

Smjernice Dobre proizvođačke prakse

Uvod

Farmaceutska industrija u Evropskoj uniji održava visoke standarde Obezbjedenja kvaliteta u razvoju, proizvodnji i kontroli lijekova. Postupkom za izdavanje dozvole za lijek obezbijedena je usaglašenost lijekova sa važećim zahtjevima u pogledu bezbjednosti, kvaliteta i efikasnosti, koju procjenjuju nadležne institucije. Postupkom za izdavanje dozvole za proizvodnju obezbijedeno je da svi lijekovi koji imaju dozvolu za lijek na evropskom tržištu budu proizvedeni/uvezeni od strane proizvođača koji posjeduju dozvolu za proizvodnju i koji su redovno inspektovani od strane nadležnih institucija, uz načela Upravljanja rizicima kvaliteta. Dozvola za proizvodnju neophodna je svim proizvođačima lijekova u Evropskoj uniji, bez obzira da li je lijek u prometu u Uniji ili van nje.

Dvije direktive koje propisuju načela i smjernice Dobre proizvođačke prakse (Good Manufacturing Practice, GMP) za lijekove, usvojene su od strane Komisije Evropske unije. Direktiva 2003/94/EC se odnosi na lijekove koji se koriste u humanoj medicini, dok se Direktiva 91/412/EEC odnosi na lijekove koji se koriste u veterinarskoj medicini. U saglasnosti sa ovim načelima objavljene su detaljne smjernice u Vodiču za Dobru proizvođačku praksu, koje će se koristiti prilikom procjene dokumentacije za izdavanje dozvole za proizvodnju lijekova i kao osnova za inspekciju proizvođača lijekova.

Načela Dobre proizvođačke prakse i detaljne smjernice odnose se na sve proizvodne postupke za koje je potrebna dozvola prema članu 40 Direktive 2001/83/EC, članu 44 Direktive 2001/82/EC i članu 13 Direktive 2001/20/EC, izmijenjene i dopunjene. Smjernice Dobre proizvođačke praksa odnose se i na sve ostale farmaceutske proizvodne postupke, kao što su oni koji se obavljaju u bolnicama.

Sve države članice i industrija su se saglasile da se u proizvodnji lijekova koji se koriste u veterinarskoj medicini primenjuju isti zahtjevi smjernica Dobre proizvođačke prakse koji se primenjuju i u proizvodnji lijekova koji se koriste u humanoj medicini. Izvjesne osobenosti u smjernicama Dobre proizvođačke prakse date su u dva posebna aneksa namijenjena lijekovima koji se koriste u veterinarskoj medicini i imunološkim lijekovima za primjenu u veterinarskoj medicini.

Vodič sa smjernicama se sastoji od tri dijela i dopunjen je nizom aneksa. Dio I obuhvata načela Dobre proizvođačke prakse za proizvodnju lijekova. Dio II obuhvata smjernice Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazne supstance u proizvodnji lijekova. Dio III obuhvata dokumenta povezana s Dobrom proizvođačkom praksom, koja razjašnjavaju regulatorna očekivanja.

Poglavlja iz "osnovnih zahtjeva" Dijela I zasnivaju se na načelima definisanim u Direktivama 2003/94/EC i 91/412/EEC. Poglavlje 1 "Upravljanje kvalitetom" daje osnovni koncept obezbjedenja kvaliteta koji se primenjuje u proizvodnji lijekova. Stoga, u svakom sljedećem poglavlju data su načela koja daju kratak pregled ciljeva obezbjedenja kvaliteta koji se odnose na to poglavlje i dio teksta koji proizvođaču obezbjeđuje dovoljno detalja kako bi bio upoznat sa značajnim principima koje treba uzeti u obzir prilikom implementacije načela.

Prema revidiranom članu 47 i članu 51, respektivno, Direktive 2001/83/EC odnosno Direktive 2001/82/EC, kako su izmijenjene i dopunjene, Komisija Evropske unije je propisala i objavila detaljne smjernice o načelima Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazne supstance u proizvodnji lijekova. Dio II ustanovljen je na osnovu

smjernice izrađene na nivou ICH, objavljene kao smjernica ICH Q7A o „aktivnim farmaceutskim sastojcima“. Ima proširenu primjenu i u sektoru humane medicine i veterinarske medicine.

Osnovnim zahtjevima Dobre proizvođačke prakse, predstavljenim u Dijelu I i Dijelu II, dodati su posebni aneksi u kojima su dati detaljni zahtjevi u vezi sa specifičnim područjima primjene. Za neke proizvodne procese, primenjuju se različiti aneksi istovremeno (npr. aneks o sterilnim proizvodima i aneks o radiofarmaceutskim, odnosno biološkim proizvodima).

Glosar nekih termina koji se koriste u smjernicama nalazi se poslije aneksa. Dio III namijenjen je da obuhvati niz dokumenata povezanih sa GMP, koji nisu detaljne smjernice o načelima Dobre proizvođačke prakse propisanim Direktivama 2003/94/EC i 91/412/EC. Cilj Dijela III je da razjasni regulatorna očekivanja i treba ga posmatrati kao izvor informacija o aktuelnim primjerima najbolje prakse. Detalji o primjenjivosti biće zasebno opisani u svakom dokumentu.

Smjernice ne obuhvataju aspekte bezbjednosti osoblja zaposlenog u proizvodnji. To može biti od izuzetnog značaja u proizvodnji nekih lijekova kao što su visoko reaktivni, biološki i radioaktivni lijekovi. Ova pitanja uređena su u drugim propisima Unije ili u nacionalnim propisima.

Smjernice podrazumijevaju da su zahtjevi iz dozvole za lijek koji se odnose na bezbjednost, kvalitet i efikasnost, sistemski inkorporirani u sve proizvodne, kontrolne i postupke puštanja serije lijeka u promet nosioca dozvole za lijek.

Proizvodnja lijekova se tokom dugog niza godina obavlja u skladu sa smjernicama Dobre proizvođačke prakse, tako da ona nije regulisana CEN/ISO standardima. CEN/ISO standardi su razmatrani, ali terminologija ovih standarda nije implementirana u ovom izdanju. Uzeto je u obzir da postoje prihvatljive metode, pored onih koje su opisane u Smjernicama, kojima se mogu dostići principi Upravljanja kvalitetom. Smjernicama se ne želi spriječiti razvoj novih koncepata ili novih tehnologija koje su validirane i koje obezbjeđuju nivo Upravljanja kvalitetom koji je najmanje isti kao onaj zahtijevan smjernicama.

Smjernice Dobre proizvođačke prakse se redovno ažuriraju kako bi odražavale kontinuirano poboljšanje najboljih praksi u području kvaliteta. Izmjene će biti dostupne javnosti na internet stranici Evropske komisije.

Važeća je poslednja ažurirana verzija Vodiča sa smjernicama, objavljena na internet stranici Evropske Komisije (EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines).

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Poglavlje 1 Farmaceutski sistem kvaliteta

Principi

Nosilac dozvole za proizvodnju lijekova mora da obavlja proizvodnju na način kojim je obezbijeđeno da lijekovi odgovaraju predviđenoj namjeni, zahtjevima dozvole za lijek ili odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja, kada je potrebno, i da u pogledu bezbjednosti, kvaliteta i efikasnosti ne predstavljaju opasnost po zdravlje pacijenta. Za ispunjenje svih zahtjeva kvaliteta odgovorno je više rukovodstvo proizvođača, a u njihovoj realizaciji zahtijeva se aktivno učešće i posvećenost osoblja iz različitih organizacionih djelova i različitog nivoa odgovornosti unutar kompanije, kao i svih dobavljača i distributera koji saraduju sa proizvođačem. Da bi zahtjevi kvaliteta bili ispunjeni odgovorno, mora da postoji sveobuhvatno projektovan i korektno sproveden Farmaceutski sistem kvaliteta (Pharmaceutical Quality System)¹ koji obuhvata Dobru proizvođačku praksu (GMP) i Upravljanje rizicima kvaliteta (Quality Risk Management). Sistem treba da bude u potpunosti dokumentovan, a njegova efikasnost da se redovno prati. Svi segmenti Farmaceutskog sistema kvaliteta treba da raspolažu odgovarajućim, kompetentnim osobljem, odgovarajućim i dovoljnim prostorima, opremom i objektima. Postoje i dodatne zakonske obaveze za nosioca dozvole za proizvodnju i kvalifikovano(a) lice(a) za puštanje serije lijeka u promet.

Osnovni koncepti sistema obezbjeđenja kvaliteta, Dobre proizvođačke prakse i kontrole Upravljanja rizicima kvaliteta međusobno su povezani. Oni su ovdje opisani na način kojim žele da se naglase njihovi međusobni odnosi i presudan značaj u proizvodnji i kontroli kvaliteta lijekova.

Farmaceutski sistem kvaliteta¹

1.1 Upravljanje kvalitetom je široki koncept koji obuhvata sve značajne elemente koji pojedinačno ili zajedno utiču na kvalitet proizvoda. To je skup svih organizovanih postupaka preduzetih u cilju obezbjeđenja takvog kvaliteta lijekova koji je neophodan za njihovu nameravanu upotrebu, i stoga obuhvata Dobru proizvođačku praksu.

1.2 Dobra proizvođačka praksa odnosi se na faze životnog ciklusa od proizvodnje lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja, transfera tehnologija, komercijalne proizvodnje do prekida proizvodnje proizvoda. Međutim, Farmaceutski sistem kvaliteta može se proširiti na fazi životnog ciklusa farmaceutskog razvoja, kao što je opisano u smjernici ICH Q10, koja iako opcionalna, treba da olakša inovativnost i stalno unapređivanje i ojača veze između aktivnosti farmaceutskog razvoja i proizvodnih aktivnosti. ICH Q10 je reprodukovana u Dijelu III Smjernica i može se koristiti kao dodatak sadržaju ovog poglavlja.

1.3 Veličina i složenost djelatnosti kompanije moraju se uzeti u obzir prilikom razvoja novog farmaceutskog sistema kvaliteta ili modifikovanja postojećeg. U dizajn sistema treba ugraditi odgovarajuća načela upravljanja rizikom, uključujući korišćenje odgovarajućih alata. Dok neki aspekti sistemom mogu biti na nivou cijele kompanije, a drugi specifični za lokaciju, efikasnost sistema se obično pokaže na nivou lokacije.

1.4 Farmaceutski sistem kvaliteta odgovarajući za proizvodnju lijekova mora da obezbijedi sljedeće:

- (i) realizacija proizvoda postiže se projektovanjem, planiranjem, implementacijom,

¹Član 6 Direktive 2003/94/EC i Direktive 91/412/EEC zahtijeva da proizvođači uspostave i sprovede efikasan farmaceutski sistem obezbjeđenja kvaliteta. Pojam Farmaceutski sistem kvaliteta koristi se u ovom poglavlju radi dosljednosti s terminologijom smjernice ICH Q10. Za potrebe ovog poglavlja ovi pojmovi mogu se smatrati međusobno zamjenjivim.

održavanjem i kontinuiranim unapređivanjem sistema koji omogućuje konzistentnu isporuku proizvoda s odgovarajućim svojstvima kvaliteta;

(ii) saznanjima o proizvodu i procesu upravlja se kroz sve faze životnog ciklusa;

(iii) da su lijekovidizajnirani i razvijeni na način da uzimaju u obzir zahtjeve Dobre proizvođačke prakse;

(iv) da su postupci proizvodnje i kontrole kvaliteta jasno definisani i da je Dobra proizvođačka praksa usvojena;

(v) da su odgovornosti rukovodioca jasno utvrđene;

(vi) uređenja postoje za proizvodnju, snabdijevanje i upotrebu ispravnih polaznih materijala i materijala za pakovanje, odabir i praćenje dobavljača i za provjeru da svaka isporuka dolazi iz odobrenog lanca snabdijevanja;

(vii) postoje procesi kako bi se osiguralo upravljanje ugovornim aktivnostima;

(viii) utvrđeno je stanje kontrole i održava se razvojem i korišćenjem efikasnog sistema praćenja i kontrole za izvođenje procesa i kvalitet proizvoda.

(ix) Rezultati praćenja proizvoda i procesa uzimaju se u obzir prilikom puštanja serije u promet, prilikom istraživanja odstupanja, i, s ciljem preduzimanja preventivnih mjera kako bi se izbjegla potencijalna odstupanja u budućnosti.

(x) vrše se sve potrebne kontrole međuproizvoda, i sve druge kontrole u toku procesa i validacije;

(xi) kontinuirano unapređivanje je olakšano implementacijom poboljšanog kvaliteta koji odgovara trenutnom nivou procesa i poznavanja proizvoda.

(xii) postoje dogovori za prospektivnu evaluaciju planiranih izmjena i njihovo odobrenje prije sprovođenja, uzimajući u obzir regulatorna obavještenja i odobrenja kada je to potrebno;

(xiii) nakon implementacije bilo kakve promjene, sprovodi se evaluacija kako bi se potvrdilo da su postignuti ciljevi kvaliteta i da ne postoji nenamjeran štetan uticaj na kvalitet proizvoda;

(xiv) odgovarajući nivo analize uzroka treba primijeniti tokom istraživanja odstupanja, sumnje na defekt kvaliteta proizvoda i drugih problema. To se može odrediti pomoću načela Upravljanje rizicima kvaliteta. U slučajevima kada se ne može utvrditi pravi uzrok(uzroci), treba obratiti pažnju na identifikovanje najvjerojatnijeg uzroka i njegovo rješavanje. U slučaju sumnje na ljudsku grešku ili identifikovanja ljudske greške kao uzroka, to bi trebalo obrazložiti uz vođenje računa da se nisu previdjele procesne, proceduralne ili systemske greške ili problemi, ako postoje. Odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mjere (CAPAs) treba identifikovati i preduzeti kao odgovor na istraživanje. Efikasnost tih mjera treba pratiti i ocjenjivati, u skladu s načelima upravljanja rizicima kvaliteta.

(xv) da se lijekovi ne prodaju, niti isporučuju prije nego što kvalifikovano lice (Qualified Person) potvrdi da je svaka serija proizvedena i kontrolisana u skladu sa zahtjevima dozvole

za lijek i svim drugim propisima koji se odnose na proizvodnju, kontrolu kvaliteta i puštanje serije lijeka u promet;

(xvi) postoje zadovoljavajući uslovi koji obezbjeđuju, koliko god je moguće, da skladištenje, distribuciju i rukovanje lijekovima ne utiču na promjenu njihovog kvaliteta u toku predviđenog roka upotrebe;

(xvii) postoji proces za interne provjere, odnosno provjere kvaliteta na osnovu kojih se redovno procjenjuje efikasnost i primenljivost Farmaceutskog sistema kvaliteta.

1.5 Više rukovodstvo ima krajnju odgovornost da obezbijedi postojanje efikasnog Farmaceutskog sistema kvaliteta, sa odgovarajućim resursima i definisanim ulogama, odgovornostima i ovlašćenjima, saopštenim i implementiranim unutar cijele organizacije. Rukovođenje i aktivno učešće višeg rukovodstva u Farmaceutskom sistemu kvaliteta je veoma značajno. Ovo rukovođenje treba da osigura podršku i posvećenost osoblja na svim nivoima i pozicijama unutar organizacije Farmaceutskom sistemu kvaliteta.

1.6 Treba da postoji periodični pregled funkcionisanja Farmaceutskog sistema kvaliteta od strane menadžmenta, uz učešće višeg menadžmenta, kako bi se identifikovale mogućnosti za kontinuirano poboljšanje proizvoda, procesa i samog sistema.

1.7 Farmaceutski sistem kvaliteta treba definisati i dokumentovati. Priručnik kvaliteta ili neki sličan dokument treba uspostaviti i on treba da sadrži opis sistema upravljanja kvalitetom, uključujući odgovornosti menadžmenta.

Dobra proizvođačka praksa za lijekove

1.8 Dobra proizvođačka praksa je onaj dio upravljanja kvalitetom koji obezbjeđuje da se proizvodi dosljedno proizvode i kontrolišu u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namjeravanu upotrebu i zahtjevima dozvole za lijek, odobrenjem za sprovođenje kliničkog ispitivanja ili specifikacijom proizvoda. Dobra proizvođačka praksa se odnosi i na proizvodnju i na kontrolu kvaliteta. Osnovni zahtjevi Dobre proizvođačke prakse su sljedeći:

- i. da su svi proizvodni postupci jasno definisani, sistematski provjeravani na osnovu stečenog iskustva i da obezbjeđuju dosljednu proizvodnju lijekova zahtijevanog kvaliteta, a prema specifikaciji;
- ii. da su kritične faze proizvodnog procesa i značajne izmjene procesa validirane;
- iii. da su obezbijedeni svi neophodni uslovi za primjenu Dobre proizvođačke prakse, uključujući:
 - odgovarajuće kvalifikovano i obučeno osoblje,
 - odgovarajuće objekte i prostor,
 - odgovarajuću opremu i održavanje,
 - ispravne polazne supstance, materijal za pakovanje i etikete,
 - odobrene procedure i uputstva u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta,
 - i odgovarajući način čuvanja i transporta;
- iv. da su uputstva i procedure napisani instruktivnim, jasnim i nedvosmislenim jezikom i posebno prilagođeni postojećim uslovima;
- v. da se procedure ispravno sprovode i da su operateri obučeni;
- vi. da se u toku proizvodnog procesa vode zapisnici, ručno/ili elektronski, a kojima se potvrđuje da su sve faze, definisane procedurama i uputstvima, u potpunosti izvršene i da kvantitet i kvalitet proizvoda odgovaraju očekivanom;
- vii. Svako značajno odstupanje mora biti dokumentovano i istraženo sa ciljem utvrđivanja uzroka i sprovođenja odgovarajućih korektivnih i preventivnih mjera;
- viii. da je dokumentacija o proizvodnji, uključujući i distribuciju, na osnovu koje je moguće

- pratiti historiju određene serije lijeka, vođena u razumljivom i dostupnom obliku;
- ix. da distribucija proizvoda svodi na minimum svaki rizik za kvalitet lijeka i uzima u obzir Dobru proizvođačku praksu;
 - x. da je obezbijeđen sistem za povlačenje bilo koje serije lijeka iz prodaje ili lanca snabdijevanja;
 - xi. da su reklamacije na kvalitet proizvoda ispitane i uzroci nastanka nedostatka u pogledu kvaliteta istraženi, kao i da su preduzete odgovarajuće mjere u pogledu neispravnih proizvoda i mjere za sprečavanje ponavljanja takvih slučajeva.

Kontrola kvaliteta

1.9 Kontrola kvaliteta predstavlja dio Dobre proizvođačke prakse koji se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i na organizovanje, dokumentovanje i procedure puštanja serije lijeka u promet, koji obezbjeđuju da sva potrebna i relevantna ispitivanja budu izvršena i da materijali ne budu odobreni za upotrebu, niti proizvodi pušteni u prodaju ili snabdijevanje, sve dok se ne prosudi da je njihov kvalitet zadovoljavajući. Osnovni zahtjevi kontrole kvaliteta su sljedeći:

- (i) da postoji odgovarajuća oprema, obučeno osoblje i odobrene procedure za uzorkovanje i ispitivanje polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda (bulk) i gotovih proizvoda, kao i praćenje ambijentalnih uslova kada je to neophodno u svrhu Dobre proizvođačke prakse;
- (ii) da uzimanje uzoraka polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda (bulk) i gotovih proizvoda vrši ovlašćeno osoblje, po odobrenim metodama;
- (iii) da su metode ispitivanja validirane;
- (iv) da se vode zapisi, ručno i/ili elektronski, kojima se potvrđuje da su sve zahtijevane procedure za uzorkovanje, analizu i ispitivanja stvarno obavljene. Svako odstupanje mora biti u potpunosti zapisano i ispitano;
- (v) da gotovi proizvodi sadrže aktivne supstance koje kvalitativno i kvantitativno odgovaraju sastavu u skladu sa dozvolom za lijek ili odobrenjem za sprovođenje kliničkog ispitivanja, da su zahtijevanog stepena čistoće, da su u odgovarajućem pakovanju i ispravno obeleženi;
- (vi) da se izrađuju izvještaji o rezultatima ispitivanja materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (bulk), kao i gotovih proizvoda koji se formalno procjenjuju u odnosu na specifikaciju. Procjena proizvoda obuhvata pregled i evaluaciju odgovarajuće proizvodne dokumentacije i procjenu odstupanja od predviđenih procedura;
- (vii) da nijedna serija proizvoda nije puštena u promet prije sertifikacije od strane kvalifikovanog lica da je usaglašena sa zahtjevima relevantnih dozvola u skladu sa aneksom 16;
- (viii) da se čuva dovoljan broj referentnih uzoraka polaznih materijala i gotovih proizvoda u skladu sa aneksom 19 kako bi, u slučaju potrebe, bilo moguće obaviti ispitivanja proizvoda, kao i da se uzorci čuvaju u njihovom originalnom pakovanju.

Pregled kvaliteta proizvoda

1.10 U cilju potvrđivanja konzistentnosti proizvodnog procesa, adkvatnosti važećih specifikacija za polazne materijale i gotove proizvode, praćenja trenda i identifikovanja poboljšanja kvaliteta

proizvoda i procesa, treba da se sprovede redovni periodični pregledi kvaliteta svih lijekova koji imaju dozvolu lijek, uključujući i one koji su namijenjeni isključivo izvozu. Ovakvi pregledi treba da se obavljaju i dokumentuju na godišnjem nivou, uzimajući u obzir i prethodne preglede, i treba da obuhvate najmanje:

- i. preglede polaznih materijala uključujući materijale za pakovanje koji se koriste u proizvodnji, posebno onih iz novih izvora snabdevanja, a naročito preglede slijedljivosti lanca snabdijevanja aktivnih supstanci;
- ii. pregled kritičnih procesnih kontrola i rezultata ispitivanja gotovog proizvoda;
- iii. pregled svih serija proizvoda koje ne odgovaraju utvrđenoj specifikaciji i sprovedene istrage;
- iv. pregled svih značajnih odstupanja ili neusaglašenosti, odgovarajućih istraga i efikasnost proisteklih sprovedenih korektivnih i preventivnih mjera;
- v. pregled svih izmjena procesa ili analitičkih metoda;
- vi. pregled podnijetih, odobrenih, ili odbijenih varijacija odnosno izmena i dopuna dozvole za lijek, uključujući i one u registracionim dosijeima za zemlje trećeg svijeta (samo izvoz);
- vii. pregled rezultata programa praćenja stabilnosti sa prikazom bilo kakvih nepovoljnih trendova;
- viii. pregled svih povraćaja, reklamacija i povlačenja proizvoda iz prometa a koji su u vezi sa kvalitetom, kao i blagovremeno sprovedenih istraga;
- ix. pregled adekvatnosti prethodno sprovedenih korektivnih mjera u vezi sa proizvodnim procesom ili opremom;
- x. za nove dozvole za lijek i varijacije odnosno izmene i dopune dozvole za lijek, pregled ispunjavanja obaveza posle puštanja u promet;
- xi. pregled statusa kvalifikacije relevantne opreme i pomoćnih sistema za proizvodnju npr. HVAC, sistemi za vodu, komprimovane gasove i drugo;
- xii. pregled tehničkih ugovora kako su definisani u Poglavlju 7 u cilju potvrđivanja njihove ažuriranosti.

1.11 Proizvođač i nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet, ako nije u pitanju isto pravno lice, moraju da analiziraju rezultate ovih pregleda i izvrše procjenu da li treba da se preduzmu korektivne ili preventivne mjere ili da se izvrši bilo kakva revalidacija, na osnovu Farmaceutskog sistema kvaliteta. Treba da postoje procedure za kontinuirano upravljanje i pregled ovih aktivnosti, a efikasnost tih procedura treba da se provjeri tokom internih provjera. Pregledi kvaliteta proizvoda mogu da budu grupisani prema vrsti proizvoda, npr. čvrsti, tečni farmaceutski oblici, sterilni proizvodi itd, gdje je to naučno opravdano.

U slučaju da nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet nije i proizvođač tog lijeka, mora da postoji tehnički ugovor koji utvrđuje odgovornost svake od ugovornih strana u pripremi pregleda kvaliteta proizvoda.

Upravljanje rizicima kvaliteta

1.12 Upravljanje rizicima kvaliteta je sistemski proces procjene, kontrole, obavještanja i pregleda rizika po kvalitet lijeka. Može da se primijeni proaktivno i retrospektivno.

1.13 Načela Upravljanja rizicima kvaliteta su sljedeći:

- procjena rizika po kvalitet zasniva se na naučnim saznanjima, iskustvu u vezi sa procesom i u krajnjem je povezana sa zaštitom pacijenata

- nivo napora, formalnosti i dokumentacije o procesu upravljanja rizicima kvaliteta srazmjeran je nivou rizika

Primjeri procesa i primjene upravljanja rizicima kvaliteta mogu se pronaći, između ostalog, u smjernici ICH Q9 koja je reprodukovana u Dijelu III smjernica GMP.

