. U mnogim slučajevima može se koristiti za povećanje učinkovitosti primarne izoliranosti.

Izolovan prostor

Prostor koji je konstruiran i radi na takav način (opremljen sa odgovarajućim sustavom za zrak i filtracijom) da sprječava kontaminaciju vanjske sredine biološkim agensima iz tog prostora.

Kontroliran prostor

Prostor koji je projektiran tako da postoji kontrola unosa potencijalnih kontaminanata (dovod zraka čiji kvalitetu približno odgovara stupnju čistoće klase D može biti odgovarajući) i posljedice slučajnog oslobađanja živih organizama. Stupanj primjenjene kontrole treba biti primjeren prirodi organizama koji se koriste u procesu. U ovom prostoru, u najmanjem, mora se održavati negativan tlak u odnosu na vanjsku sredinu i mora biti osigurano učinkovito uklanjanje manjih količina kontaminanata nošenih zrakom.

Računarski sistem

Sustav koji obuhvaća unošenje podataka, elektroničku obradu i proizvodnju informacija koje se koriste za izvještaje ili za automatsku kontrolu.

Kroskontaminacija

Kontaminacija materijala ili proizvoda s drugim materijalom ili proizvodom.

Crude plant

Svježa ili osušena ljekovita biljka ili njeni dijelovi.

Kriogeni kontejner

Kontejner dizajniran za spremanje tekućeg plina na ekstremno niskoj temperaturi.

Cilindar

Kontejner dizajniran za spremanje plina pod visokim tlakom.

Egzotično organizam

Biološki agens za koji odgovorajuće bolest ne postoji u datoj zemlji ili zemljopisnom području, ili je bolest predmet profilaktičkih mjera ili je poduzet program iskorjenjivanja bolesti u datoj zemlji ili zemljopisnom prostoru.

Gotov proizvod

Medicinski proizvod koji je prošao sve faze proizvodnje, uključujući pakiranje u finalni kontejner.

Biljni medicinski proizvod

Medicinski proizvod koji sadrži, kao aktivnu komponentu, biljni materijal i/ili biljni ljekoviti preparat.

Infektivan

Kontaminiran sa stranim biološkim agensom i zbog toga u stanju raširi infekciju.

Kontrola tijekom procesa

Provjere koje se izvode tijekom proizvodnje da bi se pratio i ako je potrebno podesio proces i osiguralo da je proizvod usklađen sa specifikacijom. Kontrola okoliša ili opreme može se također smatrati dijelom kontrole u toku procesa.

Međuproizvodi

Djelimično prerađen materijal koji se mora podvrgnuti proizvodnim fazama prije nego što postane bulk proizvod.

Pogonska

Oni plinovi koji na normalnoj temperaturi i tlaku punjenja ostaju tekući u cilindru.

Cijev sa više otvora

Oprema ili aparati dizajnirani omogućiti da se jedan ili više kontejnera s plinom pune paralelno iz istog izvora.

Proizvodnja

Sve aktivnosti u vezi nabave polaznih supstanci, pakovnog materijala i proizvoda, proces proizvodnje, procesna kontrola, odobravanje supstanci i materijala za proizvodnju, odnosno puštanje u promet gotovog proizvoda, skladištenje, distribucija lijekova i odgovarajuća ispitivanja kvalitete gotovog proizvoda.

Proizvođač

Nositelj Odobrenja za proizvodnju što je dano u članku 40 Direktive 2001/83/EC.

Ljekovita biljka

Cijela ili dio biljke koja se koristi u medicinsku svrhu.

Lijek

Svaka tvar ili kombinacija tvari koja se koristi za liječenje ili sprječavanje bolesti kod ljudi ili životinja.

Svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može aplicirati na ljude ili životinje u svrhu medicinskog dijagnosticiranja ili obnavljanja, korekcije ili modificiranja fizioloških funkcija kod ljudi ili životinja također se smatra lijekom.

Pakovanje

Sve operacije, uključujući punjenje i etiketiranje, kojima se bulk proizvod podvrgava da bi prešao u gotov proizvod tj. da bi se završio proces proizvodnje.

Napomena: sterilno punjenje se ne bi trebalo promatrati kao dio pakiranja, bulk proizvod se

puni, ali se ne pakira završno, u primarni kontejner.

Pakovni materijal

Materijal koji se koristi za pakiranje lijeka, osim zbirnog pakiranja koje se koristi prilikom transporta ili prijenosa. Materijal za pakiranje može biti za unutarnje ili vanjsko pakiranje ovisno od toga da li će biti u direktnom kontaktu s proizvodom ili ne.

Procedure

Opisi operacija koji se brinu da su poduzete sve aktivnosti kao i mjere koje se izravno ili neizravno odnose na proizvodnju.

Proizvodnja

Sve operacije uključene u izradu lijeka, od prijema materijala, izrade i pakiranja do njegovog kompletiranja kao gotovog proizvoda.

Kvalifikacija

Dokumentiran postupak kojim se potvrđuje da sva oprema i sustav funkcioniraju ispravno i daju konzistentno očekivane rezultate. Termin validacija se nekad upotrebljava i u širem značenju obuhvaćajući pojam kvalifikacije.

Kontrola kvalitete

Vidi Poglavlje I iz općih smjernica GMP.

Karantena

Status startnih ili pakovnih materijala, intermedijera, bulk ili gotovih proizvoda odvojenih fizički ili drugim učinkovitim sredstvima dok se ne donese odluka o njihovom odobravanju ili odbijanju.

Radiofarmaceutici

“Radiofarmaceutici“ su lijekovi koji, kada su pripremljeni za upotrebu, sadrže jedan ili više radionukleida (radioaktivnih izotopa) korištenih u medicinsku svrhu (članak 1 (16) Direktive 2001/83/EC).

Usklađivanje

Usporedba između teoretski i aktualno proizvedenog ili iskorištenog proizvoda ili materijala.

Zapis

Vidi Poglavlje IV iz općih smjernica GMP.

Dorado

Uvođenje cijele ili dijela prethodnih serija zahtjevanog kvaliteta u drugu seriju u određenoj fazi proizvodnje.

Ponovno obrada

Prerada cijele ili dijela serije proizvoda neodgovarajućeg kvaliteta od određene fazeproizvodnje, tako da se njen kvalitet može učiniti prihvatljivim, jednom ili više dodatnih operacija.

Povrat

Vraćanje lijeka koji može, ali ne mora imati narušen kvalitetu proizvođaču ili distributeru.

Specifikacija

Vidi Poglavlje IV iz općih smjernica GMP

Sirovina

Svaka supstanca koja se koristi u proizvodnji lijeka, isključujući pakovne materijale.

Sterilnost

Sterilnost je odsustvo živih mikroorganizama. Uvjeti testa sterilnosti dati su u Europskoj farmakopeji.

Sustav

Koristi se u smislu reguliranja međusobnih aktivnosti i tehnike koje su objedinjene da čine organiziranu cjelinu.

Validacija

Dokumentiran postupak sukladno aneksu 11 smjernica Dobre proizvođačka prakse, kojim se potvrđuje da metode, sustavi, oprema, procesi, određeni proizvodni postupak ili sveukupne aktivnosti u proizvodnji nekog lijeka, polazne supstance i pakovni materijali dovode dosljedan do očekivanih rezultata.