Poglavlje 2: Osoblje

Principi

Ispravna proizvodnja lijekova zavisi od ljudi. Iz tog razloga, za izvođenje svih zadataka za koje je odgovoran, proizvođač lijekova mora da obezbijedi dovoljno kvalifikovanog osoblja. Individualne odgovornosti moraju biti dokumentovane i jasno shvaćene od strane svakog pojedinca. Cjelokupno osoblje mora da bude upoznato sa načelima Dobre proizvođačke prakse koja se na njih odnose i podvrgnuto početnoj i kontinuiranoj obuci, uključujući i uputstva o higijeni, u skladu sa njihovim potrebama.

Opšti dio

- 2.1 Proizvođač mora da raspolaže dovoljnim brojem osoblja sa neophodnom kvalifikacijom i praktičnim iskustvom. Više rukovodstvo utvrđuje i obezbjeđuje odgovarajuće i prikladne resurse (ljudske, finansijske, u materijalima, objektima i opremi) kako bi se implementirao i održavao sistem upravljanja kvalitetom i u kontinuitetu unapređivala njegova efikasnost. Odgovornost svakog pojedinca ne smije da bude toliko sveobuhvatna da predstavlja rizik po kvalitet.
- 2.2 Proizvođač mora da ima organizacionu šemu u kojoj su jasno prikazani odnosi između rukovodioca proizvodne jedinice, jedinice za kontrolu kvaliteta i gdje je primjenljivo rukovodioca jedinice za obezbjeđenje kvaliteta navedene pod tačkom 2.5 i pozicije kvalifikovanog lica/kvalifikovanih lica odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet, u menadžerskoj hijerarhiji.
- 2.3 Osobe na odgovornim radnim mjestima moraju da imaju definisane odgovornosti navedene u pisanoj formi u opisu radnog mesta i odgovarajuće ovlašćenje za sprovođenje svojih odgovornosti. Njihove dužnosti mogu da budu delegirane samo onim zamjenicima koji imaju odgovarajući nivo kvalifikacije. Ne smije da bude praznina ili neobjašnjivih preklapanja u odgovornostima osoblja zaduženog za primjenu Dobre proizvođačke prakse.
- 2.4 Više rukovodstvo ima krajnju odgovornost da osigura postojanje efikasnog sistema upravljanja kvalitetom kako bi se ostvarili *ciljevi kvaliteta*, i da su uloge, odgovornosti i ovlašćenja definisani, saopšteni i da se sprovedu u cijeloj organizaciji. Više rukovodstvo treba da uspostavi politiku kvaliteta koja opisuje ukupne namjere i smjer kompanije u vezi s kvalitetom i treba da osigura kontinuiranu pogodnost i efikasnost sistema upravljanja kvalitetom i usklađenost sa GMP kroz učešće u menadžerskom pregledu.

Ključne osobe

2.5 Više rukovodstvo imenuje Ključne osobe za menadžment uključujući rukovodioca proizvodnje, rukovodioca kontrole kvaliteta, a u slučaju da ni jedna od tih osoba nije odgovorna za zaduženja predviđena u članu 51 Direktive 2001/83/EC², tada se kao ključna osoba imenuje odgovarajući broj, ali najmanje jedna, kvalifikovana osoba za puštanje serije lijeka u promet (kvalifikovano lice), u tu svrhu. Na ključnim pozicijama uobičajeno može da radi samo osoblje sa punim radnim vremenom. Rukovodioci proizvodnje i kontrole kvaliteta moraju da budu nezavisni jedan od drugog. U velikim organizacijama, može da bude neophodno da se zaduženja predviđena tačkama 2.7, 2.8 i 2.9 prenesu na druga lica. Osim toga, zavisno do veličine i organizacione strukture kompanije, mogu se imenovati zasebni rukovodioci jedinice za obezbjeđenje kvaliteta ili jedinice za kvalitet. Ukoliko takva pozicija postoji obično se neke od odgovornosti opisane u

² Član 55 Direktive 2001/82/EC

tačkama 2.7, 2.8 i 2.9 dijele sa rukovodiocem kontrole kvaliteta i rukovodiocem proizvodnje, pa više rukovodstvo treba da vodi računa o tome da uloge, odgovornosti i ovlašćenja budu definisani.

2.6 Dužnosti kvalifikovane(ih) osoba za puštanje serije lijeka u promet opisane su u članu 51 Direktive 2001/83/EC i mogu se rezimirati na sljedeći način:

- a) za lijekove proizvedene u Evropskoj uniji, kvalifikovano lice mora da obezbijedi da je svaka serija lijeka proizvedena i ispitana u saglasnosti sa važećim propisima u državi članici i u skladu sa dozvolom za lijek³;
- b) (b) u slučaju lijekova koji dolaze iz zemalja trećeg svijeta, bez obzira da li je lijek proizveden u Evropskoj uniji, kvalifikovano lice mora da obezbijedi da svaka proizvodna serija u državi članici prođe kompletnu kvalitativnu analizu, kvantitativnu analizu najmanje svih aktivnih supstanci i sva druga ispitivanja ili provjere potrebne kako bi se osigurao kvalitet lijekova u skladu sa zahtjevima dozvole za lijek. Kvalifikovano lice mora da ovjeri u registru ili ekvivalentnom dokumentu, kako se operacije sprovode i prije svakog puštanja u promet, da svaka serija proizvodnje zadovoljava odredbe člana 51.

Lica odgovorna za ove dužnosti moraju da zadovolje propisane zahtjeve u pogledu kvalifikacija koji su dati u članu 49⁴ iste Direktive, a kako bi dosljedno obavljala svoje dužnosti, ona moraju da budu stalno i u kontinuitetu na raspolaganju nosiocu dozvole za proizvodnju.

Njihova odgovornost može biti prenijeta, ali samo na drugo/a kvalifikovano lice/a.

Upustva o ulozi kvalifikovanog lica nalaze se u Aneksu 16.

2.7 Rukovodilac odjeljenja proizvodnje generalno ima sljedeća zaduženja:

- i. da u cilju postizanja zahtijevanog kvaliteta obezbijedi proizvodnju i skladištenje lijeka u skladu sa zahtjevima odgovarajuće dokumentacije;
- ii. da odobri uputstva koja se odnose na proizvodne postupke i da obezbijedi njihovu dosljednu primenu;
- iii. da obezbijedi da je proizvodna dokumentacija procijenjena i potpisana od strane ovlašćenog lica;
- iv. da obezbijedi kvalifikacije i održavanje odjeljenja, prostorija i opreme;
- v. da potvrdi da su izvršene odgovarajuće validacije;
- vi. da obezbijedi da je propisana početna i kontinuirana obuka proizvodnog osoblja izvršena i da je prilagođena potrebama.

2.8 Rukovodilac odjeljenja kontrole kvaliteta generalno ima sljedeća zaduženja:

- i. da odobri ili odbije, kako smatra potrebnim, polazne materijale, materijal za pakovanje, međuproizvode, poluproizvode (bulk) ili gotove proizvode;
- ii. da obezbijedi obavljanje svih predviđenih ispitivanja i procjenu povezane dokumentacije;
- iii. da odobri specifikacije, uputstva za uzorkovanje, metode ispitivanja i druge postupke kontrole kvaliteta;
- iv. da odobri i prati rad svakog izvođača ispitivanja pod ugovorom (svaku ugovornu laboratoriju za kontrolu kvaliteta);
- v. da obezbijedi kvalifikaciju i održavanje odjeljenja, prostorija i opreme;
- vi. da obezbijedi da su izvršene odgovarajuće validacije;

³ Prema članu 51 stav 1 Direktive 2001/83 / EC, serije medicinskih proizvoda koje su prošle kroz takve kontrole u državi članici moraju biti izuzete od kontrola, ako se puštaju u promet u drugoj državi članici, uz izvještaje o kontroli koje je potpisano od strane kvalifikovanog lica.

⁴ Član 53 Direktive 2001/82/EC

- vii. da obezbijedi da je propisana početna i kontinuirana obuka osoblja izvršena i da je prilagođena potrebama.

Druge dužnosti odjeljenja kontrole kvaliteta navedene su u Poglavlju 6.

- 2.9 Rukovodioci proizvodnje i kontrole kvaliteta, i kada je to relevantno, rukovodilac obezbjeđenja kvaliteta, generalno imaju i neke zajedničke dužnosti, ili koje zajednički vrše, koje se odnose na kvalitet, uključujući naročito projektovanje, efikasnu primjenu, praćenje i održavanje sistema upravljanja kvalitetom. Te obaveze mogu da obuhvate, podložno nacionalnim propisima:
 - i. odobravanje pisanih procedura i ostalih dokumenata, uključujući i njihove izmjene;
 - ii. praćenje i kontrolu ambijentalnih uslova proizvodnje,
 - iii. higijenu pogona;
 - iv. validaciju procesa;
 - v. obuke;
 - vi. odobravanje i nadzor dobavljača materijala;
 - vii. odobravanje i nadzor ugovornih proizvođača i davaoca ostalih ugovornih usluga vezanih za GMP;
 - viii. određivanje i praćenje uslova čuvanja materijala i gotovih proizvoda;
 - ix. čuvanje zapisa;
 - x. praćenje usaglašenosti sa zahtjevima Dobre proizvođačke prakse;
 - xi. provjere, istrage i uzorkovanja u cilju praćenja svih faktora koji mogu da utiču na kvalitet proizvoda.
 - xii. učešće u menadžerskom pregledu uspješnosti procesa, kvaliteta proizvoda i sistema upravljanja kvalitetom i zagovaranje kontinuiranog unapređenja
 - xiii. obezbjeđivanje postojanja blagovremene i efikasne komunikacije i procesa eskalacije u slučaju kada se kvalitet dovodi u pitanje, do odgovarajućih nivoa rukovodstva.

Obuka

- 2.10 Proizvođač mora da obezbijedi obuku cjelokupnom osoblju koje radi u proizvodnji i skladištenju i u laboratorijama za kontrolu kvaliteta (uključujući i tehničko osoblje, osoblje zaduženo za održavanje i čišćenje), kao i za sve ostale čiji rad može da utiče na kvalitet proizvoda.
- 2.11 Pored osnovne teorijske i praktične obuke o sistemu upravljanja kvalitetom i Dobroj proizvođačkoj praksi, novozaposleno osoblje mora da završi i obuku vezanu za zaduženja za koja su odgovorni. Takođe, treba obezbijediti i kontinuiranu obuku, a periodično treba vršiti provjeru njene praktične efikasnosti. Program obuke mora da bude dostupan, odobren ili od rukovodioca proizvodnje ili od rukovodioca kontrole kvaliteta, po potrebi. Potrebno je da se vode zapisi o obuci.
- 2.12 Osoblju koje radi u proizvodnim zonama u kojima postoji opasnost od kontaminacije, npr. u čistim zonama ili prostorima u kojima se radi sa visokoaktivnim, toksičnim, zaraznim ili senzibilizirajućim materijalima, treba da se obezbijedi posebna obuka.
- 2.13 Preporučljivo je da se, ukoliko je to moguće, posjetioci ili osoblje koje nije prošlo obuku, ne uvode u prostorije za proizvodnju i kontrolu kvaliteta. U slučaju da to nije moguće, oni prethodno moraju da budu informisani, naročito o ličnoj higijeni i propisanoj zaštitnoj odjeći. Ove osobe moraju da budu strogo nadgledane.
- 2.14 Farmaceutski sistem kvaliteta i sve mjere koje mogu da unaprijede njegovo razumijevanje i sprovođenje moraju da budu potpuno razjašnjeni u toku obuke.

Lična higijena

- 2.15 Detaljan program higijene mora da bude uspostavljen i prilagođen različitim potrebama unutar fabrike. Programom moraju da budu obuhvaćene procedure koje se odnose na zdravlje, pravila higijene i zaštitnu odjeću osoblja. Ove procedure moraju da budu shvaćene i veoma striktno izvršavane od strane osoblja koje svoje radne obaveze izvršava u proizvodnim prostorijama i prostorijama kontrole kvaliteta. Program higijene mora da bude predstavljen od strane rukovodilaca i detaljno objašnjen tokom obuke.
- 2.16 Svi zaposleni, prije zapošljavanja, moraju da budu podvrgnuti ljekarskom pregledu. Obaveza proizvođača je da postavi uputstva kojima se obezbjeđuje da zdravstveni zahtjevi koji mogu biti od značaja za kvalitet proizvoda dođu u saznanje proizvođača. Nakon prvog ljekarskog pregleda, pregledi treba da se obavljaju u skladu sa potrebama radnog mjesta i ličnog zdravlja.
- 2.17 Moraju da se preduzmu praktične mjere koje će da garantuju koliko je to moguće da u procesu proizvodnje lijekova nisu angažovana lica sa nekom infektivnom bolešću ili lica koja imaju rane na otkrivenim djelovima tijela.
- 2.18 Svako lice koje ulazi u proizvodni prostor mora da nosi zaštitnu odjeću koja odgovara radnim postupcima koje to lice obavlja.
- 2.19 U proizvodnom i skladišnom prostoru moraju da se zabrane jelo, piće, žvakanje ili pušenje, odnosno držanje hrane, pića, pribora za pušenje ili ličnih lijekova. Svaki nehigijenski postupak u proizvodnom prostoru ili u bilo kom dijelu u kome može štetno da utiče na proizvod mora da bude zabranjen.
- 2.20 Mora da se izbjegava direktan kontakt između ruku operatera i neupakovanog proizvoda, kao i svakog dijela opreme koji dolazi u kontakt sa proizvodom.
- 2.21 Zaposleni moraju da budu obučeni da koriste uređaje za pranje ruku.
- 2.22 Posebni zahtjevi za proizvodnju specifičnih grupa proizvoda, kao na primjer sterilnih proizvoda, dati su u aneksima.

Konsultanti

- 2.23 Konsultanti treba imaju adekvatno obrazovanje, obuku i iskustvo, ili bilo koju kombinaciju navedenog, da bi mogli da daju savjete o temi za koju su angažovani.

Treba da se vode evidencije u kojima se navode ime, adresa, kvalifikacije i vrsta usluga koje pružaju ovi konsultanti.

Poglavlje 3: Prostorije i oprema

Principi

Prostorije i oprema moraju da budu smješteni, projektovani, konstruisani, prilagođeni i održavani u skladu sa zahtjevima proizvodnih postupaka. Njihov raspored i konstrukcija (izgled) moraju da budu prilagođeni potrebi smanjenja rizika od greške i obezbjeđenju efikasnog čišćenja i održavanja u cilju sprečavanja (unakrsne) kontaminacije, nakupljanja prašine i prljavštine, kao i svakog mogućeg štetnog uticaja na kvalitet proizvoda.

PROSTORIJE

Opšti dio

- 3.1 Prostorije treba da budu smještene u takvoj sredini koja je, uzimajući u obzir i mjere zaštite proizvodnog procesa, najmanje rizična u pogledu kontaminacije materijala ili gotovih proizvoda.
- 3.2 Prostorije moraju da budu pravilno održavane, tako da popravke i održavanje ne predstavljaju nikakvu opasnost po kvalitet proizvoda. Prostorije moraju da budu čišćene i, kada je primjenljivo, dezinfikovane prema detaljno propisanim procedurama.
- 3.3 Osvjetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija moraju da budu odgovarajući i bez štetnog, direktnog ili indirektnog uticaja, kako na ljekove u toku njihove proizvodnje i skladištenja, tako i na ispravno funkcionisanje opreme.
- 3.4 Prostorije moraju da budu projektovane i opremljene na način koji maksimalno sprečava ulazak insekata ili drugih štetočina.
- 3.5 Treba da se preduzmu koraci kojima bi se spriječio ulaz neovlašćenih lica. U prostorije za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta ne smiju neovlašćeno da ulaze lica koja u njima ne rade.

Proizvodni prostor

- 3.6 Treba spriječiti unakrsnu kontaminaciju na sve proizvode odgovarajućim dizajnom i funkcionisanjem proizvodnih postrojenja. Mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije treba da budu srazmjerne rizicima. Načela upravljanja rizicima kvaliteta treba koristiti za procjenu i kontrolu rizika.

Zavisno od nivoa rizika, možda će biti potrebno namijeniti prostor i opremu za procese proizvodnje i/ili pakovanja radi kontrole rizika koji predstavljaju neki ljekovi.

Namjenski objekti su potrebni za proizvodnju kada ljekovi predstavlja rizik, jer:

- i. se rizik ne može adekvatno kontrolisati operativnim i/ili tehničkim mjerama,
- ii. naučni podaci toksikološke procjene ne podržavaju postojanje rizika koji se može kontrolisati (npr. alergijski potencijal visoko sensitizirajućih materijala kao što su beta laktami) ili
- iii. značajni nivoi (limiti) rezidua, izvedeni iz toksikološke procjene, ne mogu se na zadovoljavajući način odrediti validiranom analitičkom metodom.

Dalja upustva mogu se naći u Poglavlju 5 i Aneksima 2, 3, 4, 5 i 6.

- 3.7 Prostorije treba da se rasporede na način koji omogućava proizvodnju u prostorima logično povezanim u skladu sa redoslijedom proizvodnih postupaka i potrebnim stepenom čistoće.
- 3.8 Prilagođenost prostorija za proizvodnju i skladištenje u toku procesa, treba da omogući logičan raspored opreme i materijala na način koji smanjuje rizik od zamjene različitih lijekova ili njihovih komponenata, da bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i smanjio rizik od propusta ili pogrešne primjene bilo kog postupka u proizvodnji ili kontroli.
- 3.9 Tamo gdje su polazne supstance i materijali za pakovanje, međuproizvodi ili poluproizvodi (bulk) proizvodi smješteni, unutrašnje površine (zidovi, pod i plafon) moraju da budu glatki, bez oštećenja i otvorenih pukotina, bez sitnih čestica i takvi da omogućavaju lako i efikasno čišćenje i, u slučaju potrebe, dezinfekciju.
- 3.10 Cijevi, osvjetljenje, ventilacija i druge prateće instalacije moraju da budu projektovane i smještene tako da nema udubljenja koja su teška za čišćenje. Ako je moguće, oni treba da budu dostupni za održavanje sa spoljašnje strane proizvodnog prostora.
- 3.11 Slivnik treba da bude odgovarajućih dimenzija i sa zaštićenim odvodom. Otvoreni kanali treba da se izbegavaju tamo gde je to moguće, ali ako su oni neophodni treba da budu plitki kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija.
- 3.12 Proizvodni prostor treba da bude s efikasnom i odgovarajućom ventilacijom, opremom za kontrolu protoka vazduha, (uključujući i kontrolu temperature, a gdje je neophodno, i vlažnosti i filtracije), kako za proizvode kojima se rukuje, tako i za postupke koji se u prostoru sprovode, kao i za spoljašnju sredinu.
- 3.13 Odmjeravanje polaznih supstanci treba da se obavlja u posebnim prostorijama za mjerenje, prilagođenim ovom proizvodnom postupku.
- 3.14 U slučajevima kada dolazi do stvaranja prašine (npr. tokom uzorkovanja, odmjeravanja, miješanja i drugih proizvodnih postupaka, kao i pakovanja suvih proizvoda) treba da se preduzmu posebne mjere kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i olakšalo čišćenje.
- 3.15 Prostorije za pakovanje medicinskih proizvoda treba da budu posebno projektovane i raspoređene tako da se izbjegnu zabune ili unakrsna kontaminacija.
- 3.16 Proizvodni prostor treba da bude dobro osvijetljen, posebno tamo gdje se obavlja vizuelna kontrola na liniji.
- 3.17 Procesna kontrola može da se vrši u proizvodnom prostoru na način koji nije rizičan za proizvodnju.

Prostori za skladištenje

- 3.18 Prostori za skladištenje treba da budu dovoljnog kapaciteta kako bi se omogućilo uredno skladištenje različitih kategorija materijala i proizvoda: polaznih supstanci, materijala za pakovanje, među proizvoda, polu proizvoda (bulk) i gotovih proizvoda, proizvoda u karantinu, odobrenih, odbijenih, vraćenih ili proizvoda povučenih iz prometa.
- 3.19 Prostori za skladištenje treba da budu projektovani ili prilagođeni za obezbjeđenje dobrih uslova skladištenja. Moraju naročito da budu čisti i suvi, a temperatura treba da se održava u okviru prihvatljivog opsega. Tamo gdje se zahtevaju posebni uslovi čuvanja proizvoda (npr. temperatura, vlažnost), oni moraju da se obezbijede, kontrolišu i prate.

- 3.20 U prijemnom prostoru i prostoru za otpremanje, materijali i proizvodi treba da se zaštite od vremenskih uslova. Prostori za prijem treba da budu konstruisani i opremljeni na način koji omogućava čišćenje kontejnera sa dolaznim materijalima prije skladištenja, ako je to potrebno.
- 3.21 Tamo gdje je karantin obezbijeden skladištenjem u odvojenom prostoru, taj prostor treba da bude jasno označen, a pristup treba da bude dozvoljen samo ovlaštenim licima. Bilo koji drugi sistem koji zamjenjuje fizički karantin treba da obezbjeđuje istu sigurnost.
- 3.22 Za uzorkovanje polaznih materijala treba da se predvidi odvojen prostor. U slučaju da se uzorkovanje obavlja u dijelu prostora za skladištenje, ono treba da bude obavljeno na način kojim se izbjegava kontaminacija ili unakrsna kontaminacija.
- 3.23 Za skladištenje materijala ili gotovih proizvoda koji su odbijeni, vraćeni ili povučeni iz prometa treba da se obezbijede odvojeni prostori.
- 3.24 Visoko aktivne polazne supstance ili gotovi proizvodi treba da budu skladišteni u bezbjednom i obezbijedenom prostoru.
- 3.25 Štampani materijal za pakovanje smatra se kritičnim za usklađenost lijeka i posebna pažnja treba da se obrati bezbjednom i sigurnom skladištenju ovih materijala.

Prostorije kontrole kvaliteta

- 3.26 Obično, laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu odvojene od proizvodnih prostora. Ovo je posebno bitno za laboratorije za kontrolu bioloških i mikrobioloških proizvoda i radioizotopa, koje takođe moraju biti međusobno odvojene.
- 3.27 Laboratorije za kontrolu kvaliteta moraju da budu projektovane tako da odgovaraju operacijama koje će se u njima obavljati. Mora da se obezbijedi dovoljno prostora kako bi se izbjegla zamjena i unakrsna kontaminacija. One moraju da raspolažu odgovarajućim prostorom za čuvanje uzoraka i dokumentacije.
- 3.28 Radi zaštite osjetljivih instrumenata od vibracija, električnih interferencija, vlažnosti itd. treba da se predvide odvojene prostorije.
- 3.29 Neophodno je da se obezbijede posebni uslovi u laboratorijama u kojima se radi sa supstancama kao što su biološki ili radioaktivni uzorci.

Pomoćne prostorije

- 3.30 Pomoćne prostorije i prostorije za odmor moraju da budu odvojene od drugih prostorija.
- 3.31 Garderobe, prostorije za pranje i toaleti moraju da budu lako pristupačni i prilagođeni broju korisnika. Toaleti ne smiju da budu u direktnoj komunikaciji sa proizvodnim prostorom ili prostorom za skladištenje.
- 3.32 Radionice za održavanje treba da budu, ukoliko je moguće, odvojene od proizvodnih prostora. U slučaju da su djelovi opreme i alat smješteni u prostorijama za proizvodnju, oni moraju da se čuvaju u za to namijenjenom prostoru ili ormarima.
- 3.33 Prostorije za životinje moraju da budu dobro izolovane od ostalih prostorija, sa odvojenim

ulazom (ulaz za životinje) i ventilacijom.

OPREMA

- 3.34 Oprema za proizvodnju mora da bude projektovana, smještena i održavana na način koji odgovara njenoj namjeni.
- 3.35 Postupci popravki i održavanja ne smiju da predstavljaju opasnost po kvalitet proizvoda.
- 3.36 Oprema za proizvodnju mora da bude projektovana na način koji omogućava njeno lako i temeljno čišćenje. Oprema mora da se čisti prema detaljnoj, pisanoj proceduri i čuva isključivo u čistom i suvom stanju.
- 3.37 Oprema za pranje i čišćenje mora da se odabere i koristi na način koji ne predstavlja uzrok kontaminacije.
- 3.38 Oprema mora da bude instalirana na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije.
- 3.39 Oprema za proizvodnju ne smije da predstavlja opasnost po proizvod. Djelovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom ne smiju da budu reaktivni, aditivni ili apsorptivni u mjeri koja može da utiče na kvalitet proizvoda i tako predstavlja opasnost po proizvod.
- 3.40 Za proizvodne i kontrolne postupke moraju da se obezbijede vage i drugi mjerni instrumenti odgovarajućeg opsega i preciznosti.
- 3.41 Instrumenti za različita mjerenja, vage i instrumenti za bilježenje i kontrolu, moraju da budu kalibrisani i kontrolisani odgovarajućim metodama u definisanim vremenskim intervalima. O izvršenim kalibracijama moraju da se vode odgovarajući zapisi.
- 3.42 Fiksirani cjevovodi moraju da budu jasno obilježeni sa naznakom sadržaja, i po mogućnosti, smjerom protoka.
- 3.43 Cijevi za destilovanu vodu, dejonizovanu vodu i ako je potrebno za druge vrste vode, moraju da budu dezinfikovane prema pisanoj proceduri koja detaljno utvrđuje granične vrednosti mikrobiološke kontaminacije i mjere koje moraju da se preduzmu u slučaju prekoračenja graničnih vrednosti.
- 3.44 Neispravna oprema mora da bude, ako je moguće, izmještena iz proizvodnih i prostorija za kontrolu kvaliteta ili bar jasno obilježena kao neispravna.

Poglavlje 4: Dokumentacija

Principi

Dobra dokumentacija predstavlja osnovni dio sistema obezbjeđenja kvaliteta i ključna je za usklađivanje sa zahtjevima Dobre proizvođačke prakse. Razne vrste dokumenata i medija koji se koriste treba da budu u potpunosti definisani u sistemu upravljanja kvalitetom proizvođača. Dokumentacija može biti u različitim oblicima, uključujući i papirnom, elektronskom ili fotografskom mediju. Glavni cilj sistema dokumentacije koji se koristi mora biti uspostavljanje, kontrola, praćenje i evidentiranje svih aktivnosti koje direktno ili indirektno utiču na sve aspekte kvaliteta lijekova. Sistem upravljanja kvalitetom mora sadržati dovoljno instrukcija kako bi se olakšalo zajedničko razumijevanje zahtjeva, uz obezbjeđivanje dovoljno evidencija različitih procesa i evaluaciju svih zapažanja, tako da se mogu prikazati aktuelne primjene zahtjeva.

Postoje dvije osnovne vrste dokumentacije koja se koriste za upravljanje i dokumentovanje usklađenosti sa GMP: uputstva (smjernice, zahtjevi) i evidencije/izvještaji. Odgovarajuću dobru dokumentacionu praksu treba primijeniti u odnosu na vrstu dokumenta.

Treba sprovesti prikladne kontrole kako bi se obezbijedila tačnost, cjelovitost, dostupnost i čitljivost dokumenata. Dokumenti uputstava treba da budu bez grešaka i dostupni u pisanom obliku. Pojam "pisanom" znači zabilježeno ili dokumentovano u mediju sa kojeg se podaci mogu prevoditi u čitljivu formu.

Potrebna dokumentacija GMP (po vrsti):

Glavna dokumentacija mjesta proizvodnje (SMF-Site Master File): dokument koji opisuje djelatnosti proizvođača vezane za GMP.

Uputstva (smjernice, ili zahtjevi):

Specifikacije Detaljno opisuju zahtjeve kojima proizvodi ili materijali koji se koriste ili su dobijeni tokom proizvodnje moraju odgovarati. Oni služe kao osnova za procjenu kvaliteta.

Uputstva za proizvodne formule, preradu, pakovanje i ispitivanje: Obezbjeđuju detalje za sve polazne materijale, opremu i kompjuterizovane sisteme (ako ih ima) koji će se koristiti i uputstva za preradu, pakovanje, uzorkovanje i ispitivanje. Procesne kontrole i procesne analitičke tehnologije koje će se koristiti treba da budu navedene prema potrebi, zajedno s kriterijumima prihvatljivosti.

Procedure: (poznatije kao standardne operativne procedure ili SOP), daju uputstva za obavljanje određenih poslova.

Protokoli: Daju uputstva za izvođenje i evidentiranje određenih izolovanih operacija.

Tehnički ugovori: sklopljeni između davaoca ugovora i primaoca ugovora za podugovorene aktivnosti.

Evidencija/izvještaj:

Evidencije: Obezbjeđuju dokaze o raznim akcijama preduzetim kako bi se utvrdila usklađenost sa uputstvima, na primjer aktivnosti, događaji, istrage, i u slučaju proizvedenih serija istorijat svake serije proizvoda, uključujući i njegovu distribuciju. Evidencije su sirovi podaci koji se koriste za generisanje drugih evidencija. Za elektronske evidencije korisnici treba da definišu koji podaci će se koristiti kao sirovi podaci. Najmanje svi podaci na kojima se zasnivaju odluke o kvalitetu treba da budu definisani kao sirovi podaci.

Sertifikati analize: Obezbjeđuju rezime rezultata ispitivanja na uzorcima proizvoda ili

materijala⁵, zajedno s procjenom usklađenosti sa navedenom specifikacijom.

Izveštaji: Dokumentuje izvršenje pojedinih vježbi, projekata i istraživanja, zajedno s rezultatima, zaključcima i preporukama.

Izrada i kontrola dokumentacije

4.1 Sve vrste dokumenata treba definisati i treba ih se pridržavati. Zahtjevi se primjenjuju jednako na sve tipove dokumenata. Složeni sistemi se moraju razumjeti, dobro dokumentovati, validirati i moraju postojati adekvatne kontrole. Mnogi dokumenti (uputstva i/ili evidencije) mogu postojati u hibridnim formama, tj. neki elementi u elektronskoj a drugi u papirnoj formi. Odnosi i kontrolne mjere za glavna dokumenata, zvanične kopije, obradu podataka i evidencija moraju se navesti i za hibridne i za homogene sisteme. Treba sprovesti odgovarajuće kontrole za elektronska dokumenta kao što su obrasci, forme, i glavni dokumenti. Treba da postoje odgovarajuće kontrole da bi se osigurala cjelovitost evidencije tokom perioda čuvanja.

4.2 Dokumenti moraju biti pažljivo kreirani, pripremljeni, pregledani i distribuirani. Treba da budu u skladu s odgovarajućim djelovima Specifikacije proizvoda, i dokumentacijom za izdavanje dozvola za lijek i dozvola za proizvodnju, prema potrebi. Reprodukcijska radnih dokumenata iz glavnih dokumenata ne smije da dopusti da se bilo kakva greška unese kroz proces reprodukcije.

4.3 Dokumenta koja sadrže uputstva treba da odobri, potpiše i datira odgovarajuće i ovlašćeno osoblje. Dokumenta treba da imaju nedvosmislen sadržaj i da budu jedinstveno identifikovani. Treba definisati datum stupanja na snagu.

4.4 Dokumenta koji sadrže uputstva treba rasporediti na uredan način i treba da budu jednostavna za provjeravanje. Stil i jezik dokumenata treba da odgovara namjeravanoj upotrebi. Standardne operativne procedure, radna uputstva i metode treba da su napisani imperativnim obavezujućim stilom.

4.5 Dokumenta u okviru sistema upravljanja kvalitetom treba redovno pregledavati i ažurirati.

4.6 Dokumenti ne smiju biti pisani ručno; mada kada dokumenti zahtijevaju unos podataka, treba osigurati dovoljno prostora za takve unose.

Dobra dokumentaciona praksa

4.7 Ručno unošenje treba vršiti na jasan, čitljiv, neizbrisiv način.

4.8 Evidencije treba praviti ili završiti svaki put kada se preduzima neka mjera i na takav način da se sve značajne aktivnosti vezane za proizvodnju lijekova mogu pratiti.

4.9 Svaka promjena u unosu podataka u dokument treba da bude potpisana i datirana; promjena treba da omogući čitanje izvorne informacije. Ako je potrebno, treba evidentirati razlog za promjenu treba.

Čuvanje dokumenata

4.10 Treba jasno definisati koja evidencija se odnosi na koju proizvodnu aktivnost i gdje se nalazi ta evidencija. Sigurnosne kontrole moraju postojati kako bi se osigurala cjelovitost evidencije

⁵ Alternativno, potvrda se može zasnivati, u cjelosti ili dijelom, na procjeni podataka u realnom vremenu (rezime i izvještaji o izuzecima) iz procesne analitičke tehnologije vezane za serije (PAT), parametara ili mjernih podataka po odobroj dokumentaciji za dozvolu za lijek

tokom perioda čuvanja i moraju biti validirane gdje je to prikladno.

4.11 Posebni zahtjevi se odnose na dokumentaciju o seriji koja se mora čuvati jednu godinu nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi, ili najmanje pet godina nakon sertifikacije serije od strane kvalifikovanog lica, zavisno od toga što je duže. Za lijekove namijenjene kliničkom ispitivanju, dokumentacija o seriji mora se čuvati najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kojima je korišćena serija. Ostali uslovi čuvanja dokumentacije mogu biti navedeni u zakonodavstvu u odnosu na određene vrste proizvoda (npr. medicinski proizvodi za naprednu terapiju) i mogu odrediti da se duži periodi čuvanja odnose na određene dokumente.

4.12 Za druge vrste dokumentacije, rok čuvanja zavisiće od djelatnosti koju dokumentacija podržava. Kritična dokumentacija, uključujući i sirove podatke (na primjer, koji se odnose na validaciju ili stabilnosti), koja podržava podatke iz dozvole za lijek, treba da se čuva dok je dozvola na snazi. Može se smatrati prihvatljivim da se određena dokumentacija arhivira (npr. sirovi podaci koji podržavaju izvještaje o validaciji ili izvještaje o stabilnosti) gdje je podatke zamijenio cijeli set novih podataka. Opravdanje za to treba dokumentovati i treba uzeti u obzir zahtjeve za čuvanje dokumentacije o seriji; na primjer, u slučaju podataka o validaciji procesa, prateće sirove podatke treba čuvati najmanje dok postoje evidencije za sve serije čije je puštanje u promet praćeno na osnovu te validacije.

Sljedeće poglavlje daje neke primjere potrebnih dokumenata. Sistem upravljanja kvalitetom treba da opiše sve potrebne dokumente za obezbjeđenje kvaliteta proizvoda i sigurnost pacijenata.

Specifikacije

4.13 Treba da postoje na odgovarajući način odobrene i datirane specifikacije za polazne materijale i materijale za pakovanje i gotove proizvode.

Specifikacije za polazne materijale i materijale za pakovanje

4.14 Specifikacije za polazne i primarne ili štampane materijale za pakovanje treba da sadrže ili da se pozivaju na, ako je primjenjivo:

- a) opis materijala, uključujući:
 - naziv i internu šifru;
 - pozivanje na, ako postoji, farmakopejsku monografiju;
 - odobrenog dobavljača i, ako je opravdano, izvornog proizvođača materijala;
 - primjerak štampanih materijala;
- b) uputstva za uzorkovanje i ispitivanje;
- c) kvalitativni i kvantitativni zahtjevi s granicama prihvatljivosti;
- d) uslovi skladištenja i mjere opreza;
- e) maksimalni period skladištenja prije ponovnog pregleda.

Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (bulk)

4.15 Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (bulk) treba da budu dostupne za kritične korake ili ako su isti kupljeni ili otpremljeni. Specifikacije treba da budu slične specifikacijama za polazne materijale ili gotove proizvode, po potrebi.

Specifikacije za gotove proizvode

4.16 Specifikacije za gotove proizvode treba da sadrže ili da se pozivaju na:

- a) naziv proizvoda i šifru gdje je primjenjivo;
- b) formulu;
- c) opis farmaceutskog oblika i detalje pakovanja;
- d) uputstva za uzorkovanje i ispitivanje
- e) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve, s granicama prihvatljivosti;
- f) uslove čuvanja i posebne mjere opreza pri rukovanju, tamo gdje je to primjenjivo;
- g) rok upotrebe.

Proizvodna formula i uputstva za proizvodnju

Odobrena, pisana proizvodna formula i uputstva za proizvodnju moraju postojati za svaki proizvod i veličinu serije koji se proizvode.

4.17 Proizvodna formula treba da sadrži:

- a) naziv proizvoda, uz šifru koja se odnosi na njegovu specifikaciju;
- b) opis farmaceutskog oblika, jačinu proizvoda i veličinu serije;
- c) listu svih polaznih materijala koji će se koristiti, s količinom svakog materijala, opisano; treba navesti sve materije koji mogu nestati tokom proizvodnje;
- d) proračun očekivanog finalnog prinosa s prihvatljivim odstupanjima i odgovarajuće prinose međuproizvoda, gdje je primjenjivo

4.18 Uputstva za proizvodnju treba da sadrže:

- a) mesto proizvodnje i osnovnu opremu koja će se koristiti;
- b) metode, ili pozivanje na metode, koje se koriste za pripremu kritične opreme (npr. čišćenje, sastavljanje, kalibracija, sterilizacija);
- c) provjere da su oprema i radno mjesto čisti i da nema prethodnih proizvoda, dokumenata ili materijala koji nisu potrebni za planirani proces, i da je oprema čista i pogodna za upotrebu;
- d) detaljna uputstva za proizvodnju po fazama (npr. provjere materijala, prethodni tretmani, redosljed dodavanja materijala, kritični parametri procesa (vrijeme, temperatura itd.));
- e) uputstva za sve procesne kontrole sa dozvoljenim odstupanjima;
- f) po potrebi, zahtjevi za skladištenje proizvoda u bulk-u; uključujući kontejner, obilježavanje i posebne uslove čuvanja, gdje je primjenjivo;
- g) bilo koje posebne mjere opreza koje treba poštovati.

Uputstva za pakovanje

4.19 Treba da postoje odobrena uputstva za pakovanje za svaki proizvod, veličinu i tip pakovanja. One treba da sadrže, ili da se pozivaju na, sljedeće:

- a) naziv proizvoda; uključujući broj serije bulk-a i gotovog proizvoda
- b) opis farmaceutskog oblika i jačine gdje je to primjenjivo;
- c) veličinu pakovanja izraženu brojem, jediničnom masom ili zapreminom proizvoda u finalnom pakovanju;
- d) kompletnu listu svih potrebnih materijala za pakovanje, uključujući količine, veličine i vrste, sa šifrom ili referentnim brojem koji se odnosi na specifikaciju svakog materijala za pakovanje;
- e) Kada je to primjereno, primjerak ili kopiju odgovarajućih štampanih materijala za pakovanje, i uzorci koji ukazuju gdje postaviti pozivanje na broj serije i rok upotrebe proizvoda;
- f) provjere da su oprema i radno mjesto čisti i da nema prethodnih proizvoda, dokumenata ili materijala koji nisu potrebni za planirane operacije pakovanja (kontrola postupka čišćenja), i da je oprema čista i pogodna za upotrebu.
- g) Posebne mjere opreza koje se moraju poštovati, uključujući i pažljivo ispitivanje prostora i opreme radi kontrole postupka čišćenja prije nego što operacije započne;
- h) opis postupka pakovanja, uključujući sve značajne pomoćne operacije i opremu koja će se koristiti;
- i) detalje o procesnim kontrolama s uputstvima za uzorkovanje i dozvoljenim graničnim vrednostima.

Evidencija o proizvodnji serije

4.20 Treba voditi evidenciju o proizvodnji serije za svaku proizvedenu seriju. Ona treba da se zasniva na odgovarajućim djelovima trenutno odobrenih proizvodnih formula i uputstvima za proizvodnju i treba da sadrži sljedeće podatke:

- a) naziv i broj serije proizvoda;
- b) datum i vrijeme početka, značajnih međufaza i završetka proizvodnje;
- c) identifikaciju (inicijali) operatera koji su izvršili svaku značajnu fazu u procesu proizvodnje i, gdje je to primjereno, ime osobe koja je provjerila ove faze;
- d) broj serije i/ili analitički kontrolni broj kao i količine svakog polaznog materijala koji je izmjeren (uključujući broj serije i iznos bilo kojeg povraćenog ili reprocesuiranog materijala koji je dodat);
- e) svaku relevantnu proizvodnu operaciju ili događaj, i glavnu opremu koja se koristi;

- f) evidenciju o procesnim kontrolama i inicijali osobe(a) koja ih sprovodi, i dobijene rezultate;
- g) dobijeni prinos proizvoda u različitim i značajnim fazama proizvodnje;
- h) detaljne bilješke o posebnim problemima, s potpisanim odobrenjem za sva odstupanja od proizvodne formule i uputstava za proizvodnju;
- i) Odobrenje odgovorne osobe za proizvodne operacije.

Napomena: Ako se kontinuirano prati i kontroliše validirani proces proizvodnje, onda se automatski generisani izvještaji mogu ograničiti na rezime usklađenosti i izvještaje o izuzećima rezultatima van specifikacija (OOS).

Evidencija o pakovanju serije

4.21 Treba voditi evidenciju o pakovanju serije za svaku proizvedenu seriju ili njen dio serije. Ona treba da se zasniva na odgovarajućim djelovima uputstva za pakovanje.

Evidencija o pakovanju serije treba da sadrži sljedeće podatke:

- a) naziv i broj serije proizvoda,
- b) datum(e) i vrijeme(na) operacija pakovanja;
- c) identifikaciju (inicijali) operatera koji je izveo svaku značajnu fazu u procesu i, gdje je to primjereno, ime osobe koja je provjerila ove procese;
- d) evidencija o kontrolama identiteta i usaglašenosti sa uputstvima za pakovanje, uključujući rezultate procesnih kontrola;
- e) podatke o sprovedenim operacijama pakovanja, uključujući pozivanje na korišćenu opremu i linije za pakovanje;
- f) Kad god je to moguće, uzorci korišćenih štampanih materijala za pakovanje, uključujući i primjerke sa odštampanim brojem serije, rokom upotrebe proizvoda i svim dodatno odštampanim podacima;
- g) detaljne bilješke o svim posebnim problemima ili neočekivanim događajima, s potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od uputstava za pakovanje;
- h) količine i referentni broj ili identifikaciju svih štampanih materijala za pakovanje i *bulk* proizvode koji su izdati, upotrebljeni, uništeni ili vraćeni u skladište, i količine dobijenog proizvoda, kako bi se osiguralo adekvatno usaglašavanje odnosno obračun količina u odnosu na specifikovane. Tamo gdje postoje robusne elektronske kontrole u tokom pakovanja može postojati opravdanje da se ove informacije ne obuhvate;
- i) Odobrenje osobe odgovorne za operacije pakovanja.

Procedure i evidencije

Prijem

4.22 Treba da postoje pisane procedure i evidencije za prijem svake isporuke svakog polaznog materijala, (uključujući *bulk*, međuproizvode ili gotove proizvode), primarnog, sekundarnog i štampanog materijala za pakovanje.

4.23 Evidencija o prijemu treba da sadrži:

- a) naziv materijala na otpremnici i na kontejneru;
- b) interni naziv i / ili šifra materijala (ako se razlikuje od a);
- c) datum prijema;
- d) naziv dobavljača i naziv proizvođača;
- e) serijski broj ili referentni broj proizvođača;
- f) ukupna količina i broj primljenih kontejnera;
- g) broj serije dodijeljen nakon prijema;
- h) sve značajne komentare.

4.24 Treba da postoji pisana procedura za interno obilježavanje, stavljanje u karantin i skladištenje polaznih materijala, materijala za pakovanje i drugih materijala, po potrebi.

Uzorkovanje

4.25 Treba da postoji pisana procedura za uzorkovanje, koja uključuje metode i opremu koja će se koristiti, količinu uzorka koja treba da se uzme i sve mjere opreza kojih se treba pridržavati kako bi se izbjegla kontaminacija materijala ili ugrožavanje kvaliteta.

Ispitivanje

4.26 Treba da postoji pisana procedura za ispitivanje materijala i proizvoda u različitim fazama proizvodnje, koja opisuje metode i opremu koja će se koristiti. Sprovedena ispitivanja treba dokumentovati.

Ostalo

4.27 Pisane procedure za odobravanje i odbijanje treba da budu dostupne za materijale i proizvode, a posebno za puštanje u promet serija gotovog proizvoda od strane kvalifikovanog lica. Sve evidencije treba da budu dostupne kvalifikovanom licu. Treba da postoji sistem kao bi se naznačila posebna zapažanja i sve promjene kritičnih podataka.

4.28 Treba voditi evidencije o distribuciji svake serije proizvoda kako bi se olakšalo povlačenje serije, ako je to potrebno.

4.29 Treba da postoje pisane politike, procedure, protokoli, izvještaji i pripadajuće evidencije preduzetih mjera ili zaključaka, gdje je to primjereno, u sljedećim primjerima:

- Validacije i kvalifikacije procesa, opreme i sistema;
- Sklapanje opreme i kalibraciju;
- Transfer tehnologije;
- Održavanje, čišćenje i sanitaciju;
- Kadrovska pitanja, uključujući liste potpisa, obuke za GMP i tehnička pitanja, odjeću i higijenu i provjeru efikasnosti obuka.
- Praćenje ambijentalnih uslova;

- Kontrola štetočina;
- Reklamacije;
- Povlačenja;
- Povraćaj;
- Kontrolu izmjene;
- Istrage odstupanja i neusaglašenosti;
- Interne provjere kvaliteta/usklađenosti sa GMP;
- Rezime i evidencija kada je to primjereno (npr pregled kvaliteta proizvoda);
- Provjere dobavljača.

4.30 Jasni operativne procedure treba da budu na raspolaganju za značajne stavke proizvodnje i opreme za ispitivanje.

4.31 Treba voditi dnevnik za veća ili kritična analitička ispitivanja, opremu za proizvodnju i prostore u kojima je proizvod proizveden. Treba ga koristiti za hronološko evidentiranje, prema potrebi, svakog korišćenja prostora, opreme/metoda, kalibracije, održavanja, čišćenja ili operacija popravke, uključujući datum i identitet osoba koje obavljaju takve operacije.

4.32 Treba voditi inventar dokumenata u okviru Sistema upravljanja kvalitetom.

Poglavlje 5: Proizvodnja

Principi

Sve proizvodne operacije treba da se obavljaju prema jasno definisanim postupcima koji su u skladu sa principima Dobre proizvođačke prakse, kako bi dobijeni proizvod bio zahtijevanog kvaliteta i u skladu sa dozvolom za proizvodnju i dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

Opšti dio

- 5.1 Kompetentno osoblje može da obavlja proizvodnju i vrši nadzor.
- 5.2 Svako rukovanje materijalima i proizvodima, kao što su prijem, smještanje u karantin, uzorkovanje, skladištenje, obilježavanje, izdavanje, izrada, pakovanje i distribucija mora da se vrši u skladu sa pisanim procedurama ili uputstvima što, po potrebi, treba i da se dokumentuje.
- 5.3 Svi ulazni materijali moraju da budu provjereni kako bi se potvrdilo da pošiljka odgovara narudžbini. Po potrebi kontejneri treba da se očiste i obilježe na propisan način.
- 5.4 Sva oštećenja kontejnera i drugi nedostaci, koji mogu štetno da utiču na kvalitet materijala, moraju da se ispituju, dokumentuju i dostave odjeljenju za kontrolu kvaliteta.
- 5.5 Svi ulazni materijali i gotovi proizvodi, nakon prijema ili proizvodnje, moraju da se fizički ili administrativno smjeste u karantin sve do odobravanja njihove upotrebe ili distribucije.
- 5.6 Sa kupljenim međuproizvodima i poluproizvodima (bulk) pri prijemu treba da se postupa kao da su polazni materijali.
- 5.7 Svimaterijali i proizvodi se čuvaju u odgovarajućim uslovima, utvrđenim od strane proizvođača i skladište se na način koji omogućava razdvajanje serija i korišćenje prema roku upotrebe.
- 5.8 Potrebno je da se izvrši provjera prinosa i obračun količina kako bi se potvrdilo da nema odstupanja od prihvatljivih granica.
- 5.9 Proizvodnja različitih proizvoda ne smije da se obavlja istovremeno ili uzastopno u istoj prostoriji, izuzev u slučaju kada ne postoji opasnost od miješanja ili unakrsne kontaminacije.
- 5.10 U svakoj fazi proizvodnje, proizvodi i materijali moraju da se zaštite od mikrobiološke i drugih vrsta kontaminacije.
- 5.11 U toku rada sa suvim materijalima i proizvodima moraju da se preduzmu posebne mjere opreza u cilju sprečavanja nastanka i širenja prašine. Ovo se posebno odnosi na rad sa visokoaktivnim ili senzibilizirajućim supstancama.
- 5.12 U svakom trenutku u toku proizvodnje, svi materijali, kontejneri sa poluproizvodima (bulk), glavni djelovi opreme i, ako je moguće, prostorije koje se koriste, treba da budu obilježeni ili na drugi način označeni šifrom i nazivom proizvoda ili materijala koji ulaze u proces proizvodnje, jačinom (kad je neophodno) i brojem serije. Tamo gde je moguće, oznaka treba da sadrži i fazu proizvodnje.
- 5.13 Oznake za kontejnere, opremu i prostorije moraju da budu nedvosmislene, jasne i u formatu koji je proizvođač odobrio. Pored pisanog obilježavanja, dodatna upotreba boja za označavanje različitih statusa (npr. u karantinu, odobreno, odbijeno, čisto i dr.) može da bude

od velike pomoći.

- 5.14 Treba vršiti provjeru ispravnosti povezanosti cjevovoda i drugih djelova opreme, koji se koriste za transport proizvoda iz jedne u drugu prostoriju.
- 5.15 Ukoliko je moguće treba da se izbjegavaju sva odstupanja od uputstava ili procedura. Ako do odstupanja ipak dođe, ona moraju da budu pismeno odobrena od strane odgovorneosobe, uz učešćeodjeljenja za kontrolu kvaliteta, kad je to neophodno.
- 5.16 Pristup proizvodnim prostorijama treba da se dozvoli samo ovlašćenom osoblju.

Sprečavanje unakrsne kontaminacije u proizvodnji

- 5.17 Obično, proizvodnju nemedicinskih proizvoda treba izbjegavati u prostorijama i sa opremom namijenjenom za proizvodnju lijekova, ali, gdje je to opravdano, ona se može dozvoliti, gdje se mogu primijeniti mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije s lijekovima koji su opisani u nastavku i u poglavlju 3. Proizvodnja i/ili skladištenje tehničkih otrova, kao što su pesticidi (osim ukoliko se koriste za proizvodnju lijekova) i herbicidi, ne smije biti dozvoljena u prostorijama koje se koriste za proizvodnju i/ili skladištenja lijekova.
- 5.18 Mora da se izbjegava kontaminacija polaznih materijala ili proizvoda drugim materijalima ili proizvodima. Rizik od slučajne unakrsne kontaminacije treba proceniti, a može da nastane usljed nekontrolisanog oslobađanja prašine, gasova, isparenja, raspršivača, genetskog materijala ili organizama iz aktivnih supstanci i drugih polaznih materijala, i proizvoda u procesu, ostataka na opremi i sa odeće zapošljenih. Značaj ovog rizika zavisi od prirode kontaminanta i proizvoda koji je kontaminiran. Proizvodi kod kojih kontaminacija može da ima najveći značaj su oni koji se primenjuju injekciono, oni koji se primenjuju u toku dužeg vremenskog perioda. Međutim, kontaminacija svih proizvoda predstavlja rizik za bezbjednost pacijenata koji zavisi od prirode i opsega kontaminacije.
- 5.19 Unakrsna kontaminacija mora se spriječiti obraćanjem pažnje na dizajn prostora i opreme kao što je opisano u poglavlju 3. Ovo bi trebalo podržati posvećivanjem pažnje procesu projektovanja i sprovođenja svih relevantnih tehničkih ili organizacionih mjera, uključujući efikasne i ponovljive postupke čišćenjaradi kontrole rizika od unakrsne kontaminacije.
- 5.20 Proces upravljanja rizikom kvaliteta, koji uključuje i procjenu aktivnosti i toksikološku procjenu, treba koristiti za procjenu i kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije koji predstavljaju proizvedeni proizvodi. Treba takođe uzeti u obzir i faktore, uključujući; dizajn i namjena pogona/opreme, kretanje osoblje i materijala, mikrobiološke kontrole, fizičko-kemijske karakteristike aktivnih supstanci, karakteristike procesa, procese čišćenja i analitičke sposobnosti u odnosu na limite utvrđene evaluacijom proizvoda. Ishod procesa upravljanja rizicima kvaliteta treba da bude osnova za utvrđivanje potreba za i do koje mjere prostor i opremu treba namijeniti određenom proizvodu ili grupi proizvoda. To može uključivati namjenu određenih kontaktnih djelova proizvoda ili cijelog proizvodnog pogona. Može biti prihvatljivo da se ograniče proizvodne aktivnosti na odvojene, samostalne proizvodne prostore unutar pogona sa više proizvoda, gdje je to opravdano.
- 5.21 Ishod procesa upravljanja rizicima kvaliteta treba da bude osnova za utvrđivanje opsega tehničkih ili organizacionih mjera potrebnih za kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije. Oni uključuju, ali nisu ograničeni na, sljedeće:

Tehničke mjere

- i. Namjenski proizvodni pogon (prostorije i oprema);

- ii. Proizvodnja u odvojenim prostorijama sa odvojenom opremom za proizvodnju i odvojenim sistemima za grijanje, ventilaciju i hlađenje (HVAC). Takođe može biti poželjno da se izoluju određeni pomoćni sistemi od onih koji se koriste u drugim prostorijama;
- iii. Projektovanje proizvodnih procesa, prostora i opreme kako bi se smanjila mogućnost unakrsne kontaminacije tokom proizvodnje, održavanja i čišćenja;
- iv. Upotreba „zatvorenih sistema“ za proizvodnju i prenos materijala/proizvoda između opreme;
- v. Upotreba sistema fizičkih prepreka, uključujući i izolatore, kao mjere zadržavanja;
- vi. Kontrolisano uklanjanje prašine u neposrednoj blizini izvora kontaminacije npr. kroz lokalizovanu ekstrakciju;
- vii. Namjena opreme, namjena kontaktnih djelova opreme ili namjena odabranih djelova koji se teže čiste (npr. filtri), namjena alata za održavanje;
- viii. Korišćenje tehnologija za jednokratnu upotrebu;
- ix. Korišćenje opreme dizajnirane tako da se jednostavno čisti;
- x. Odgovarajuća primjena vazdušnih komora i kaskade pritisakakako bi se ograničio potencijalni zagađivač u vazduhu, na određeni prostor;
- xi. Smanjenje rizika od kontaminacije prouzrokovane recirkulacijom ili ponovnim ulaskom neprečišćenog ili nedovoljno prečišćenog vazduha;
- xii. Korišćenje sistema automatskog čišćenja validirane efikasnosti;
- xiii. Za zajedničke opšte prostorije za čišćenje, odvajanje prostora za pranje, sušenje i skladištenje opreme.

Organizacione mjere

- i. Namjena cijelog proizvodnog pogona ili samostalnog proizvodnog prostora kampanjskoj proizvodnji (vremenski razdvojena), poslije kojih slijedi odgovarajući postupak čišćenja validirane efikasnosti;
- ii. Držanje zaštitne odjeće u prostoru u kome se proizvode proizvodi sa posebnim rizikom od unakrsne kontaminacije;
- iii. Treba razmotriti potvrdu čišćenja nakon svake kampanjske proizvodnje kao način detekcije za podršku efikasnosti pristupa upravljanja rizicima kvaliteta za proizvode za koje se smatra da predstavljaju veći rizik;
- iv. Zavisno od rizika od kontaminacije, potvrda čišćenja površina koje ne dolaze u kontakt s proizvodima praćenje kvaliteta vazduha unutar proizvodnog prostora i/ili susjednih prostora, kako bi se pokazala efikasnost kontrolnih mjera protiv kontaminacije putem vazduha ili mehaničkim prenosom;
- v. Posebne mjere za odlaganje otpada, kontaminirane vode za ispiranje i zaštitne odjeće;
- vi. Zapisivanje izlivanja, nezgoda ili odstupanja od procedura;
- vii. Projektovanje procesa za čišćenje prostorija i opreme tako da sami procesi čišćenja ne predstavljaju rizik od unakrsne kontaminacije;
- viii. Izrada detaljnih zapisa za procese čišćenja kako bi se osigurao završetak čišćenja u skladu s odobrenim procedurama i korišćenje oznake o statusu čišćenja na opremi i proizvodnim prostorima;
- ix. Kampanjsko korišćenje zajedničkih opštih prostorija za čišćenje;

- x. Nadzor radnog ponašanja kako bi se obezbijedila efikasnost obuke i poštovanje odgovarajućih proceduralnih kontrola.

5.22 Mjere zaštite od unakrsne kontaminacije i njihova efikasnost moraju da se periodično proveravaju na osnovu utvrđenih procedura.

Validacija

5.23 Studije validacije treba da pojačaju Dobru proizvođačku praksu i da se vrše prema definisanim procedurama. Rezultati i zaključci ovih studija treba da se evidentiraju.

5.24 Prilikom uvođenja svake nove proizvodne formule ili proizvodnog postupka, treba da se utvrde mjere za provjeru njihove podesnosti za rutinsku proizvodnju. Treba da se dokaže da određeni proces, upotrebom specifikovanih materijala i opreme, uvijek daje proizvod zahtijevanog kvaliteta.

5.25 Bitne izmjene u procesu proizvodnje, uključujući sve promjene opreme ili polaznih materijala, koje mogu da utiču na kvalitet proizvoda, odnosno na reproduktivnost procesa, moraju da budu validirane.

5.26 Treba da se vrši periodična, kritička revalidacija procesa, odnosno proizvodnih postupaka, radi potvrđivanja postizanja očekivanih rezultata.

Polazni materijali

5.27 Izbor, kvalifikacije, odobrenje i održavanje dobavljača polaznih materijala, uz kupovinu i odobravanje, treba dokumentovati kao dio farmaceutskog sistema kvaliteta. Nivo nadzora treba da bude srazmjeran rizicima koje predstavljaju pojedini materijali, uzimajući u obzir njihov izvor, proizvodni proces, složenost lanca snabdijevanja i konačnu upotrebu zbog koje se materijal stavlja u lijek. Potrebno je obezbijediti prapratne dokaze o odobrenju za svakog dobavljača/materijal. Osoblje koje je uključeno u ove aktivnosti treba da posjeduje aktuelne informacije o dobavljačima, lancu snabdijevanja i povezanim rizicima. Kad god je to moguće, polazni materijali treba da se nabavljaju direktno od proizvođača polaznih materijala.

5.28 Zahtjevi u pogledu kvaliteta utvrđeni od strane proizvođača polaznog materijala treba da se razmotre sa dobavljačima. Odgovarajući aspekti proizvodnje, ispitivanja i kontrole, uključujući zahtjeve u pogledu rukovanja, obilježavanja, pakovanja i distribucije, kao i procedure koje se odnose na reklamacije, povlačenje i odbijanje, treba da budu dokumentovani formalnim ugovorom o kvalitetu ili specifikaciji.

5.29 Za odobravanje i održavanje dobavljača aktivnih supstanci i pomoćnih supstanci (ekscipijensa) potrebno je sljedeće:

Aktivne supstance⁶

Mogućnost praćenja lanca snabdijevanja mora biti uspostavljena a povezane rizike, od polaznih materijala za proizvodnju aktivnih supstanci do gotovih proizvoda, treba formalno procijeniti i periodično provjeravati. Treba da postoje odgovarajuće mjere za smanjenje rizikao kvalitet aktivnih supstanci.

⁶ Posebni zahtjevi primjenjuju se na uvoz aktivnih supstanci koje se koriste u proizvodnji lijekova za upotrebu u humanoj medicini u članu 46 b Direktive 2001/83/EC.

Zapisi o lancu snabdijevanja imogućnost praćenja za svaku aktivnu supstancu (uključujući polazne materijale za proizvodnju aktivnih supstanci) treba da budu na raspolaganju proizvođaču ili uvozniku lijeka iz EEA koji treba i da ih vodi.

Potrebno je sprovesti provjere proizvođača i distributera aktivnih supstanci kako bi se potvrdilo da ispunjavaju zahtjeve dobre proizvođačke prakse i dobre distributivne prakse. Nosilac dozvole za proizvodnju mora provjeriti takvu usklađenost, bilo samostalno ili putem lica koje djeluje u njegovo ime u skladu s ugovorom. Za veterinarske lijekove, provjere se sprovode na osnovu rizika.

Provjere treba da imaju odgovarajuće trajanje i djelokrug kako bi se osigurala potpuna i jasna procjena GMP; treba uzeti u obzir potencijalnu unakrsnu kontaminaciju od drugih materijala na licu mjesta. Izvještaj treba u potpunosti da odražava ono što je učinjeno i viđeno tokom provjere sa jasno identifikovanim svim nedostacima. Treba sprovesti sve potrebne korektivne i preventivne mjere.

Dalje provjere treba sprovesti u intervalima definisanim procesom upravljanja rizicima kvaliteta, kako bi se osiguralo održavanje standarda i kontinuirano korišćenje odobrenog lanca snabdijevanja.

Ekscipijensi (pomoćne supstance)

Pomoćne supstance i dobavljače pomoćnih supstanci treba kontrolisati na odgovarajući način na osnovu rezultata formalne procjene rizika kvaliteta u skladu sa smjernicama Evropske komisije o formalizovanoj procjeni rizika za utvrđivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne supstance u lijekovima za upotrebu u humanoj medicini.

- 5.30 Za svaku isporuku polaznog materijala kontejnere treba provjeriti u pogledu cjelovitosti pakovanja, uključujući i provjeru sigurnosnog zatvarača gdje je relevantno, i u pogledu korespondencije između otpremnice, narudžbe, etikete dobavljača i odobrenih podataka proizvođača i dobavljača koje arhivira proizvođač lijeka. Treba dokumentovati prijemne dostavnice za svaku isporuku.
- 5.31 Ako jednu isporuku materijala čine različite serije, svaku seriju treba uzeti u obzir odvojeno za uzorkovanje, ispitivanje i odobravanje.
- 5.32 Polazne materijale u prostorijama za skladištenje treba označiti na odgovarajući način (vidi poglavlje 13).

Oznake treba da sadrže najmanje sljedeće podatke:

- i. naziv proizvoda i internu šifru gdje je to primjenjivo;
- ii. broj serije dat po prijemu;
- iii. ako je potrebno, status sadržaja (npr u karantinu, na ispitivanju, odobren, odbijen);
- iv. kada je potrebno, datum isteka roka ili datum nakon kojeg je potrebno ponovno ispitivanje.

Kada se koriste potpuno kompjuterizovani sistemi za čuvanje, nije neophodno da sve navedene informacije budu u čitljivom obliku na etiketi.

- 5.33 Potrebne su odgovarajuće procedure ili mjere kako bi se osigurala identifikacija sadržaja svakog kontejnera polaznog materijala. Potrebno je identifikovati kontejnere za

poluproizvode (bulk) iz kojih je izvršeno uzorkovanje (vidi poglavlje 6).

- 5.34 Treba koristiti samo polazne materijale, koji su odobreni od strane odjeljenja za kontrolu kvaliteta, a koji su u okviru perioda do ponovnog ispitivanja.
- 5.35 Proizvođači gotovih proizvoda su odgovorni za svako ispitivanje polaznih materijala⁷ kao što je opisano u dokumentaciji za dozvolu za stavljanje lijeka u promet. Oni mogu koristiti djelimične ili potpune rezultate ispitivanja od odobrenog proizvođača polaznih materijala, ali moraju, najmanje, obavljati identifikaciju⁸ svake serije prema aneksu 8.
- 5.36 Obrazloženje za ugovoranje ovog ispitivanja treba biti opravdano i dokumentovano i sljedeći uslovi treba da budu ispunjeni:
- i. Posebnu pažnju treba posvetiti kontroli distribucije (transport, veleprodaja, skladištenje i isporuka) kako bi se održale karakteristike kvaliteta polaznih materijala i kako bi se osiguralo da rezultati ispitivanja budu primjenljivi na isporučeni materijal;
 - ii. Proizvođač lijeka treba da obavlja provjeru, bilo sam ili preko treće strane, u odgovarajućim vremenskim intervalima na osnovu rizika na mjestima gdje se sprovede ispitivanja (uključujući uzorkovanje) polaznih materijala kako bi se osigurala usklađenost sa dobrom proizvođačkom praksom i sa specifikacijama i metodama ispitivanja opisanim u dokumentaciji za dozvolu za puštanje serije lijeka u promet;
 - iii. Sertifikat analize koji obezbjeđuje proizvođač/dobavljač polaznih materijala treba da potpiše imenovano lice s odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom. Potpis potvrđuje da je svaka serija je provjerena radi usaglašenosti s odobrenom specifikacijom proizvoda, osim ako se ta potvrda ne obezbjeđuje odvojeno;
 - iv. Proizvođač lijeka mora imati odgovarajuće iskustvo u radu s proizvođačem polaznih materijala (uključujući iskustvo preko dobavljača), uključujući procjenu prethodno isporučenih serija i istoriju usaglašenosti prije redukovanja internog ispitivanja. Treba uzeti u obzir svaku značajnu promjenu u proizvodnim procesima ili ispitivanju;
 - v. Proizvođač lijeka takođe treba da obavi (ili preko odobrene ugovorne laboratorije) potpunu analizu u odgovarajućim vremenskim intervalima na osnovu rizika i uporedi rezultate sa sertifikatom analize proizvođača ili dobavljača materijala kako bi se provjerila njegova pouzdanost. Ako ispitivanje identifikuje bilo kakvu neusaglašenost onda treba sprovesti istragu i preduzeti odgovarajuće mjere. Prihvatanje sertifikata analize proizvođača ili dobavljača materijala treba prekinuti sve dok se te mjere ne završe.
- 5.37 Polazne materijale treba da izdaju samo određena lica, poštujući pisane procedure, kako bi se obezbijedilo da su ispravni materijali tačno odmjereni ili se mjere u čistim i propisno označenim kontejnerima.
- 5.38 Svaki izdati materijal i njegova težina ili zapremina moraju se zasebno provjeriti i ta provjera se mora zabilježiti.
- 5.39 Materijale podijeljene za svaku seriju treba držati zajedno i treba ih upadljivo označiti kao takve.

⁷Sličan pristup treba primjenjivati na material za pakovanje kao što je navedeno u tački 5.45.

⁸Identifikaciju polaznih materijala treba vršiti u skladu s metodama i specifikacijama dokumentacije za dozvolu za puštanje serije lijeka u promet.

Proizvodni procesi: međuproizvodi i poluproizvodi (bulk)

- 5.40 Prije početka svakog procesa proizvodnje treba da se preduzmu mjere koje će da obezbijede da radni prostor i oprema budu čisti i bez polaznih materijala, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumentacije koja nije potrebna za datu proizvodnju.
- 5.41 Međuproizvodi i poluproizvodi (bulk) moraju da se čuvaju pod odgovarajućim uslovima.
- 5.42 Kritični procesi moraju da budu validirani („validacija“ iz ovog poglavlja).
- 5.43 Svaka neophodna procesna kontrola odnosno kontrola ambijentalnih uslova moraju da se sprovedu i dokumentuju.
- 5.44 Svako značajnije odstupanje od očekivanog prinosa mora da bude dokumentovano i istraženo.

Materijali za pakovanje

- 5.45 Svakom odabiru, kvalifikaciji, odobrenju i održavanju dobavljača primarnog i štampanog pakovnog materijala mora da se posveti pažnja, slično kao i u slučaju polaznih materijala.
- 5.46 Posebna pažnja treba da se obrati na štampani materijal. On mora da se čuva pod odgovarajućim bezbjednim uslovima kako bi se spriječio neovlašćeni pristup. Sječene etikete i drugi rasuti štampani materijal moraju da se čuvaju i transportuju u odvojenim zatvorenim kontejnerima kako bi se izbegla zamjena. Materijal za pakovanje može da bude izdat za upotrebu samo od strane ovlašćenog lica, na osnovu odobrene i dokumentovane procedure.
- 5.47 Svakoј isporuci serije primarnog ili štampanog pakovnog materijala mora da se dodijeli posebna referentna šifra ili identifikaciona oznaka.
- 5.48 Zastarjeli ili nevažeći primarni ili štampani pakovni materijali moraju da se unište, a to treba i da se dokumentuje.

Proces pakovanja

- 5.49 Prilikom pripreme procesa pakovanja, posebna pažnja treba da se posveti smanjenju rizika od unakrsne kontaminacije, zabune ili zamjene. Različiti proizvodi ne smeju da se pakuju jedan u blizini drugog, osim ako između ne postoji fizička barijera.
- 5.50 Svakom procesu pakovanja treba da prethodi kontrola radnih mjesta (površina), linija za pakovanje, mašina za štampu i ostale opreme u pogledu njihove čistoće i odsustva prethodno korišćenih proizvoda, materijala ili dokumentacije ukoliko oni nisu potrebni za pakovanje datog proizvoda. Čistoća linija treba da bude provjerena na osnovu odgovarajuće kontrolne liste.
- 5.51 Naziv i serijski broj proizvoda koji treba da se upakuje, treba da bude naznačen na svakom mestu za pakovanje, odnosno liniji za pakovanje.
- 5.52 Svi proizvodi i materijali za pakovanje koji se koriste treba da budu provjereni nakon dostave odjeljenju za pakovanje u pogledu količine, identiteta i usaglašenosti sa uputstvom za pakovanje.
- 5.53 Kontejneri za punjenje moraju da budu čisti prije punjenja. Treba da se posveti pažnja izbjegavanju kontaminacije i uklanjanju kontaminanata, kao što su staklo i čestice metala.

- 5.54 Obično, nakon punjenja i zatvaranja kontejnera, njihovo obilježavanje treba da se obavi što je pre moguće. Ako to nije moguće, treba da se primjeni odgovarajuća procedura kako bi se spriječilo miješanje ili pogrešno obilježavanje.
- 5.55 Ispravnost izvođenja operacija štampe (na primjer serijski broj, rok trajanja), koji treba da se urade odvojeno ili u toku pakovanja, treba da se provjeri i dokumentuje. Posebna pažnja treba da se posveti ručnom štampanju koje treba da se ponovo provjerava u odgovarajućim intervalima.
- 5.56 Posebna pažnja treba da se obrati pri upotrebi sječenih etiketa i u slučajevima kada se dodatno štampanje obavlja van linije. Etikete u rolnama su mnogo poželjnije za upotrebu, jer se na taj način izbjegava mešanje.
- 5.57 Kontrola ispravnosti elektronskog čitača bar-koda, brojača etiketa i slične opreme treba da se redovno vrši.
- 5.58 Štampane i utisnute informacije na materijalu za pakovanje treba da budu uočljive i otporne na izbleđivanje i brisanje.
- 5.59 Kontrola proizvoda na proizvodnoj liniji u toku procesa pakovanja treba da obuhvati, najmanje, kontrolu sljedećeg:
- i. opšti izgled pakovanja;
 - ii. kompletnost pakovanja;
 - iii. da li je upotrijebljen odgovarajući proizvod i materijal za pakovanje;
 - iv. da li je dodatna štampa ispravna;
 - v. ispravan rad linijskih monitora.

Uzorci uzeti sa linije za pakovanje ne smiju da se vraćaju.

- 5.60 Proizvodi koji su bili uključeni u neočekivani događaj mogu ponovo da se uvedu u proces nakon specijalno obavljenog nadzora, istrage i odobrenja od strane odgovornih lica. Detaljan izvještaj o ovom događaju mora da se dokumentuje.
- 5.61 Mora da se istraži i opravda na odgovarajući način prije odobrenja svaka značajna ili neočekivana neusaglašenost uočena tokom poređenja broja proizvedenih jedinica gotovog proizvoda sa brojem jedinica poluproizvoda (bulk) i štampanog materijala za pakovanje.
- 5.62 Nakon završetka pakovanja, neiskorišćeni materijal za pakovanje već označen brojem serije, treba da bude uništen, a uništavanje dokumentovano. U slučaju povraćaja neiskorišćenog osnovnog štampanog materijala u skladište, povraćaj se mora izvršiti prema dokumentovanoj proceduri.

Gotovi proizvodi

- 5.63 Prije o puštanja serije lijeka u promet, gotovi proizvodi moraju da se čuvaju u karantinu, pod uslovima utvrđenim od strane proizvođača.
- 5.64 Procjena kvaliteta gotovih proizvoda i odgovarajuća dokumentacija koja je neophodna za puštanje serije lijeka u promet opisana je u poglavlju 6 (Kontrola kvaliteta).
- 5.65 Nakon puštanja serije lijeka u promet, gotov proizvod treba čuvati u skladištu kao upotrebljivu zalihu, pod uslovima utvrđenim od strane proizvođača.

Odbijeni, prerađeni i vraćeni materijali

- 5.66 Odbijeni materijali i proizvodi treba da budu vidljivo obilježeni i da se čuvaju odvojeno u ograničenom prostoru. Treba da se vrate dobavljaču ili, kad je to moguće, reprocessiraju ili unište. Bilo koja preduzeta akcija mora da bude odobrena i zabilježena od strane odgovornog osoblja.
- 5.67 Reprocesiranje već odbijenog proizvoda vrši se samo u izuzetnim slučajevima. To je dozvoljeno samo u slučaju da kvalitet gotovog proizvoda nije ugrožen, ukoliko je ispunjena usklađenost sa specifikacijama i ako se to obavlja u saglasnosti sa definisanom i odobrenom procedurom nakon analize mogućeg rizika. Izvještaj o reprocesiranju mora da postoji.
- 5.68 Regenerisanje cjelokupne ili dijela ranijih serija koje su odgovarajućeg zahtevanog kvaliteta inkorporacijom u seriju istog proizvoda u određenoj fazi proizvodnje mora da se prethodno odobri. Ovo regenerisanje treba da se izvrši prema određenoj proceduri, nakon procjene mogućih rizika, uključujući i efekat na predviđeni rok upotrebe. Regenerisanje serije mora da se dokumentuje.
- 5.69 Potreba za dodatnim ispitivanjima svakog gotovog proizvoda koji je bio u postupku reprocesiranja ili u koji je ugrađen regenerisan proizvod, mora da se razmotri od strane odjeljenja za kontrolu kvaliteta.
- 5.70 Proizvod vraćen iz prometa i koji je prošao kontrolu proizvođača, treba da bude uništen, osim ako je, bez sumnje, kvalitet proizvoda zadovoljavajući. Takav proizvod može da se razmotri za ponovnu prodaju, ponovno obilježavanje ili regenerisanje u sljedeću seriju, samo ako ga je odjeljenje za kontrolu kvaliteta kritički procijenilo u skladu sa pisanom procedurom. Prilikom ove procjene moraju da se uzmu u obzir priroda proizvoda, posebni uslovi čuvanja koje proizvod zahtijeva, stanje i istorija proizvoda, kao i vrijeme koje je proteklo od trenutka kada je pušten u promet. U slučaju da postoji bilo kakva sumnja u kvalitet proizvoda, on ne smije ponovo da se pušta u promet odnosno ponovo upotrijebi, iako može postojati mogućnost za osnovno hemijsko reprocesiranje u cilju regenerisanja aktivne supstance. Svaka preduzeta aktivnost mora da se dokumentuje na odgovarajući način.

Manjak proizvoda zbog proizvodnih ograničenja

- 5.71 Proizvođač treba da izvijesti nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet (MAH) o bilo kakvim ograničenjima u proizvodnim procesima koji mogu uzrokovati abnormalna ograničenja u snabdijevanju. To bi trebalo učiniti blagovremeno kako bi se olakšalo izvještavanje o ograničenju u snabdijevanju od strane nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet, ka nadležnim institucijama, u skladu sa svojim zakonskim obavezama⁹.

⁹čl. 23a i 81 Direktive 2001/83/EC

Poglavlje 6: Kontrola kvaliteta

Principi

Ovo poglavlje treba čitati zajedno sa svim relevantnim djelovima smjernica Dobre proizvođačke prakse.

Kontrola kvaliteta se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i procedure organizacije, dokumentovanja i odobravanja kojima se osigurava da su sva neophodna i relevantna ispitivanja obavljena i da materijali nisu odobreni za upotrebu, niti su gotovi proizvodi pušteni u prodaju ili promet, prije nego što je utvrđeno da je njihov kvalitet zadovoljavajući. Kontrola kvaliteta ne obuhvata samo laboratorijska ispitivanja, već mora da bude uključena u donošenje svih odluka koje se odnose na kvalitet proizvoda. Nezavisnost kontrole kvaliteta od proizvodnje osnovni je predušlov za dobro funkcionisanje kontrole kvaliteta.

Opšti dio

- 6.1 Svaki nosilac dozvole za proizvodnju mora imati Odjeljenje kontrole kvaliteta. Odjeljenje kontrole kvaliteta mora da bude potpuno nezavisno od svih drugih odjeljenja, i pod rukovodstvom lica sa odgovarajućom kvalifikacijom i iskustvom, koje na raspolaganju ima jednu ili više laboratorija za kontrolu. Za efikasno i pouzdano obavljanje svih aktivnosti kontrole kvaliteta neophodno je da se obezbijede svi adekvatni resursi.
- 6.2 Osnovni zadaci rukovodioca kontrole kvaliteta prikazani su u poglavlju 2. Odjeljenje kontrole kvaliteta ima i druge zadatke, kao što su npr. uspostavljanje, validacija i primjena svih procedura u vezi sa kontrolom kvaliteta, nadgledanje kontrole referentnih i/ili kontrolnih uzoraka gotovih proizvoda i materijala, obezbjeđivanje ispravnog obilježavanja pakovanja gotovih proizvoda i materijala, obezbjeđivanje praćenja stabilnosti proizvoda, učešće u istragama vezanim za reklamacije koje se odnose na kvalitet proizvoda itd. Sve aktivnosti kontrole kvaliteta treba da se obavljaju u skladu s pisanim procedurama i, kad je to neophodno, zabilježe odgovarajućim zapisima.
- 6.3 Procjena gotovih proizvoda mora da obuhvati sve značajne faktore, uključujući uslove proizvodnje, rezultate procesne kontrole, pregled dokumentacije o proizvodnji (uključujući i pakovanje), usaglašenost sa specifikacijom gotovog proizvoda i pregled finalnog pakovanja.
- 6.4 Osobe zaposlene u kontroli kvaliteta treba da imaju pristup odjeljenjima za proizvodnju radi uzorkovanja i sprovođenja istrage, kad je to neophodno.

Dobra kontrolna laboratorijska praksa

- 6.5 Prostorije i oprema kontrolnih laboratorija moraju da odgovaraju opštim i specifičnim zahtjevima za područja kontrole kvaliteta koji su prikazani u poglavlju 3. Laboratorijska oprema ne smije se rutinski premiještati među prostorima visokog rizika kako bi se izbjegla slučajna unakrsna kontaminacija. Naročito, mikrobiološka laboratorija treba da bude uređena da se rizik od unakrsne kontaminacije svede na minimum.
- 6.6 Osoblje, prostorije i oprema u laboratoriji moraju da budu prilagođeni zadacima koji zavise od prirode i obima proizvodnje. Korišćenje ugovornih laboratorija u saglasnosti sa načelima datim u poglavlju 7, Ugovorna analiza, prihvatljivo je iz određenih razloga, i treba da bude prikazano u evidencijama kontrole kvaliteta.

Dokumentacija

- 6.7 Laboratorijska dokumentacija treba da odgovara principima datim u poglavlju 4. Značajan dio ove dokumentacije odnosi se na ispitivanje kvaliteta, a na raspolaganju odjeljenju kontrole kvaliteta moraju da budu sljedeći dokumenti:
- i. specifikacija;
 - ii. procedure koje opisuju uzorkovanje, ispitivanje, zapise (uključujući analitički radni list i/ili laboratorijsku svesku), evidentiranje i potvrđivanje;
 - iii. procedure i zapisi o kalibraciji/kvalifikaciji instrumenata i održavanju opreme;
 - iv. procedura istraživanja rezultata van specifikacija (OOS) i van trendova (OOT);
 - v. izvještaj analitičkog ispitivanja i/ili sertifikat analize;
 - vi. podaci o praćenju ambijentalnih uslova (vazdug, voda i ostalo gde je potrebno), kad se zahtijevaju;
 - vii. evidencije validacije metode ispitivanja, kad se zahtijeva;
- 6.8 Sva dokumentacija kontrole kvaliteta koja se odnosi na evidenciju o proizvodnji serije proizvoda mora da se čuva u skladu sa principima datim u Pogavlju 4 o čuvanju dokumenacije o serijama.
- 6.9 Za neke vrste podataka (npr. rezultate analitičkih ispitivanja, prinosa, kontrole ambijentalnih uslova itd.) preporučuje se vođenje i čuvanje evidencije na način koji omogućava procjenu trenda. Treba obratiti pažnju i sprovesti istragu za bilo koji podatak koji je van specifikacije ili van trenda.
- 6.10 Pored informacija koje su sastavni dio evidencije o seriji proizvoda i drugi sirovi podaci kao što su laboratorijska sveska i/ili zapisi treba da se čuvaju i budu uvek dostupni.

Uzorkovanje

- 6.11 Uzimanje uzoraka treba da se obavi i zabilježi u saglasnosti sa odobrenom pisanom procedurom koja opisuje:
- i. postupak uzorkovanja;
 - ii. opremu koja se koristi;
 - iii. količinu uzorka koju treba uzeti;
 - iv. uputstvo za svaku neophodnu podjelu uzorka;
 - v. tip i kvalitet kontejnera za uzorke koji se koristi;
 - vi. obilježavanje uzorkovanih kontejnera;
 - vii. svako specifično upozorenje koje treba poštovati, posebno ono koje se odnosi na uzorkovanje sterilnog ili opasnog materijala;
 - viii. uslove čuvanja;
 - ix. uputstvo za čišćenje i održavanje opreme za uzorkovanje.

- 6.12 Uzorci moraju da budu reprezentativni za seriju materijala ili proizvoda od kojih su uzorkovani. Radi praćenja najkritičnijih faza procesa proizvodnje (npr. početak ili kraj procesa) mogu se uzeti i drugi uzorci. Plan uzorkovanja treba da je obrazložen na odgovarajući način i na osnovu pristupa upravljanja rizikom.
- 6.13 Kontejneri za uzorke treba da imaju etiketu sa označenim sadržajem, brojem serije, datumom uzorkovanja, kao i brojem kontejnera iz koga je uzorak uzet. Njima treba upravljati na način da se smanji rizik od miješanja i zaštite uzorci od nepovoljnih uslova skladištenja.
- 6.14 Dodatne smjernice o referentnim i rezervnim uzorcima dati su u aneksu 19.

Ispitivanje

- 6.15 Metode ispitivanja moraju da budu validirane. Laboratorija koja koristi metodu ispitivanja i koja nije izvršila prvobitnu validaciju, treba da preispita prikladnost metode ispitivanja za predviđenu namjenu. Sve operacije ispitivanja prikazane u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ili tehničkom dosijeu moraju da se sprovode u skladu sa odobrenim metodama.
- 6.16 Dobijeni rezultati treba da se zabilježe. Treba pratiti trendove rezultata parametara identifikovanih kao svojstvo kvaliteta ili kao kritične, i provjeriti ih da bi bili međusobno konzistentni. Svi proračuni treba da se kritički ispitaju.
- 6.17 Izvršena ispitivanja treba da se zapišu, a zapisi treba da sadrže najmanje sljedeće podatke:
- i. naziv materijala ili proizvoda, a kada je primenljivo i farmaceutski oblik;
 - ii. broj serije i, kada je potrebno, naziv proizvođača i/ili dobavljača;
 - iii. referencu za odgovarajuću specifikaciju i metode ispitivanja;
 - iv. rezultate ispitivanja, uključujući primjedbe i proračune, i reference na sve sertifikate analize;
 - v. datum ispitivanja;
 - vi. inicijale osobe koja je ispitivanja obavila;
 - vii. inicijale osobe koja je verificovala ispitivanje i proračune, kada je potrebno;
 - viii. jasnu odluku o odobravanju ili odbijanju (ili drugu odluku o statusu) i potpis, sa datumom, imenovane odgovorne osobe;
 - ix. Referencu na opremu koja se koristi.
- 6.18 Sva ispitivanja u procesu proizvodnje (procesna kontrola), uključujući i ona koja se obavljaju od strane zapošljenih u proizvodnji, moraju da budu u saglasnosti sa metodama ispitivanja odobrenim od strane kontrole kvaliteta i rezultati moraju da budu zabilježeni.
- 6.19 Posebna pažnja treba da se posveti kvalitetu laboratorijskih reagenasa, rastvora, laboratorijskih staklenih posuda, referentnih standarda i podloga. Oni moraju biti pripremljeni i kontrolisani u skladu sa pisanim procedurama. Nivo kontrole treba da bude srazmjeran sa namjenom i dostupnim podacima o stabilnosti.
- 6.20 Treba uspostaviti referentne standarde da odgovaraju namjeravanoj upotrebi. Njihove kvalifikacije i sertifikacije treba da budu jasno navedene i dokumentovane. Kad god postoje farmakopejski referentni standardi zvanično priznatih izvora, njih bi po mogućnosti trebalo koristiti kao primarne referentne standarde, osim ako drugačije nije u potpunosti opravdano

(upotreba sekundarnih standarda dozvoljena je kada se pokaže i dokumentuje njihova sljedivosti do primarnih standarda). Ove farmakopejske materijale treba koristiti u svrhu koja je opisana u odgovarajućoj monografiji osim ako nije drugačije odobreno od strane nacionalnih nadležnih tijela.

- 6.21 Laboratorijski reagensi, rastvori, referentni standardi i podloge treba da budu obilježeni datumom pripreme i otvaranja i potpisom osobe koja ih je pripremila. Datum isteka roka upotrebe reagenasa i podloga za kulture treba da budu naznačeni na etiketi, zajedno sa specifičnim uslovima čuvanja. Za volumetrijske rastvove treba da se naznači i posljednji datum standardizacije i važeći faktor.
- 6.22 Kada je potrebno, datum prijema svih supstanci koje se koriste u metodama ispitivanja (npr. reagensi, rastvori i referentni standardi) mora da bude naznačen na kontejneru. Treba se pridržavati uputstva za upotrebu i čuvanje. U nekim slučajevima može da bude neophodno da se izvrši identifikacija i/ili druga ispitivanja materijala za pripremu reagenasa nakon prijema ili prije upotrebe.
- 6.23 Podloge za kulturu treba pripremati u skladu sa zahtjevima proizvođača podloge, osim ako drugačije nije naučno opravdano. Svojstva svih podloga za kulture treba provjeriti prije upotrebe.
- 6.24 Korišćene mikrobiološke podloge i sojeve treba dekontaminirati prema standardnoj proceduri i odložiti na način da se spriječi unakrsna kontaminacija i zadržavanje ostataka. Takođe treba utvrditi dokumentovati i naučno opravdati rok upotrebe mikrobioloških podloga.
- 6.25 Životinje koje se koriste za određena ispitivanja materijala ili proizvoda, treba kada je to primjenljivo da se čuvaju na odgovarajući način u karantinu prije upotrebe. Način čuvanja i kontrole mora da obezbijedi njihovu pogodnost za namjeravanu upotrebu. Moraju da budu adekvatno identifikovane i mora da se vodi dokumentacija koja ukazuje na istorijat njihove upotrebe.

Program kontinuiranog praćenja stabilnosti

- 6.26 Stabilnost proizvoda poslije stavljanja u promet treba da se prati po kontinuiranom odgovarajućem programu, koji omogućava otkrivanje bilo kakvog problema u vezi sa stabilnošću proizvoda (npr. promjene u nivou nečistoća, profil brzine oslobađanja aktivne supstance itd.) povezanim sa formulacijom u komercijalnom pakovanju.
- 6.27 Svrha programa kontinuiranog ispitivanja stabilnosti je praćenje proizvoda u toku roka upotrebe i utvrđivanje da proizvod ostaje, i da se može očekivati da će ostati u okviru granica specifikacije u deklarisanim uslovima čuvanja.
- 6.28 Ovo se uglavnom odnosi na lijek u komercijalnom pakovanju, ali može da se odnosi i na uključivanje poluproizvoda (bulk) u program. Na primjer, ako se poluproizvod (bulk) prije postupka pakovanja skladišti u toku dužeg vremenskog perioda i/ili se šalje od mjesta proizvodnje do mjesta pakovanja, treba da se ispita i prouči uticaj na stabilnost gotovog proizvoda u ambijentalnim uslovima. Treba posvetiti pažnju i na međuproizvode koji se skladište i koriste u toku dužeg vremenskog perioda. Studije o stabilnosti rekonstituisanog proizvoda vrše se u fazi razvoja proizvoda i moraju se kontinuirano pratiti. Međutim, kada je to relevantno, može se pratiti i stabilnost rekonstituisanog proizvoda.
- 6.29 Program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da se opiše u pisanom protokolu, u skladu sa opštim pravilima Poglavlja 4 a rezultati formulišu u obliku izvještaja. Oprema koja se koristi za kontinuirano praćenje stabilnosti (prije svega komore za praćenje stabilnosti) mora da bude kvalifikovana i održavana u skladu sa opštim zahtjevima poglavlja 3 i aneksa 15.

- 6.30 Protokol programa kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da obuhvati period do kraja isteka roka upotrebe proizvoda, i treba da sadrži, ali ne ograničavajući se, sljedeće parametre:
- i. broj serije(a) proizvoda za različite jačine i različite veličine serija, ako je primjenjivo;
 - ii. odgovarajuće fizičke, hemijske, mikrobiološke i biološke metode ispitivanja;
 - iii. kriterijume prihvatljivosti;
 - iv. reference na metode ispitivanja;
 - v. opis sistema za zatvaranje kontejnera;
 - vi. vremenske intervale ispitivanja (vremenske tačke);
 - vii. opis uslova čuvanja (treba da se koriste uslovi predviđeni ICH/VICH smjernicama za dugotrajna ispitivanja stabilnosti, u skladu sa obilježavanjem proizvoda);
 - viii. ostale primjenljive parametre specifične za određeni lijek.
- ix.
- 6.31 Protokol za program kontinuiranog praćenja stabilnosti može se razlikovati od protokola inicijalne studije dugotrajnih ispitivanja stabilnosti predate u dokumentaciji za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, pod uslovom da je to obrazloženo i dokumentovano u protokolu (na primjer, učestalost ispitivanja, ili prilikom ažuriranja na ICH/VICH preporuka).
- 6.32 Broj serija i učestalost ispitivanja treba da obezbijede dovoljan broj podataka za analizu 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 pakovanja (osim ako u određenoj godini lijek nije proizveden). Za proizvode kod kojih program kontinuiranog praćenja stabilnosti obično zahtijeva ispitivanje na životinjama i ne postoji odgovarajuća alternativa u smislu raspoloživih validiranih metoda, učestalost ispitivanja se određuje na osnovu analize kojom se procenjuje rizik i dobit (risk-benefit). Ukoliko je to naučno opravdano, može da se primijeni princip grupisanja i sortiranja (bracketing and matrixing designs).
- 6.33 U određenim situacijama, u program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da se uključe dodatne serije. Na primjer, kontinuirana ispitivanja stabilnosti moraju da se izvrše nakon svake značajne promjene ili značajnih odstupanja procesa ili postupka pakovanja. Takođe treba da se uzmu u obzir svi ponovljeni postupci proizvodnje, odnosno svaki postupak reprocesiranja ili prerade.
- 6.34 Rezultati kontinuiranog ispitivanja stabilnosti moraju da budu dostupni ključnom osoblju, a naročito kvalifikovanom licu (kvalifikovanim licima). Ukoliko se kontinuirano ispitivanje stabilnosti vrši van mjesta proizvodnje poluproizvoda (bulk) ili gotovog proizvoda, mora da postoji pisani ugovor između ugovornih strana. Nadležnim institucijama moraju na mjestu proizvodnje, da budu dostupni na uvid rezultati kontinuiranog ispitivanja stabilnosti.
- 6.35 Odstupanje od specifikacije ili pojava neuobičajenog trenda, moraju da se ispituju. Svako potvrđeno odstupanje rezultata od specifikacije ili pojava negativnog trenda koji utiču na serije koje su u prometu, moraju se prijaviti nadležnoj instituciji. Mogući uticaj na serije lijeka u prometu treba da bude razmatran u skladu sa poglavljem 8 smjernica Dobre proizvođačke prakse i u konsultaciji sa nadležnim institucijama.
- 6.36 Rezime svih prikupljenih podataka, uključujući i sve u međuvremenu izvedene zaključke o programu kontinuiranog praćenja stabilnosti lijeka, treba da bude u pisanoj formi i ažuriran. Ovaj rezime treba da bude podvrgnut periodičnoj provjeri.

Tehnički transfer metoda ispitivanja

- 6.37 Prije transfera metoda ispitivanja, mjesto sa kojeg se vrši transfer treba da potvrdi da je

metoda ispitivanja u skladu s onom opisanom u dozvoli za stavljanje lijeka u promet ili relevantnoj tehničkoj dokumentaciji. Izvorna validacija metode za ispitivanje treba da se pregleda kako bi se osigurala usklađenost s važećim zahtjevima ICH/VICH smjernice. Treba izvršiti i dokumentovati analizu razlika i identifikovati svaku dodatnu validaciju koju treba izvršiti, prije nego što započne postupak tehničkog transfera.

- 6.38 Transfer metoda ispitivanja iz jedne laboratorije (laboratorija koja prenosi) u drugu (laboratorija koja prima) treba opisati u detaljnom protokolu.
- 6.39 Protokol za transfer treba da uključuje, ali da se ne ograničava na, sljedeće parametre:
- i. Identifikaciju ispitivanja koje se vrše i relevantnu(e) metodu(e) ispitivanja koja se prenosi;
 - ii. Identifikaciju dodatnih zahtjeva za obukom;
 - iii. Identifikaciju standarda i uzoraka koji se testiraju;
 - iv. Identifikaciju svih posebnih transportnih i skladišnih uslova predmeta koji se ispituje;
 - v. Kriterijume prihvatljivosti koji treba da budu zasnovani na važećoj studiji validacije metode i s obzirom na zahtjeve smjernica ICH/VICH.
- 6.40 Odstupanja od protokola treba ispitati prije zatvaranja procesa tehničkog transfera. Izvještaj o tehničkom transferu treba da dokumentuje komparativni ishod procesa i identifikuje područja koja zahtijevaju dalju revalidaciju metoda ispitivanja, ako je primjenjivo.
- 6.41 Kada je to primjereno, treba uputiti na posebne zahtjeve opisane u drugim Evropskim smjernicama za transfer određenih metoda ispitivanja (npr. bliska infracrvena spektroskopija).

Poglavlje 7 Ugovorne aktivnosti

Principi

Svaka aktivnost obuhvaćena Smjericama Dobre proizvođačke prakse a koja se podugovara mora se ispravno definisati, dogovoriti i kontrolisati u cilju izbjegavanja nesporazuma, što može da rezultira nezadovoljavajućim kvalitetom proizvoda ili rada. Mora da postoji pisani ugovor između davaoca ugovora i primaoca ugovora koji jasno definiše obaveze svake ugovorne strane. Sistemom upravljanja kvalitetom davaoca ugovora jasno mora da bude utvrđen način na koji kvalifikovano lice pušta svaku seriju proizvoda u promet pod svojom punom odgovornošću.

Napomena: Ovo poglavlje bavi se odgovornostima proizvođača u odnosu na nadležne institucije države članice, a u vezi sa dobijanjem dozvole za proizvodnju i dozvole za stavljanje lijeka u promet. Ovim se ne želi uticati ni na koji način na odgovornost primaoca ugovora i davaoca ugovora u odnosu na korisnike, što je predmet drugih propisa Zajednice i nacionalnih propisa.

Opšti dio

7.1 Mora da postoji pisani ugovor koji obuhvata ugovorne aktivnosti, proizvode ili operacije na koje se ona odnosi, i sve tehničke detalje dogovora u vezi sa njom.

7.2 Svi dogovori o ugovornim aktivnostima uključujući i sve predložene izmjene tehničkih i drugih detalja dogovora, treba da su u skladu sa važećim propisima i dozvolom za stavljanje odnosnog lijeka u promet, kada je primjenljivo.

7.3 Ako nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet i proizvođač nisu isto lice, odgovarajući dogovori moraju postojati, uzimajući u obzir načela opisana u ovom poglavlju.

Davalac ugovora

7.4 Farmaceutski sistem kvaliteta davaoca ugovora treba da obuhvati kontrolu i procjenu ugovorne aktivnosti. Davalac ugovora je u krajnjem odgovoran za obezbijedivanje uspostavljanja procesa za osiguranost kontrole ugovorne aktivnosti. Ovi procesi treba da obuhvate načela upravljanja rizicima kvaliteta i posebno da sadrže:

7.5 Prije ugovorne aktivnosti, davalac ugovora je odgovoran za ocjenu zakonitosti, prikladnosti i kompetentnosti primaoca ugovora da uspješno sprovodi ugovorne aktivnosti. Davalac ugovora je takođe odgovoran da obezbijedi pomoću ugovora da se poštuju načela i smjernice GMP kako su tumačeni u ovim smjericama.

7.6 Davalac ugovora treba da obezbijedi Primaocu ugovora sve neophodne informacije i znanje za korektno izvršenje svih ugovorenih aktivnosti, u saglasnosti sa važećim propisima i dozvolom za stavljanje odnosnog lijeka u promet. Davalac ugovora treba da osigura da je primalac ugovora potpuno svestan svih problema u vezi sa proizvodom ili postupcima koji mogu štetno da utiču na prostorije, opremu ili osoblje, ostale materijale ili druge proizvode.

7.7 Davalac ugovora treba da vrši nadzor i pregled učinka primaoca ugovora i identifikaciju i sprovođenje svih potrebnih unapređenja.

7.8 Davalac ugovora je odgovoran za pregled i procjenu izvještaja i rezultata vezano za ugovorne aktivnosti. On takođe treba da obezbijedi, bilo samostalno ili na osnovu potvrde kvalifikovanog lica primaoca ugovora, da je sa svim proizvodima i materijalima koje mu je dostavio primalac ugovora postupano u skladu s GMP i dozvolom za puštanje serije lijeka u

promet.

Primalac ugovora

7.9 Primalac ugovora treba da bude sposoban da korektno izvršava posao koji je naručio Davaoac ugovora, kao što su da ima odgovarajuće prostorije, opremu, znanje, iskustvo i kompetentno osoblje.

7.10 Primalac ugovora treba da obezbijedi da svi proizvodi, materijali i znanje, koji su mu dostavljeni, odgovaraju njihovoj predviđenoj namjeni.

7.11 Primalac ne smije da ugovorno angažuje treću stranu ni za jedan od poslova koji su mu povjereni po ugovoru, bez prethodne procjene i odobrenja od strane davaoca ugovora. Dogovori između primaoca ugovora i bilo koje treće strane moraju da garantuju da će podaci i znanje, uključujući i one dobijene u toku procjene prikladnosti treće strane, biti dostupni na isti način kao i između prvobitnih davaoca ugovora i primaoca ugovora.

7.12 Primalac ugovora ne smije vršiti neodobrene izmjene, van uslova ugovora, koje mogu štetno da utiču na kvalitet ugovorne aktivnosti za potrebe davaoca ugovora.

7.13 Primalac ugovora treba da razumije da ugovorne aktivnosti, uključujući ugovornu kontrolu kvaliteta, mogu biti predmet inspekcije od strane nadležnih organa.

Ugovor

7.14 Ugovor treba da bude zaključen između davaoca ugovora i primaoca ugovora i mora da precizira njihove pojedinačne odgovornosti i komunikacione procese koji se odnose na ugovorne aktivnosti. Tehnički aspekti ugovora treba da budu napisani od strane kompetentnih osoba sa odgovarajućim znanjem u pogledu ugovorne aktivnosti i dobre proizvođačke prakse. Svi dogovori koji se odnose na ugovorne aktivnosti treba da budu u skladu sa važećim propisima i dozvolom za stavljanje lijeka u promet i odobreni od obje strane.

7.15 Ugovor jasno treba da definiše odgovornosti za svaki korak ugovorne aktivnosti, na primjer upravljanje znanjem, transfer tehnologije, lanac snabdijevanja, podugovaranje, kvalitet i nabavka materijala, ispitivanja i odobravanje materijala, proizvodnju i kontrolu kvaliteta (uključujući procesne kontrole, uzorkovanja i analize).

7.16 Sve evidencije o ugovornim aktivnostima, na primjer o proizvodnji, izvršenom ispitivanju kvaliteta lijeka i distribuciji lijeka, kao i referentni uzorci treba da se čuvaju kod davaoca ugovora ili da mu budu dostupni. U slučaju reklamacije ili sumnje u kvalitet ili radi istrage zbog sumnje na falsifikovani proizvod, svi izvještaji relevantni za procjenu kvaliteta proizvoda moraju biti dostupni i naznačeni u relevantnim procedama davaoca ugovora.

7.17 Ugovorom treba da se omogući davaocu ugovora provjera ugovornih aktivnosti, koje vrši primalac ugovora ili njegovi zajednički dogovoreni podugovarači.

Poglavlje 8: Reklamacije, defekti kvaliteta i povlačenje proizvoda iz prometa

Principi

Kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi i životinja, mora postojati sistem i odgovarajuće procedure za dokumentovanje, procjenu, istraživanje i pregled reklamacija uključujući potencijalne defekte kvaliteta i ako je potrebno, za efikasno i brzo povlačenje lijekova za upotrebu u humanoj i veterinarskoj medicini i lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja iz distributivne mreže. Principe upravljanja rizicima kvaliteta treba primijeniti na istraživanja i procjenu defekata kvaliteta i na proces donošenja odluka u vezi s korektivnim i preventivnim mjerama usljed povlačenja proizvoda iz prometa i drugih mjera za smanjenje rizika. Smjernice u odnosu na te principe date su u poglavlju 1.

Sve zainteresovane nadležne institucije treba da budu informisane na vrijeme u slučaju da se potvrdi defekt kvaliteta (neispravna proizvodnja, neispravnost proizvoda, otkrivanje falsifikata, neusaglašenost sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet ili dokumentacije o specifikaciji proizvoda, ili bilo koji drugi ozbiljni problem u pogledu kvaliteta) lijeka ili lijeka namijenjenog za klinička ispitivanja koje može dovesti do povlačenja proizvoda iz prometa ili abnormalnog ograničenja u snabdijevanju. U situacijama kada se utvrdi da proizvod na tržištu nije u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet, ne postoji zahtjev da se o tome obavijeste zainteresovane nadležne institucije pod uslovom da nivo neusklađenosti zadovoljava ograničenja iz Aneksa 16 u vezi s rukovanjem neplaniranim odstupanjima.

U slučaju ugovorni haktivnosti, ugovor treba da opisuje ulogu i odgovornosti proizvođača, nosioca dozvole za lijek i/ili sponzora i svih ostalih relevantnih trećih strana u vezi s procjenom, odlučivanjem, širenjem informacija i sprovođenjem mjera za smanjenje rizika koje se odnose na neispravni proizvod. Smjernice u vezi s ugovorima date su u poglavlju 7. Takvi ugovori treba da se bave načinom na koji se kontaktiraju odgovorne osobe za upravljanje defektima kvaliteta i pitanjima povlačenja proizvoda iz prometa.

Osoblje i organizacija

- 8.1 Odgovarajuće obučeno i iskusno osoblje odgovorno je za upravljanje reklamacijama i istraživanjem defekta kvaliteta i za odlučivanje o mjerama koje treba preduzeti kako bi se upravljalo bilo kojim potencijalnim rizikom u vezi sa defektom kvaliteta, uključujući i povlačenje proizvoda iz prometa. Ove osobe treba da budu nezavisne od prodaje i marketinga, osim ako nije drugačije opravdano. Ako te osobe ne uključuju kvalifikovana lica uključena u sertifikaciju za stavljanje lijeka u promet odnosne serije ili serija, kvalifikovano lice treba blagovremeno formalno obavijestiti o svakom istraživanju, svakoj mjeri smanjenja rizika i svakom povlačenju.
- 8.2 Dovoljan broj obučenog osoblja i resursa treba da bude dostupno za rukovanje, procjenu, istraživanje i pregled reklamacija i defekata kvaliteta i za sprovođenje svih mjera za smanjenje rizika. Dovoljan broj obučenog osoblja i resursa treba da bude na raspolaganju za upravljanje interakcijama s nadležnim institucijama.
- 8.3 Korištenje interdisciplinarnih timova treba uzeti u obzir, uključujući i odgovarajuće obučeno osoblje odjeljenja za Upravljanje kvalitetom.
- 8.4 U situacijama u kojima se rješavanjem reklamacija i defektima kvaliteta upravlja centralno unutar organizacije, treba dokumentovati uloge i odgovornosti uključenih strana. Centralna uprava ne treba, međutim, da dovede do zastoja u istrazi i upravljanja po tom pitanju.

Procedure za rješavanja i istraživanja reklamacija uključujući moguće defekte kvaliteta

- 8.5 Treba da postoji pisana procedura u kojoj se opisuju mjere koje treba preduzeti u slučaju prijema reklamacije. Sve reklamacije treba dokumentovati i procijeniti kako bi se utvrdilo da li predstavljaju potencijalni defekt kvaliteta ili drugi problem.
- 8.6 Posebnu pažnju treba obratiti na utvrđivanje da li se reklamacije ili sumnja na defekt kvaliteta odnosi na falsifikovanje.
- 8.7 Kako ne predstavljaju sve reklamacije koje kompanija primi stvarne defekte kvaliteta, reklamacije koje ne ukazuju na potencijalni defekt kvaliteta treba dokumentovati na odgovarajući način i o njima obavijestiti odgovarajuću grupu ili lice odgovorno za istraživanje i upravljanje reklamacijama te vrste, kao što su sumnje na neželjena dejstva.
- 8.8 Treba da postoje procedure za olakšavanje zahtjeva za istraživanje kvaliteta serije lijeka kako bi se podržalo istraživanje prijavljenog neželjenog dejstva.
- 8.9 Kada se inicira procedura za istraživanje defekta kvaliteta, moraju postojati procedure koje tretiraju najmanje sljedeće:
 - i. Opis prijavljenog defekta kvaliteta.
 - ii. Određivanje stepena neispravnosti u kvalitetu. Provjera ili ispitivanje referentnih i/ili rezervnih uzoraka treba da se uzme u obzir, i u nekim slučajevima, treba izvršiti pregled evidencije o proizvodnji serije, evidencije o sertifikaciji serije i evidencije o distribuciji serije (naročito za proizvode osjetljive na temperaturu).
 - iii. Potrebu traženja uzorka ili povraćaja neispravnog proizvoda od podnosioca reklamacije i, tamo gdje je obezbijeđen uzorak, potreba za sprovođenjem odgovarajuće procjene.
 - iv. Procjenu rizika koju predstavlja defekt kvaliteta, na osnovu ozbiljnosti i stepena defekta kvaliteta.
 - v. Proces donošenja odluka koji će se koristiti u vezi s potencijalnom potrebom za preduzimanjem mjera za smanjenje rizika u distributivnoj mreži, kao što su povlačenje serije ili proizvoda ili druge mjere.
 - vi. Procjenu uticaja koje bilo koje povlačenje može imati na dostupnost lijeka pacijentima/životinjama na bilo kojem zahvaćenom tržištu, kao i potreba da se obavijeste nadležne institucije o takvom uticaju.
 - vii. Internu i eksternu komunikaciju koja se treba obaviti u odnosu na defekt kvaliteta i istrage.
 - viii. Identifikaciju potencijalnog uzroka defekta kvaliteta.
 - ix. Potrebu za identifikovanjem i sprovođenjem odgovarajućih korektivnih i preventivnih mjera (CAPA) za odnosno pitanje, i potrebu za procjenu efikasnosti tih CAPA mjera.

Istraživanje i donošenje odluke

- 8.10 Informacije prijavljene u odnosu na moguće defekte kvaliteta treba dokumentovati, uključujući sve izvorne podatke. Valjanost i opseg svih prijavljenih defekata kvaliteta moraju se dokumentovati i procjenjivati u skladu s načelima Upravljanja rizicima kvaliteta kako bi se podržale odluke o stepenu istrage i preduzetim mjerama.
- 8.11 Ako se sumnja ili otkrije defekt kvaliteta serije, treba uzeti u obzir da se provjere i druge

serije, a u nekim slučajevima i drugi proizvodi, kako bi se utvrdilo da li su izloženi uticaju. Konkretno, treba istražiti druge serije, koje mogu sadržati djelove neispravne serije ili neispravne komponente.

- 8.12 Istraživanja defekta kvaliteta treba da sadrže i pregled prethodnih izvještaja o defektima kvaliteta ili drugih relevantnih informacija o svim naznakama specifičnih ili ponavljajućih problema koji zahtijevaju pažnju i eventualno dalje regulatorne mjere.
- 8.13 Odluke koje su donešene za vrijeme i nakon istraživanja defekta kvaliteta treba da odražavaju stepen rizika koji predstavlja defekt kvaliteta, kao i ozbiljnost svake neusklađenosti u odnosu na dozvolu za stavljanje lijeka u promet/specifikaciju proizvoda ili GMP. Takve odluke treba da budu blagovremene kako bi se osiguralo da se sačuva bezbjednost pacijenta i životinje, na način koji je srazmjernan nivou rizika koji predstavljaju ta pitanja.
- 8.14 Kako sveobuhvatne informacije o prirodi i opsegu defekta kvaliteta ne moraju uvijek biti dostupne u ranim fazama istrage, procesi donošenja odluka i dalje treba da obezbijede da se preduzimaju odgovarajuće mjere za smanjenje rizika u odgovarajućem vremenskom trenutku tokom takvog istraživanja. Sve odluke i mjere preduzete kao rezultat defekta kvaliteta treba dokumentovati.
- 8.15 Proizvođač treba na vrijeme da prijavi defekt kvaliteta nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet/sponzoru i svim relevantnim nadležnim organima u slučajevima kada defekt kvaliteta može rezultirati povlačenjem proizvoda iz prometa ili abnormalno ograničenje u snabdijevanju proizvoda.

Analiza uzroka i korektivne i preventivne mjere

- 8.16 Odgovarajući nivo analize uzroka treba primijeniti tokom istraživanja defekta kvaliteta. U slučajevima kada se ne može utvrditi pravi uzrok(uzroci) defekta kvaliteta, pažnju treba posvetiti identifikovanju najvjerovatnijeg uzroka i njegovog rješavanja.
- 8.17 U slučaju sumnje na ljudsku grešku ili identifikovanja ljudske greške kao uzroka defekta kvaliteta, to bi trebalo formalno obrazložiti uz osiguravanje da se nisu previdjele proizvodne, proceduralne ili sistemske greške ili problemi, ako postoje.
- 8.18 Odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mjere (CAPA) treba identifikovati i preduzeti kao odgovor na defekt kvaliteta. Efikasnost tih mjera treba pratiti i procjenjivati.
- 8.19 Treba vršiti preglede evidencije o defektima kvaliteta i redovno vršiti analizu trendova za svaku naznaku specifičnih ili ponavljajućih problema koji zahtijevaju pažnju.

Povlačenje proizvoda iz prometa i druge potencijalne mjere za smanjenje rizika

- 8.20 Treba da postoje utvrđene pisane procedure, koje se redovno pregledaju i ažuriraju kada je to potrebno, kako bi se preduzele bilo kakve mjere povlačenja proizvoda iz prometa ili sprovodile druge mjere za smanjenje rizika.
- 8.21 Nakon što je proizvod pušten u promet, svako njegovo vraćanje iz distributivne mreže, kao rezultat defekta kvaliteta treba posmatrati, i time upravljati kao povlačenjem proizvoda iz prometa (ova se odredba ne primjenjuje na povlačenje (ili vraćanje) proizvoda iz distributivne mreže kako bi se olakšalo istraživanje pitanja/izvještaja defekta kvaliteta).
- 8.22 Treba da bude moguće da se operacije povlačenja proizvoda iz prometa odmah pokreću i u bilo koje vrijeme. U određenim slučajevima operacije povlačenja se moraju pokrenuti kako bi

se zaštitilo zdravlje ljudi ili životinja, prije utvrđivanja jednog ili više uzroka i stepena defekta kvaliteta.

- 8.23 Evidencije o distribuciji serije/proizvoda treba da budu lako dostupne licima odgovornim za povlačenje, i treba da sadrže dovoljno informacija o veletrgovcima i potrošačima kojima se direktno isporučuje (s adresama, brojevima telefona i/ili faksa unutar i van radnog vremena, isporučenim serijama i količinama), uključujući i podatke za izvezene proizvode i medicinske uzorke.
- 8.24 U slučaju lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja, sva mjesta ispitivanja moraju biti identifikovana i označene zemlje odredišta. U slučaju lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja za koje je izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet, proizvođač lijeka namijenjenog za klinička ispitivanja treba, u saradnji sa sponzorom, da obavijesti nosioca dozvole za lijek o bilo kakvim defektima kvaliteta koji bi mogli biti povezani s odobrenim lijekom. Sponzor je obavezan da sprovede postupak za brzu identifikaciju (dešifrovanje) lijeka obilježenog za potrebe kliničkog ispitivanja, u slučajevima kada je neophodno hitno povlačenje lijeka. Sponzor treba da osigura da se u ovom postupku sprovede identifikacija (dešifrovanje) lijeka u onoj mjeri u kojoj je to potrebno.
- 8.25 Treba razmotriti, nakon savjetovanja s nadležnim institucijama, koliko široko u distributivnoj mreži treba primjeniti povlačenje, uzimajući u obzir mogući rizik za zdravlje ljudi ili životinja i svaki uticaj koji predloženo povlačenje može imati. Nadležne institucije treba da budu obaviještene u situacijama u kojima se ne predlaže povlačenje neispravne serije, jer je rok upotrebe serije istekao (kao što su proizvodi s kratkim rokom upotrebe).
- 8.26 Sve relevantne nadležne institucije treba da budu unaprijed obaviještene u slučajevima kada se namjerava povlačenje proizvoda iz prometa. Za vrlo ozbiljna pitanja (tj. ona s potencijalom da ozbiljno utiču na zdravlje pacijenata ili životinja), brze mjere za smanjenje rizika (kao što je povlačenje proizvoda iz prometa) mogu biti neophodne da se sprovedu i prije obavještanja nadležnih institucija. Gdje god je to moguće, prije njihovog izvršenja, treba pokušati da se iskomunicira i dogovori s nadležnim institucijama.
- 8.27 Treba razmotriti da li predložena mjera povlačenja proizvoda iz prometa može uticati na različita tržišta na različite načine, a ako je to slučaj, treba razvijati odgovarajuće mjere za smanjenje rizika koje su specifične za tržište i o njima razgovarati s relevantnim nadležnim institucijama. Uzimajući u obzir terapijsku upotrebu, rizik od nestašice lijeka koji nema odobrenu paralelu treba razmotriti prije nego što se donese odluka o mjeri za smanjenje rizika kao što je povlačenje lijeka iz prometa. Svaku odluku da se ne sprovodi mjera smanjenja rizika koja bi inače bila potrebna treba unaprijed dogovoriti s nadležnom institucijom.
- 8.28 Povučene proizvode treba identifikovati i skladištiti odvojeno na obezbijeđenom prostoru dok se čeka odluka o njihovom daljem tretmanu. Potreban je formalni raspored svih povučenih serija što treba i dokumentovati. Obrazloženje o odluci da se prerade povučeni proizvodi mora biti dokumentovano i o tome treba iskomunicirati s nadležnom institucijom. Treba razmotriti preostali rok upotrebe prerađenih serija koje se razmatraju za stavljanje u promet.
- 8.29 Napredak u procesu povlačenja treba bilježiti do okončanja i izdati konačni izvještaj, uključujući i usaglašavanje isporučenih i povučenih količina proizvoda/serije.
- 8.30 Efikasnost postojećih definisanih postupaka koje se odnose na povlačenje serije lijeka iz prometa, treba periodično procjenjivati kako bi im se potvrdila robustnost i prikladnost za primjenu. Takve procjene treba proširiti na i situacije unutar i van ranog vremena, a pri obavljanju takvih procjena, treba uzeti u obzir da li treba izvoditi aktivnosti lažnog povlačenja. Ovu procjenu treba dokumentovati i obrazložiti.

8.31 Osim povlačenja, postoje i druge mjere za smanjenje potencijalnog rizika koje se mogu uzeti u obzir u cilju upravljanja rizicima u vezi sa defektom kvaliteta. Takve mjere mogu obuhvatati komunikaciju sa zdravstvenim radnicima, koja uključuje upozorenja u vezi s korišćenjem serije koja je potencijalno neispravna. Navedeno treba razmatrati od slučaja do slučaja i iskomunicirati s nadležnim institucijama.

Poglavlje 9: Interna provjera

Principi

Interne provjere vrše se radi monitoringa primjene i usaglašenosti sa principima Dobre proizvođačke prakse, kao i radi predlaganja neophodnih korektivnih mjera.

- 9.1 U cilju potvrđivanja usaglašenosti sa principima Obezbjedenja kvaliteta, potrebno je da se periodično, po unaprijed definisanom programu, provjerava osoblje, prostorije, oprema, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kvaliteta, distribucija lijekova, rješavanje reklamacija i povlačenje lijekova iz prometa i interne provjere.
- 9.2 Interne provjere, nezavisno i detaljno, treba da obavlja imenovano kvalifikovano lice(a) zaposleno u toj firmi. Nezavisne provjere spoljnih eksperata mogu takođe biti korisne.
- 9.3 Sve interne provjere treba da se evidentiraju. Izvještaj treba da sadrži sva zapažanja uočena tokom provjere, kao i, kada je primjenljivo, predloge korektivnih mjera. Takođe treba da se evidentiraju izjave o naknadno preduzetim aktivnostima.

Dio II: Osnovni zahtjevi za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali

Sadržaj

1 Uvod

- 1.1 Cilj
- 1.2 Regulatorna primjenljivost
- 1.3 Područje primjene

2 Upravljanje kvalitetom

- 2.1 Principi
- 2.2 Upravljanje rizicima kvaliteta
- 2.3 Odgovornosti jedinice(a) za kvalitet
- 2.4 Odgovornost za proizvodne djelatnosti
- 2.5 Interne provjere (samoinspekcija)
- 2.6 Pregled kvaliteta proizvoda

3 Osoblje

- 3.1 Kvalifikacije osoblja
- 3.2 Higijena osoblja
- 3.3 Konsultanti

4 Objekti i postrojenja

- 4.1 Dizajn i konstrukcija
- 4.2 Pomoćni sistemi
- 4.3 Voda
- 4.4 Ograničavanje
- 4.5 Osvjetljenje
- 4.6 Otpadne vode i otpadni materijal
- 4.7 Higijenske mjere i održavanje

5 Oprema za proizvodnju

- 5.1 Dizajn i konstrukcija
- 5.2 Održavanje i čišćenje opreme
- 5.3 Kalibracija
- 5.4 Kompjuterizovani sistemi

6 Dokumentacija i evidencije

- 6.1 Dokumentacioni sistemi i specifikacije
- 6.2 Evidencija čišćenja i korišćenja opreme
- 6.3 Evidencije o sirovinama, međuproizvodima, materijalima zapakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)
- 6.4 Glavna uputstva za proizvodnju (Glavne evidencije o proizvodnji i kontroli)
- 6.5 Evidencije o proizvodnji serije (Evidencije o proizvodnji i kontroli serije)

- 6.6 Evidencije o laboratorijskoj kontroli
- 6.7 Pregled evidencija o proizvodnji serije

7 Upravljanje materijalima

- 7.1 Opšte kontrole
- 7.2 Prijem i karantin
- 7.3 Uzorkovanje i ispitivanje polaznih materijala za proizvodnju
- 7.4 Skladištenje
- 7.5 Ponovna procjena

8 Proizvodnja i procesna kontrola (kontrola tokom procesa)

- 8.1 Proizvodne operacije
- 8.2 Vremenski rokovi
- 8.3 Uzorkovanje tokom procesa i procesna kontrola
- 8.4 Miješanje serija međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)
- 8.5 Kontrola kontaminacije

9 Pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda

- 9.1 Opšti dio
- 9.2 Materijali za pakovanje
- 9.3 Izdavanje i kontrola etiketa
- 9.4 Operacije pakovanja i obilježavanja

10 Skladištenje i distribucija

- 10.1 Procedure skladištenja
- 10.2 Procedure distribucije

11 Laboratorijske kontrole

- 11.1 Opšte kontrole
- 11.2 Testiranje međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)
- 11.3 Validacija analitičkih procedura
- 11.4 Sertifikati analize
- 11.5 Praćenje stabilnosti aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)
- 11.6 Datum isteka roka trajanja i ponovnog testiranja (retestiranja)
- 11.7 Rezervni uzorci

12 Validacija

- 12.1 Politika validacije
- 12.2 Dokumentacija o validaciji
- 12.3 Kvalifikacija
- 12.4 Pristupi validaciji procesa
- 12.5 Program validacije procesa
- 12.6 Periodična revizija validiranih sistema
- 12.7 Validacija čišćenja
- 12.8 Validacija analitičkih metoda

13 Kontrola izmjena

14 Odbijanje i ponovna upotreba materijala

- 14.1 Odbijanje
- 14.2 Reprocesiranje
- 14.3 Prerada
- 14.4 Regeneracija materijala i rastvarača
- 14.5 Povraćaj

15 Reklamacije i povlačenja

16 Ugovorni proizvođači (uključujući laboratorije)

17 Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje

- 17.1 Primjenljivost
- 17.2 Mogućnost praćenjadistribuiranih aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda
- 17.3 Upravljanje kvalitetom
- 17.4 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda
- 17.5 Stabilnost
- 17.6 Prenos podataka
- 17.7 Postupanje u slučaju reklamacija i povlačenja
- 17.8 Rukovanje vraćenim proizvodima

18 Posebna smjernica za aktivne farmaceutske sastojke (API) koji se proizvode kultivacijom ćelija/fermentacijom

- 18.1 Opšti dio
- 18.2 Održavanje banke ćelija i vođenje evidencija
- 18.3 Kultivacija ćelija/fermentacija
- 18.4 Prikupljanje, izolacija i prečišćavanje
- 18.5 Uklanjanje virusa/faze inaktivacije

19 Aktivni farmaceutski sastojci (API) za upotrebu u kliničkim ispitivanjima

- 19.1 Opšti dio
- 19.2 Kvalitet
- 19.3 Oprema i postrojenja
- 19.4 Kontrola sirovina
- 19.5 Proizvodnja
- 19.6 Validacija
- 19.7 Izmjene
- 19.8 Laboratorijske kontrole
- 19.9 Dokumentacija

20 Pojmovnik

1 Uvod

Ove smjernice su objavljene u novembru 2000. godine kao aneks 18 Smjernica Dobre proizvođačke prakse u cilju prihvatanja smjernice ICH Q7A od strane EU, a koristili su ih proizvođači i GMP inspektorati na dobrovoljnoj osnovi. Član 46(f) Direktive 2001/83/EC i član 50(f) Direktive 2001/82/EC, izmijenjeni i dopunjeni Direktivom 2004/27/EC, odnosno 2004/28/EC, postavljaju nove obaveze nosiocima dozvole za proizvodnju da koriste samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom za polazne materijale. U ovim direktivama se dalje navodi da načela Dobre proizvođačke prakse za polazne materijale treba da budu usvojeni kao detaljne smjernice. Države članice su se saglasile da tekst ranijeg aneksa 18 treba da čini osnovu detaljnih smjernica koje će predstavljati Dio II Smjernica Dobre proizvođačke prakse.

1.1 Cilj

Ove smjernice treba da obezbijede uputstva u pogledu dobre proizvođačke prakse (GMP) u proizvodnji aktivnih supstanci u okviru odgovarajućeg sistema upravljanja kvalitetom. Takođe, cilj je da se obezbijedi da aktivne supstance ispunjavaju zahtjeve u pogledu kvaliteta i čistoće koji su postavljeni ili je navedeno da ih posjeduju.

U ovim smjernicama „proizvodnja“ podrazumijeva sve proceseprijema materijala, proizvodnje, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja, ponovnog obeilježavanja, kontrole kvaliteta, puštanja u promet, skladištenja i distribucije aktivnih supstanci i njihove kontrole. Termin „treba“ označava preporuke za koje se očekuje da se primjenjuju, osim ako se pokaže da su neprimjenjive, ili da su izmijenjene odgovarajućim aneksima smjernica Dobre proizvođačke prakse ili zamijenjene alternativom za koju je dokazano da može da obezbijedi najmanje isti nivo obezbjeđenja kvaliteta.

Smjernice Dobre proizvođačke prakse kao cjelina ne obuhvataju aspekte bezbjednosti osoblja zaposlenog u proizvodnji, niti aspekte zaštite životne sredine. Te kontrole predstavljaju obavezu proizvođača i regulisane su drugim zakonskim propisima.

S obzirom da cilj ovih smjernica nije da definišu zahtjeve za registraciju ili da izmijene farmakopejske zahtjeve, one ne utiču na mogućnost odgovornih nadležnih insitucija da uspostave specifične zahtjeve za registraciju u pogledu aktivnih supstanci prilikom izdavanja dozvola za proizvodnju odnosno dozvola za stavljanje lijeka u promet. Sve obaveze u pogledu registracione dokumentacije moraju da budu ispunjene.

1.2 Područje primjene

Ove smjernice se odnose na proizvodnju aktivnih supstanci koje se upotrebljavaju u proizvodnji lijekova kako za upotrebu u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. One se primjenjuju na proizvodnju sterilnih aktivnih supstanci samo do faze neposredno prije nego što se aktivna supstanca sterilizuje. Sterilizacija i aseptični postupak izrade sterilnih aktivnih supstanci nisu obuhvaćeni ovim smjernicama, već treba da se sprovede u skladu sa načelima smjernicama dobre proizvođačke prakse na način kako je navedeno u Direktivi 2003/94/EC i detaljnije razrađeno u aneksu 1 Smjernica Dobre proizvođačke prakse.

U slučaju ektoparazitocida za veterinarsku upotrebu, mogu da se koriste i drugi standardi osim ovih smjernica, koji garantuju da je materijal odgovarajućeg kvaliteta.

Ove smjernice se ne odnose na krv i plazmu, jer Direktiva 2002/98/EC i tehnički zahtjevi koji dopunjavaju ovu direktivu daju detaljne zahtjeve za prikupljanje i testiranje krvi; međutim, odnose se na aktivne supstance koje su proizvedene iz krvi ili plazme kao sirovina.

Takođe, ove smjernice se ne odnose na poluproizvode lijekova. One se odnose na sve ostale aktivne polazne supstance koje su predmet bilo kakvih odstupanja opisanih u aneksima Smjernica Dobre proizvođačke prakse, naročito u aneksima 2 do 7, u kojima mogu da se pronađu dodatna uputstva za određene vrste aktivnih supstanci.

U tački 17 data su uputstva za stranke koje, između ostalog, distribuiraju ili čuvaju aktivne supstance ili međuproizvode. Ova smjernica proširena je u smjernicu o načelima dobre distributivne prakse za aktivne supstance za lijekove za upotrebu u humanoj medicini iz člana 47 Direktive 2001/83/EC.

U tački 19 data su uputstva koja se odnose samo na proizvodnju aktivnih supstanci koje se koriste u proizvodnji lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja, mada treba imati u vidu da njegovu primjenu, u ovom slučaju, zakonski propisi Zajednice ne zahtevaju, iako se ona preporučuje.

„Polazni materijal za proizvodnju aktivne supstance“ je sirovina, međuproizvod ili aktivna supstanca koja se koristi u proizvodnji aktivne supstance i koja predstavlja značajan strukturni dio u strukturi aktivne supstance. Polazni materijal za proizvodnju aktivne supstance može da bude komercijalni materijal nabavljen od jednog ili više dobavljača na osnovu ugovora ili komercijalnog sporazuma, ili može da bude proizveden od strane samog proizvođača aktivne supstance. Polazni materijali za proizvodnju aktivne supstance obično imaju definisane hemijske osobine i strukturu.

Proizvođač treba da odredi i dokumentuje argumente za tačku u kojoj započinje proizvodnja aktivne supstance. Kod procesa sinteze, ovo je poznato kao tačka u kojoj se „polazni materijali za proizvodnju aktivne supstance“ uvode u proces. Kod drugih procesa (npr. fermentacija, ekstrakcija, prečišćavanje, itd.), ovi argumenti treba da se odrede za svaki slučaj pojedinačno. U tabeli 1 data su uputstva za određivanje tačke u kojoj se polazni materijal za aktivnu supstancu obično uvodi u proces. Od ove tačke pa nadalje, treba da se primjenjuje odgovarajuća dobra proizvođačka praksa, onako kako je definisana u ovim smjernicama, na proizvodne faze za ove međuproizvode i/ili aktivne supstance. Ovo podrazumeva validaciju kritičnih faza procesa za koje je utvrđeno da utiču na kvalitet aktivne supstance. Međutim, treba imati u vidu da to što je proizvođač odlučio da validira neku fazu procesa ne znači obavezno da je taj dio procesa i kritičan. Smjernice iz ovog dokumenta bi obično trebalo da se primenjuju na faze obilježene sivom bojom u tabeli 1. To ne znači da sve prikazane faze treba da budu sprovedene do kraja. Primjena dobre proizvođačke prakse u proizvodnji aktivnih supstanci treba da bude strožija, odnosno da se povećavaju zahtjevi, kako proces prelazi iz ranih u završne faze odnosno prečišćavanje i pakovanje. Fizička obrada aktivnih supstanci, kao što je, na primjer, granulacija, oblaganje ili fizička manipulacija veličinom čestica (npr. mljevenje, mikronizacija), treba da se sprovodi najmanje u skladu sa standardima ovih smjernica. Ove smjernice se ne odnose na faze koje prethode prvom uvođenju utvrđene „polazne materije za aktivnu supstancu“.

U ovim smjernicama, iznova se koristi termin aktivni farmaceutski sastojak (API) i on treba

da se smatra ekvivalentnim terminu „aktivna supstanca“. Glosar u tački 20 Dijela II bi trebalo da se primjenjuje samo u kontekstu Dijela II. Neki od ovih termina su već definisani u Dijelu I Smjernica Dobre proizvođačke prakse i oni bi trebalo da se primenjuju samo u kontekstu Dijela I.

Tabela 1: Primjena ovih Smjernica na proizvodnju aktivnih farmaceutskih supstanci (API)

Vrsta proizvodnje	Primjena ovih Smjernica na faze (obilježene sivom bojom) koje se koriste u ovoj vrsti proizvodnje				
Hemijska proizvodnja	Proizvodnja polaznog materijala za aktivnu supstancu	Uvođenje polaznog materijala za aktivnu supstancu (API) u proces	Proizvodnja jednog ili više međuproizvoda	Izolacija i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
API dobijena iz polaznog materijala životinjskog porijekla	Prikupljanje organa, tečnosti ili tkiva	Sječenje, miješanje i/ili početna obrada	Uvođenje polaznog materijala za API u proces	Izolacija i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
API ekstrahovana iz pol. materijala biljnog porijekla	Prikupljanje biljaka	Sječenje i početna(e) ekstrakcija(e)	Uvođenje polaznog materijala za API u proces	Izolacija i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
Biljni ekstrakti koji se koriste kao API	Prikupljanje biljaka	Sječenje i početna ekstrakcija		Dalja ekstrakcija	Fizička obrada i pakovanje
API koja se sastoji od usitnjenih ili mljevenih biljaka	Prikupljanje biljaka i/ili gajenje i berba	Sječenje/usitnjavanje			Fizička obrada i pakovanje
Biotehnologija: fermentacija/kultivacija ćelija	Uspostavljanje glavne banke ćelija i radne banke ćelija	Održavanje radne banke ćelija	Kultivacija ćelijai/ili fermentacija	Izolacija i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje
„Klasična“ fermentacija za proizvodnju API	Uspostavljanje banke ćelija	Održavanje banke ćelija	Uvođenje ćelija u fermentaciju	Izolacija i prečišćavanje	Fizička obrada i pakovanje

Povećanje zahtjeva Dobre proizvođačke prakse



2 Upravljanje kvalitetom

2.1 Principi

2.10 Za kvalitet treba da budu odgovorna sva lica uključena u proizvodnju.

2.11 Svaki proizvođač treba da uspostavi, dokumentuje i primijeni efikasan sistem upravljanja kvalitetom, a koji podrazumijeva aktivno učešće rukovodstva i zaposljenih u proizvodnji.

2.12 Sistem upravljanja kvalitetom treba da obuhvata organizacionu strukturu, procedure, procese i resurse, kao i aktivnosti neophodne da bi se obezbijedilo da aktivni farmaceutski sastojak (API) odgovara postavljenoj specifikaciji u pogledu kvaliteta i čistoće. Sve aktivnosti u vezi sa kvalitetom treba da budu definisane i dokumentovane.

2.13 Treba da postoji jedinica(e) za kvalitet koja je nezavisna od proizvodnje i koja ispunjava zaduženja kako u pogledu obezbjeđenja kvaliteta (QA), tako i kontrole kvaliteta (QC). Ovo može da se postigne preko posebnih jedinica za QA i QC, ili kao jedno lice ili grupa, u zavisnosti od veličine i strukture organizacije.

2.14 Treba imenovati lica odgovorna za puštanje u promet međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

2.15 Sve aktivnosti u vezi sa kvalitetom treba da se evidentiraju u vrijeme sprovođenja.

2.16 Svako odstupanje od uspostavljenih procedura treba da se dokumentuje i obrazloži. Kritična odstupanja treba da budu istražena, a istraživanje i njegove zaključke treba dokumentovati.

2.17 Nijedan materijal ne bi trebalo da se odobri za upotrebu prije nego što se na zadovoljavajući način ne završi procjena od strane jedinice(a) za kvalitet, osim u slučaju da postoje odgovarajući sistemi koji omogućavaju takvu upotrebu (npr. puštanje u promet pod uslovima karantina kao što je opisano u tački 10.20 ili upotreba sirovina ili međuproizvoda prije završetka procjene).

2.18 Treba da postoje procedure za blagovremeno obavještanje odgovornog rukovodstva o regulatornim inspekcijama, ozbiljnim neusaglašenostima u pogledu dobre proizvođačke prakse, defektima kvaliteta proizvoda i sa mjerama preduzetim u vezi sa tim (npr. reklamacije u pogledu kvaliteta, povlačenja, regulatorne mjere, itd.).

2.19 Da bi se cilj u pogledu kvaliteta postigao pouzdano mora postojati sveobuhvatno dizajniran i dobro implementiran sistem kvaliteta koji uključuje Dobru proizvođačku praksu, Kontrolu kvaliteta i Upravljanje rizicima kvaliteta.

2.2 Upravljanje rizicima kvaliteta

2.20 Upravljanje rizicima kvaliteta je sistemski proces procjene, kontrole, obavještanja i razmatranja rizika kvaliteta aktivne supstance. Može da se primijeni proaktivno i retrospektivno.

2.21 Sistem upravljanja rizicima kvaliteta treba da obezbijedi da:

- se procjena rizika kvaliteta zasniva na naučnim saznanjima, iskustvu u vezi sa procesom i da se u krajnjem zaštita pacijenata poveže sa obavještanjem od strane korisnika aktivne supstance
- nivo napora, formalnosti i dokumentacije o procesu upravljanja rizicima kvaliteta bude srazmjeran nivou rizika

Primjeri procesa i primjene upravljanja rizicima kvaliteta mogu se pronaći, između ostalog, u Dijelu III smjernica GMP.

2.3 Odgovornosti jedinice(a) za kvalitet

2.30 Jedinica(e) za kvalitet treba da bude uključena u sva pitanja u vezi kvaliteta.

2.31 Jedinica(e) za kvalitet treba da izvrši reviziju i da odobri sva odgovarajuća dokumenta u vezi sa kvalitetom.

2.32 Osnovne odgovornosti nezavisne(ih) jedinice(a) za kvalitet ne smiju da se prenesu na druge. Ove odgovornosti treba da budu opisane u pismenoj formi i treba da sadrže, ali ne i da se obavezno ograničavaju na sljedeće:

1. Odobranje za upotrebu ili odbijanje svih aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Odobranje za upotrebu ili odbijanje međuproizvoda za dalju upotrebu van proizvodne kompanije;
2. Uspostavljanje sistema za odobranje ili odbijanje sirovina, međuproizvoda, materijala za pakovanje i obilježavanje;
3. Procjenu evidencije o proizvodnji serije i evidencije o laboratorijskoj kontroli kritičnih faza procesa prije odobravanja aktivnog farmaceutskog sastojaka (API) za distribuciju;
4. Obezbjedivanje dakritična odstupanja budu istražena i riješena;
5. Odobranje svih specifikacija i glavnih uputstava za proizvodnju;
6. Odobranje svih procedura koje imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API);
7. Obezbjedivanje sprovođenja internih provjera (samoinspekcija);
8. Odobranje ugovornih proizvođača međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka;
9. Odobranje izmjena koje potencijalno mogu da utiču na kvalitet međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API);
10. Reviziju i odobranje validacionih protokola i izvještaja;
11. Obezbjedivanje istraživanja i rješavanja reklamacija u vezi sa kvalitetom;
12. Obezbjedivanje korišćenja efikasnih sistema za održavanje i kalibrisanje kritične opreme;
13. Obezbjedivanje odgovarajućeg ispitivanja, odnosno kontrole materijala i izvještavanje o rezultatima;
14. Obezbjedivanje postojanja podataka o stabilnosti na osnovu kojih se određuju datum ponovnog testiranja ili datum isteka roka trajanja i uslova skladištenja aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i/ili međuproizvoda kada je potrebno; i
15. Sprovođenje pregleda kvaliteta proizvoda (kao što je utvrđeno u tački 2.5)

2.4 Odgovornost za proizvodne djelatnosti

Odgovornost za proizvodne aktivnosti treba da bude definisana u pismenoj formi i treba da sadrži, ali ne i da se obavezno ograničava na sljedeće:

1. Pripremanje, revidiranje, odobravanje i distribuciju uputstava za proizvodnju međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) u skladu sa pisanim procedurama;
2. Proizvodnju aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i, kada je to slučaj, međuproizvoda u skladu sa prethodno odobrenim uputstvima;
3. Pregled svih evidencija o proizvodnji serije i obezbjeđivanje da iste budu popunjene i potpisane;
4. Obezbjeđivanje da sva odstupanja u proizvodnji budu prijavljena i procijenjena, a kritična odstupanja istražena i da su zaključci evidentirani;
5. Obezbjeđivanje da su proizvodne prostorije čiste i, kada je to potrebno, dezinfikovane;
6. Obezbjeđivanje vršenja neophodnih kalibracija i vođenja evidencije o tome;
7. Obezbjeđivanje održavanja prostorija i opreme i vođenja evidencije o tome;
8. Obezbjeđivanje pregleda i odobravanja validacionih protokola i izvještaja;
9. Procjenu predloženih izmjena u pogledu proizvoda, procesa ili opreme; i
10. Obezbjeđivanje kvalifikacije novih i, kada je to potrebno, adaptiranih postrojenja i opreme.

2.5 Interne provjere (samoinspekcija)

2.50 Kako bi se provjerila usaglašenost sa principima dobre proizvođačke prakse za aktivne farmaceutske sastojke (API), treba vršiti redovne interne provjere prema utvrđenom, odobrenom planu.

2.51 Nalazi interne provjere i korektivne mjere treba da se dokumentuju i dostave rukovodstvu kompanije. Dogovorene korektivne mjere treba da se sprovedu blagovremeno i na efikasan način.

2.6 Pregled kvaliteta proizvoda

2.60 Redovne preglede kvaliteta aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba sprovoditi sa ciljem provjere konzistentnosti procesa. Takve preglede bi obično trebalo sprovoditi i dokumentovati jedanput godišnje, a oni treba da sadrže najmanje sljedeće:

- pregled kritičnih kontrola tokom procesa i rezultata ispitivanja kritičnih parametara aktivnih farmaceutskih sastojaka (API);
- pregled svih serija koje nisu odgovarale utvrđenoj(im) specifikaciji(ama);
- pregled svih kritičnih odstupanja ili neusaglašenosti i istraživanja u vezi sa njima;
- pregled svih izmjena procesa ili analitičkih metoda;
- pregled rezultata programa praćenja stabilnosti;
- pregled svih povraćaja, reklamacija i povlačenja zbog neodgovarajućeg kvaliteta; i
- pregled adekvatnosti korektivnih mjera.

2.61 Rezultate ovih pregleda treba procijeniti i donijeti zaključak da li treba da se preduzmu korektivne mjere ili da se izvrši revalidacija. Razloge za takvu korektivnu mjeru treba dokumentovati. Dogovorene korektivne mjere treba sprovesti blagovremeno i na efikasan način.

3 Osoblje

3.1 Kvalifikacije osoblja

3.10 Treba da postoji odgovarajući broj zaposlenog osoblja koje je, zahvaljujući odgovarajućem obrazovanju, obuci i/ili iskustvu, stručno za sprovođenje i nadzor proizvodnje međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

3.11 Odgovornosti osoblja angažovanog u proizvodnji međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba da budu definisane i navedene u pisanoj formi.

3.12 Kvalifikovano osoblje treba redovno da sprovodi obuku koja treba minimalno da pokriva radne zadatke koje zaposleni izvršava, kao i dobru proizvođačku praksu koja se odnosi na zaduženja zaposlenog. O obuci treba voditi evidencije. Obuku treba periodično procjenjivati.

3.2 Higijena osoblja

3.20 Osoblje treba da upražnjava dobre navike u pogledu higijene i zdravlja.

3.21 Zaposleni treba da nose čistu odeću odgovarajuću za proizvodnu aktivnost u kojoj učestvuju, a tu odeću treba po potrebi mijenjati. Dodatne zaštitne djelove odjeće, kao što su, na primjer, štitnici za glavu, lice, šake i ruke treba nositi kada je to potrebno, da bi se međuproizvodi i aktivni farmaceutski sastojci (API) zaštitili od kontaminacije.

3.22 Osoblje treba da izbjegava direktan kontakt sa međuproizvodima ili aktivnim farmaceutskim supstancama (API).

3.23 Pušenje, konzumiranje hrane, pića, žvakanje i čuvanje hrane treba da se ograniče na posebne, za to određene zone, koje su odvojene od proizvodnih zona.

3.24 Zaposleni koji boluje od neke zarazne bolesti ili ima otvorene lezije na izloženoj površini tijela ne treba da učestvuje u aktivnostima koje bi mogle da ugroze kvalitet aktivnih farmaceutskih supstanci (API). Bilo koje lice za koje se u bilo kom trenutku dokaže (medicinskim pregledom ili zdravstvenim nadzorom) da boluje od neke bolesti ili da ima otvorene rane, treba da se isključi iz aktivnosti kod kojih bi takvo zdravstveno stanje moglo štetno da utiče na kvalitet aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), dok se stanje ne popravi ili dok kvalifikovano medicinsko osoblje ne utvrdi da uključivanje tog lica neće ugroziti bezbjednost ili kvalitet aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

3.3 Konsultanti

3.30 Konsultanti koji daju savjete u pogledu proizvodnje i kontrole međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba da imaju odgovarajuće obrazovanje, obuku i iskustvo, ili bilo koju kombinaciju navedenog, da bi mogli da daju savjete u pogledu pitanja za koje su angažovani.

3.31 Treba da se vode evidencije u kojima se navode ime, adresa, kvalifikacije i vrsta usluga koje pružaju ovi konsultanti.

4 Objekti i postrojenja

4.1 Dizajn i konstrukcija

4.10 Objekti i postrojenja koji se koriste za proizvodnju međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba da budu smješteni, projektovani i konstruisani tako da se omogući olakšano čišćenje, održavanje i obavljanje operacija, na način koji odgovara vrsti i fazi proizvodnje. Postrojenja treba da budu projektovana tako da se potencijalna kontaminacija svede na minimum. Tamo gdje su utvrđene mikrobiološke specifikacije za međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API), postrojenja treba da budu projektovana i tako da, koliko je to moguće, ograniče izloženost nepoželjnim mikrobiološkim kontaminantima.

4.11 Objekti i postrojenja treba da imaju odgovarajući prostor za pravilan raspored opreme i materijala kako bi se spriječile zamjene i kontaminacija.

4.12 Kada oprema sama po sebi pruža odgovarajuću zaštitu materijala (npr. zatvoreni ili izolovani sistemi), takva oprema može da bude smještena napolju.

4.13 Tok kretanja materijala i osoblja kroz zgradu ili postrojenja treba da bude takav da je spriječena zamjena ili kontaminacija.

4.14 Treba da postoje određene zone ili drugi kontrolisani sistemi za sljedeće aktivnosti:

- Prijem, identifikaciju, uzorkovanje i karantin polaznih materijala, u očekivanju odluke o odobravanju ili odbijanju;
- Karantin prije odobravanja ili odbijanja međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API);
- Uzorkovanje međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API);
- Čuvanje odbijenih materijala prije daljeg postupka sa istim (npr. povraćaj, reprocesiranje ili uništavanje);
- Skladištenje materijala odobrenog za upotrebu;
- Proizvodne operacije;
- Proces pakovanja i obilježavanja; i
- Laboratorijsko ispitivanje.

4.15 Za osoblje treba obezbijediti odgovarajuće čiste sanitarne prostorije i toalete. Po potrebi, ove prostorije treba da budu snabdjevene toplom i hladnom vodom, sapunom ili deterdžentom, aparatom za sušenje ruku ili ubrusima za jednokratnu upotrebu. Sanitarne prostorije i toaleti treba da budu odvojeni od proizvodnih zona, ali moraju da budu lako dostupni iz proizvodnih zona. Takođe, treba obezbijediti odgovarajuće prostorije za tuširanje i/ili presvlačenje, tamo gdje je to potrebno.

4.16 Laboratorijske zone/operacije obično treba da budu odvojene od proizvodnih. Neke laboratorijske prostorije, a posebno one u kojima se vrši kontrola tokom procesa, mogu da se nalaze u proizvodnim zonama, pod uslovom da operacije proizvodnog procesa ne utiču negativno na preciznost laboratorijskih mjerenja, kao i da laboratorija i njene operacije ne utiču štetno na proizvodni proces ili na međuproizvode ili aktivne farmaceutske sastojke (API).

4.2 Pomoćni sistemi

4.20 Svi pomoćni sistemi u proizvodnji koji mogu da utiču na kvalitet proizvoda (npr. para, gasovi, komprimovani vazduh, grijanje, ventilacija i klimatizacija) treba da su kvalifikovani i na odgovarajući način kontrolisani i praćeni, a u slučaju prekoračenja uspostavljenih graničnih vrijednosti neophodno je preduzeti odgovarajuće mjere. Tehnički crteži ovih pomoćnih sistema treba da budu na raspolaganju.

4.21 Tamo gdje za tim postoji potreba, neophodno je obezbijediti odgovarajuće sisteme za ventilaciju, filtraciju i izduvavanje vazduha. Ovi sistemi treba da budu projektovani i konstruisani tako da se rizik od kontaminacije i unakrsne kontaminacije svede na minimum, kao i da sadrže opremu za kontrolu vazdušnog pritiska, mikroorganizama (tamo gdje je to potrebno), prašine, vlažnosti i temperature, u skladu sa fazom proizvodnje. Posebnu pažnju treba posvetiti zonama u kojima su aktivni farmaceutski sastojci (API) direktno izloženi okruženju.

4.22 Ako se u proizvodnim zonama vrši recirkulacija vazduha, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere radi kontrole rizika od kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

4.23 Fiksirani cjevovodi treba da se identifikuju na odgovarajući način. Ovo može da se postigne obilježavanjem sa naznakom sadržaja pojedinačnih linija, putem dokumentacije, kompjuterskih sistema za kontrolu ili na drugi način. Cjevovodi treba da budu postavljeni tako da se izbjegn timerizici od kontaminacije međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

4.24 Odvodi treba da budu odgovarajuće veličine i treba, kada je to potrebno, da imaju vazdušnu barijeru ili neki odgovarajući uređaj kojim se sprečava vraćanje sadržaja u sifon.

4.3 Voda

4.30 Potrebno je da se dokaže da je voda koja se koristi u proizvodnji aktivnih farmaceutskih supstanci (API) pogodna za tu namjenu.

4.31 Ukoliko ne postoji opravdanje za drugačiji postupak, voda koja se koristi u proizvodnji treba da zadovoljava najmanje zahtjeve iz smjernica Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za kvalitet vode za piće.

4.32 Ako kvalitet vode za piće nije dovoljan za obezbjeđivanje kvaliteta aktivnog farmaceutskog sastojka (API) i ako su postavljeni strožiji zahtjevi u pogledu hemijskog i/ili mikrobiološkog kvaliteta vode, treba da se utvrde odgovarajuće specifikacije za fizičko/hemijske osobine, ukupan broj mikroorganizama, nepoželjnih organizama i/ili endotoksina.

4.33 Kada prečišćavanje vode koja se koristi u procesu vrši proizvođač u cilju postizanja utvrđenog kvaliteta, proces prečišćavanja vode treba da se validira i kontroliše uz uspostavljanje graničnih vrijednosti za preduzimanje odgovarajućih mjera.

4.34 U slučaju kada proizvođač nesterilnog aktivnog farmaceutskog sastojka (API) navodi ili tvrdi da je on pogodan za dalju upotrebu u proizvodnji sterilnog lijeka, voda koja se koristi u fazama finalnog izolovanja i prečišćavanja mora da se prati i kontroliše u pogledu ukupnog broja mikroorganizama, nepoželjnih organizama i endotoksina.

4.4 Ograničavanje

4.40 Namjenske proizvodne zone koje mogu da obuhvataju postrojenja, opremu za prečišćavanje vazduha i/ili procesnu opremu, moraju da se koriste u proizvodnji visoko senzibilizirajućih materijala, kao što su, na primjer, penicilini i cefalosporini.

4.41 Namjenske proizvodne zone treba obezbijediti i kada se u proizvodnji upotrebljava materijal infektivne prirode ili visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti (npr. neki steroidi ili citotoksični agensi), izuzev ako se uspostave i održavaju procedure validirane inaktivacije i/ili čišćenja.

4.42 Odgovarajuće mjere treba uspostaviti i primjenjivati da bi se spriječila unakrsna kontaminacija usljed kretanja osoblja, prenosa materijala itd. iz jedne namjenske zone u drugu.

4.43 Ne treba da se obavlja nikakva proizvodna aktivnost (uključujući mjerenje, mljevenje, ili pakovanje) sa visoko toksičnim nefarmaceutskim materijalima, kao što su na primjer herbicidi i pesticidi, u zgradama i/ili upotrebom opreme koja se koriste za proizvodnju aktivnih farmaceutskih supstanci (API). Rukovanje i skladištenje ovih visokotoksičnih nefarmaceutskih materijala treba da bude odvojeno od aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

4.5 Osvjetljenje

4.50 Adekvatno osvjetljenje treba da se obezbijedi u svim zonama, kako bi se olakšalo čišćenje, održavanje i obavljanje odgovarajućih procesa.

4.6 Otpadne vode i otpadni materijali

4.60 Otpadne vode, otpadni i drugi odbačeni materijal (npr. čvrsti, tečni ili gasoviti nusproizvodi iz proizvodnje) unutar ili iz zgrada i neposredne okoline treba da se blagovremeno odlažu na bezbjedan i higijenski ispravan način. Neophodno je jasno identifikovati kontejnere i/ili cijevi za otpadni materijal.

4.7 Higijenske mjere i održavanje

4.70 Objektu kojima se obavlja proizvodnja međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih supstanci (API), treba propisno održavati i popravljati i držati u čistom stanju.

4.71 Treba uspostaviti pisane procedure u kojima se definiše odgovornost za održavanje higijene i opisuju planovi čišćenja, metode, oprema i materijali koji se koriste u čišćenju objekata i postrojenja.

4.72 Kada je to neophodno, treba da se uspostave i pisane procedure za upotrebu odgovarajućih rodenticida, insekticida, fungicida, fumigacionih sredstava i sredstava za čišćenje i održavanje higijene kako bi se spriječila kontaminacija opreme, sirovina, materijala za pakovanje/obilježavanje, međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

5 Oprema za proizvodnju

5.1 Dizajn i konstrukcija

5.10 Oprema koja se koristi u proizvodnji međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba da bude odgovarajućeg dizajna i dimenzija i da bude postavljena na način koji je odgovarajući za namjeravanu upotrebu, čišćenje, sanitaciju (gdje je to potrebno) i održavanje.

5.11 Oprema treba da bude konstruisana tako da površine koje dolaze u dodir sa sirovinama, međuproizvodima, ili aktivnim farmaceutskim sastojcima (API) nemaju uticaj na kvalitet međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) izvan odobrenih ili drugih uspostavljenih specifikacija.

5.12 Opremu za proizvodnju treba koristiti samo u okviru radnog opsega utvrđenog u postupku kvalifikacije.

5.13 Treba na odgovarajući način obilježiti veću opremu (npr. reaktori, kontejneri za skladištenje) i trajno instalirane procesne linije koji se koriste u proizvodnji međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

5.14 Supstance koje utiču na funkcionisanje opreme, kao što su sredstva za podmazivanje, fluidi za zagrijavanje ili hlađenje, ne treba da dolaze u dodir sa međuproizvodima ili aktivnim farmaceutskim sastojcima (API) na način koji bi mogao izmijeniti njihov kvalitet izvan odobrenih ili drugih uspostavljenih specifikacija. Bilo kakva odstupanja treba da se procijene kako bi se osiguralo da nema nikakvih štetnih efekata na pogodnost materijala za njegovu namjenu. Kada god je moguće, treba koristiti sredstva za podmazivanje i ulja prehrambenog kvaliteta.

5.15 Kada god je potrebno, treba koristiti zatvorenu ili namjensku opremu. Kada se koristi otvorena oprema ili kada se oprema otvara, treba preduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti kako bi se rizik od kontaminacije sveo na minimum.

5.16 Potrebno je da postoji komplet tehničkih crteža opreme i ključnih instalacija (npr. instrumenata i pomoćnih sistema) koji odgovaraju trenutnom stanju.

5.2 Održavanje i čišćenje opreme

5.20 Treba uspostaviti planove i procedure (uključujući i dodjelu zaduženja) za preventivno održavanje opreme.

5.21 Treba da postoje pisane procedure za čišćenje opreme i njeno kasnije odobravanje za upotrebu u proizvodnji međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih supstanci (API). Procedure čišćenja treba da budu dovoljno detaljne kako bi se omogućilo da operateri mogu da izvrše čišćenje cjelokupne opreme na ponovljiv i efikasan način. Ove procedure treba da sadrže:

- Dodjelu odgovornosti za čišćenje opreme;
- Planove čišćenja, uključujući, gdje je potrebno, planove sanitacije;
- Detaljan opis metoda i materijala, uključujući i koncentraciju sredstava za čišćenje koja se koriste za čišćenje opreme;
- Kada je to potrebno, uputstvo za rasklapanje i ponovno sklapanje svakog pojedinačnog dijela opreme kako bi se obezbijedilo ispravno čišćenje;
- Uputstvo za uklanjanje ili brisanje oznaka prethodne serije;
- Uputstvo za zaštitu čiste opreme od kontaminacije prije upotrebe;
- Pregled čistoće opreme neposredno prije upotrebe, ako je izvodljivo; i

- Kada je potrebno, utvrđivanje maksimalnog vremena koje može da protekne od završetka proizvodnog procesa do čišćenja opreme.

5.22 Oprema i uređaji treba da se čiste, odlažu i kada je to potrebno, podvrgnu sanitaciji ili sterilizaciji kako bi se spriječila kontaminacija ili prenos zaostalog materijala koji bi mogao da izmijeni kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka izvan odobrenih ili drugih uspostavljenih specifikacija.

5.23 Kada je oprema namijenjena za kontinuiranu proizvodnju ili kampanjsku proizvodnju uzastopnih serija istog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API), opremu treba čistiti u odgovarajućim intervalima kako bi se spriječilo nagomilavanje i prenos kontaminanata (npr. degradacioni proizvodi ili nepoželjni nivoi mikroorganizama).

5.24 Nenamjenska oprema treba da se čisti između proizvodnje različitih proizvoda kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija.

5.25 Potrebno je utvrditi i obrazložiti kriterijume prihvatljivosti za nivoe rezidua i izbor procedura čišćenja i sredstava za čišćenje.

5.26 Oprema treba da se na odgovarajući način obilježi u pogledu sadržaja i statusa čistoće.

5.3 Kalibracija

5.30 Opremu za kontrolu, mjerenje težine, druga mjerenja, monitoring i ispitivanje, koja je od ključne važnosti za obezbjeđivanje kvaliteta međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba kalibrisati u skladu sa pisanim procedurama i prema uspostavljenom planu.

5.31 Kalibraciju opreme treba vršiti upotrebom standarda koji su u skladu sa sertifikovanim standardima, ako takvi postoje.

5.32 Treba voditi evidencije izvršenih kalibracija.

5.33 Trenutni kalibracioni status kritične opreme treba da bude poznat i provjerljiv.

5.34 Instrumente koji ne zadovoljavaju kalibracione kriterijume ne treba upotrebljavati.

5.35 Odstupanja od odobrenih standarda za kalibraciju kod kritičnih instrumenata treba da se ispituju kako bi se utvrdilo da li su ona mogla da imaju uticaj na kvalitet međuproizvoda(â) ili aktivnog(ih) farmaceutskog(ih) sastojka(aka) (API), proizvedenih upotrebom te opreme od posljednje uspješne kalibracije.

5.4 Kompjuterizovani sistemi

5.40 Kompjuterizovani sistemi koji se koriste u procesima koji su obuhvaćeni Dobrom proizvođačkom praksom moraju da se validiraju. Obim i opseg validacije zavise od raznolikosti, složenosti i kritičnosti primjene kompjuterizovanih sistema.

5.41 Odgovarajućom instalacionom kvalifikacijom i operacionom kvalifikacijom treba da se dokaže pogodnost kompjuterskog hardvera i softvera za izvršenje dodeljenih zadataka.

5.42 Komercijalno dostupan softver koji je kvalifikovan ne zahtijeva isti nivo testiranja.

Ako postojeći sistem nije validiran u trenutku instaliranja, može da se sprovede retrospektivna validacija ako je dostupna odgovarajuća dokumentacija.

5.43 Kompjuterizovani sistemi treba da imaju dovoljno kontrolnih mehanizama za sprečavanje nedozvoljenog pristupa ili izmjene podataka. Treba da postoje kontrolni mehanizmi za sprečavanje gubljenja podataka (npr. kada je sistem isključen, a podaci nisu sačuvani). Treba da postoji evidencija o svakoj izvršenoj izmeni podataka, prethodnom unosu, osobi koja je izvršila izmjenu kao i vremenu kada je izvršena izmjena.

5.44 Treba da postoje pisane procedure za rad i održavanje kompjuterizovanih sistema.

5.45 Kada se ključni podaci unose ručno, treba da se izvrši dodatna kontrola tačnosti unosa. Ovo može da obavi drugi operater ili sam sistem.

5.46 Incidenti u vezi sa kompjuterizovanim sistemima, a koji bi mogli da utiču na kvalitet međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) ili da utiču na pouzdanost evidencija ili rezultata testiranja treba da se evidentiraju i istraže.

5.47 Izmjene kompjuterizovanog sistema treba da se vrše u skladu sa procedurom za izmjenu i potrebno ih je formalno odobriti, dokumentovati i testirati. Treba da se vodi evidencija o svim izmjenama, uključujući i modifikacije i poboljšanja hardvera, softvera i bilo koje druge ključne komponente sistema. Ove evidencije treba da dokažu da se sistem održava u validiranom stanju.

5.48 U slučaju da pad ili kvar sistema može da dovede do trajnog gubitka podataka, potrebno je obezbijediti rezervni sistem kopija podataka. Za sve kompjuterizovane sisteme treba obezbijediti odgovarajući način zaštite podataka.

5.49 Podaci mogu da se evidentiraju i na drugi način osim kompjuterskog sistema.

6 Dokumentacija i evidencije

6.1 Dokumentacioni sistemi i specifikacije

6.10 Sva dokumenta koja se odnose na proizvodnju međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih supstanci (API) treba da se pripremaju, revidiraju, odobravaju i distribuiraju u skladu sa pisanim procedurama. Takva dokumenta mogu da budu u pismenom ili u elektronskom obliku.

6.11 Izdavanje, revizija, zamjena i povlačenje svih dokumenata treba da se kontrolišu održavanjem istorijata revizija.

6.12 Treba uspostaviti proceduru za čuvanje svih relevantnih dokumenata (npr. izvještaji o istorijatu razvoja, izvještaji o uvećanju veličine šarži (scale up), izvještaji o transferu tehnologije, izvještaji o validaciji procesa, evidencije o obuci, proizvodnji, kontroli i o distribuciji). Za ova dokumenta treba da se odredi period čuvanja.

6.13 Sve evidencije o proizvodnji, kontroli i distribuciji treba čuvati najmanje godinu dana nakon isteka roka trajanja serije. Kod aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) kod kojih je određen datum ponovnog testiranja, evidencije treba čuvati najmanje tri godine nakon što je serija u potpunosti distribuirana.

6.14 Unošenje podataka u evidencije treba da bude neizbrisivo, u za to predviđena mesta,

odmah poslije izvršenja aktivnosti uz navođenje identifikacionih podataka osobe koja unosi podatke. Ispravke unosa treba da budu datirane i potpisane, a prvobitni unos podataka treba da ostane i dalje čitljiv.

6.15 U toku perioda čuvanja dokumenata, originali ili kopije evidencija moraju biti dostupni na mjestu gdje su se izvršene aktivnosti opisane u takvim evidencijama. Prihvatljive su evidencije koje mogu odmah da budu dostupne sa druge lokacije elektronskim ili drugim putem.

6.16 Specifikacije, uputstva, procedure i evidencije mogu da se čuvaju ili u obliku originala ili kao vjerodostojne kopije, kao što su, na primjer, fotokopije, mikrofilm, ili druge vjerne kopije originalnih evidencija. Kada se koriste redukcione tehnike, kao što su, na primjer, pravljenje mikrofilmova ili elektronskih evidencija, treba da bude dostupna odgovarajuća oprema za pronalaženje dokumenata i za izradu štampane kopije.

6.17 Treba uspostaviti i dokumentovati specifikacije za sirovine, za međuproizvode kada je potrebno, aktivne farmaceutske sastojke (API) i materijale za pakovanje i obilježavanje. Pored toga, specifikacije mogu biti potrebne i za neke druge materijale kao što su pomoćna sredstva u proizvodnji, ili druge materijale koji se koriste u toku proizvodnje međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih supstanci (API), a koji bi mogli da imaju presudan uticaj na kvalitet. Potrebno je uspostaviti i dokumentovati kriterijume prihvatljivosti za parametre procesne kontrole.

6.18 Ako se na dokumentima koriste elektronski potpisi, oni moraju da budu odobreni i bezbjedni.

6.2 Evidencija čišćenja i korišćenja opreme

6.20 Evidencije o upotrebi važnije opreme, čišćenju, sanitaciji i/ili sterilizaciji i održavanju treba da sadrže datum, vrijeme (ako je to potrebno), naziv proizvoda i broj svake serije proizvedene na toj opremi, kao i podatke o osobi koja je izvršila čišćenje i održavanje.

6.21 Ako je oprema namijenjena za proizvodnju jednog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API), pojedinačne evidencije o opremi nisu neophodne ako serije tog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) slijede u nizu koji može da se prati. U slučaju upotrebe namjenske opreme, evidencije čišćenja, održavanja i upotrebe mogu da predstavljaju dio evidencije o proizvodnji serije ili mogu da se vode zasebno.

6.3 Evidencije o sirovinama, međuproizvodima, materijalima za pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)

6.30 Treba voditi evidencije koje sadrže sljedeće:

- naziv proizvođača, identitet i količinu svake pošiljke za svaku seriju sirovina, međuproizvoda ili materijala za pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API); naziv isporučioča/dobavljača; kontrolni(e) broj(eve) isporučioča, ako je(su) poznat(i) ili neki drugi identifikacioni broj; broj dodijeljen pri prijemu pošiljke; i datum prijema pošiljke;
- Rezultate svih izvršenih testova ili ispitivanja i zaključke izvedene na osnovu njih;
- Evidencije koje prate upotrebu materijala;
- Dokumentaciju o ispitivanju i pregledu usklađenosti materijala za pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) sa uspostavljenim

specifikacijama; i

- Konačnu odluku u pogledu odbijenih sirovina, međuproizvoda ili materijala za pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

6.31 Primjerak odobrenih etiketa treba sačuvati radi poređenja sa izdatim.

6.4 Glavna uputstva za proizvodnju (Glavne evidencije o proizvodnji i kontroli)

6.40 Kako bi se obezbijedila ujednačenost od serije do serije, potrebno je da glavna uputstva za proizvodnju svakog međuproizvoda i aktivnog farmaceutskog sastojka (API) pripremi, datira i potpiše jedna osoba, a da ih nezavisno provjeri, datira i potpiše osoba iz jedinice(a) za kvalitet.

6.41 Glavna uputstva za proizvodnju treba da sadrže:

- Naziv međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) koji se proizvodi i identifikacionu šifru referentnog dokumenta, ako je to primjenljivo;
- Kompletan spisak sirovina i međuproizvoda označenih nazivima ili šiframa koje su dovoljno specifične za identifikaciju karakteristika u pogledu kvaliteta;
- Precizno navedene količine ili proporcionalan odnos svake sirovine ili međuproizvoda koja će se upotrijebiti, uključujući i mjernu jedinicu. Kada količina nije definisana, treba priložiti obračun za svaku veličinu serije ili nivo proizvodnje. Kada su navedena variranja u pogledu količina, treba ih obrazložiti;
- Mjesto proizvodnje i glavnu proizvodnu opremu koja će se koristiti;
- Detaljna uputstva za proizvodnju, uključujući sljedeće:
 - redosled operacija,
 - opseg procesnih parametara koji će se koristiti,
- Uputstvo za uzorkovanje i kontrole tokom procesa sa kriterijumima prihvatljivosti, gdje je to potrebno,
- Vremenske rokove za završetak pojedinih proizvodnih faza i/ili cijelog procesa, gdje je to potrebno; i
- Očekivani opseg prinosa proizvodnje u odgovarajućim fazama procesa ili u odgovarajućim vremenskim periodima;
- Kada je to potrebno, treba se pridržavati posebnih napomena i mjera predostrožnosti ili upućivanja na iste; i
- Uputstva za skladištenje međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) kako bi se obezbijedila njihova pogodnost za upotrebu, uključujući i materijale za pakovanje i obilježavanje, kao i posebne uslove skladištenja sa vremenskim rokovima, gdje je to potrebno.

6.5 Evidencije o proizvodnji serije (Evidencije o proizvodnji i kontroli serije)

6.50 Evidencije o proizvodnji serije treba pripremiti za svaki međuproizvod i aktivni farmaceutski sastojak (API), a one treba da sadrže potpune informacije u vezi sa proizvodnjom i kontrolom svake serije. Evidenciju o proizvodnji serije treba provjeriti prije njenog izdavanja kako bi se obezbijedilo da je to važeća verzija koja je čitljiva, precizna kopija odgovarajućeg glavnog uputstva za proizvodnju. Ako je evidencija o proizvodnji serije izrađena na osnovu zasebnog dijela glavnog dokumenta, onda taj dokument treba da sadrži referencu/pozivanje na važeće glavno uputstvo za proizvodnju koje je upotrijebljeno.

6.51 Ove evidencije treba da budu numerisane jedinstvenim brojem serije ili identifikacionim brojem, datirane i potpisane pri izdavanju. Kod kontinuirane proizvodnje,

šifra proizvoda zajedno sa datumom i vremenom može da posluži kao jedinstvena identifikacija do dodjeljivanja konačnog broja.

6.52 Dokumentacija o završetku svake značajne faze u evidencijama o proizvodnji serije (evidencije o proizvodnji i kontroli serije) treba da sadrži sljedeće:

- Datume i, kada je to potrebno, vremena;
- Identitet upotrijebljene glavne opreme (npr. reaktori, mašine za sušenje, mlinovi, itd.);
- Specifičnu identifikaciju svake serije, uključujući količinu i brojeve serije sirovina, međuproizvoda odnosno svih materijala korišćenih u proizvodnji;
- Evidentirane dobijene rezultate kritičnih procesnih parametara;
- Svako izvršeno uzorkovanje;
- Potpise osoba koje obavljaju i direktno nadgledaju ili provjeravaju svaku kritičnu fazu u proizvodnoj operaciji;
- Rezultate kontrola tokom procesa i laboratorijskih ispitivanja;
- Dobijene prinose u odgovarajućim fazama proizvodnje ili vremenskim periodima;
- Opis pakovanja i obilježavanja međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API);
- Reprezentativnu etiketu aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, ako je komercijalno dostupna;
- Svako zapaženo odstupanje, procjenu odstupanja, sprovedeno istraživanje (ukoliko je potrebno) ili pozivanje na to istraživanje, ako se zasebno čuva; i
- Rezultate ispitivanja koje se vrši radi puštanja u promet.

6.53 Treba uspostaviti i pridržavati se pisanih procedura za istraživanje kritičnih odstupanja ili rezultata van specifikacije za seriju međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Istraživanje treba da se proširi i na druge serije koje su možda u vezi sa datim neispunjavanjem ili odstupanjem.

6.6 Evidencije o laboratorijskoj kontroli

6.60 Evidencije o laboratorijskoj kontroli treba da sadrže kompletne podatke dobijene iz svih ispitivanja sprovedenih radi provjere usaglašenosti sa uspostavljenim specifikacijama i standardima, uključujući i sljedeće:

- Opis uzoraka dostavljenih na ispitivanje, uključujući naziv ili porijeklo materijala, broj serije ili drugu šifru za razlikovanje, datum uzimanja uzorka, i kada je to potrebno, količinu i datum kada je uzorak primljen na testiranje;
- Referencu ili pozivanje na svaku korišćenu metodu ispitivanja;
- Podatak o težini, odnosno količini uzorka korišćenog za svaki test, kako je i opisano u metodi; podatke o ili upućivanje na pripremu i ispitivanje referentnih standarda, reagensa i standardnih rastvora;
- Kompletnu evidenciju svih neobrađenih podataka dobijenih pri svakom testu, uz grafikone, dijagrame i spektre laboratorijskih instrumenata, označenim tako da prikazuju specifičan materijal i seriju koji su ispituju;
- Evidencije svih obračuna izvršenih u vezi sa ispitivanjem, uključujući, na primjer, mjerne jedinice, faktore konverzije i faktore ekvivalencije;
- Navođenje rezultata ispitivanja i njihovo poređenje sa uspostavljenim kriterijumima prihvatljivosti;
- Potpis osobe koja je izvršila svaki test i datum(i) vršenja testova; i
- Datum i potpis druge osobe koja je izvršila provjeru originalnih evidencija u pogledu tačnosti, potpunosti i usklađenosti sa uspostavljenim standardima.

- 6.61 Detaljne evidencije treba voditi i o sljedećem:
- Svim izmjenama uspostavljene analitičke metode;
- Periodičnoj kalibraciji laboratorijskih instrumenata, aparata, mjernih instrumenata i instrumenata za evidentiranje;
- Svim testovima stabilnosti sprovedenim na aktivnim farmaceutskim sastojcima (API); i
- Istraživanju rezultata van specifikacija (OOS).

6.7 Pregled evidencije o proizvodnji serije

6.70 Treba uspostaviti i pridržavati se pisanih procedura u pogledu pregleda i odobravanja evidencija o proizvodnji serije i laboratorijskoj kontroli, uključujući pakovanje i obilježavanje, kako bi se utvrdila usklađenost međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) sa uspostavljenim specifikacijama, prije nego što se serija odobri ili distribuira.

6.71 Jedinica(e) za kvalitet treba da izvrši(e) pregled i odobri(e) evidencije o proizvodnji serije i laboratorijskoj kontroli za kritične faze procesa, prije puštanja u promet ili distribucije serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Pregled evidencija o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli u fazama procesa koje nisu kritične može da izvrši kvalifikovano proizvodno osoblje ili osoblje drugih jedinica na osnovu procedura odobrenih od strane jedinice(a) za kvalitet.

6.72 Sve evidencije o odstupanjima, istraživanjima i o rezultatima van specifikacije treba pregledati u okviru pregleda evidencije o seriji prije nego što se ona odobri.

6.73 Jedinica(e) za kvalitet može(gu) da prenese(u) službi za proizvodnju zaduženje i ovlašćenje za odobrenje međuproizvoda, izuzev za one međuproizvode koji su proizvedni za dalju upotrebu izvan proizvodne kompanije.

7 Upravljanje materijalima

7.1 Opšte kontrole

7.10 Treba da postoje pisane procedure koje opisuju prijem, identifikaciju, karantin, skladištenje, rukovanje, uzorkovanje, ispitivanje i odobravanje ili odbijanje materijala.

7.11 Proizvođači međuproizvoda i/ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba da imaju sistem za procjenu dobavljača kritičnih materijala.

7.12 Materijale treba kupovati na osnovu uspostavljene specifikacije, od dobavljača odobrenih od strane jedinice(a) za kvalitet.

7.13 Ako dobavljač kritičnog materijala nije i proizvođač tog materijala, onda proizvođaču međuproizvoda i/ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) treba da bude poznat naziv i adresa proizvođača tog materijala.

7.14 Izmejnja izvora nabavke kritičnih sirovina treba da se tretira u skladu sa tačkom 13, Kontrola izmjena.

7.2 Prijem i karantin

7.20 Pri prijemu, a prije preuzimanja, svaki kontejner ili grupa kontejnera sa materijalom mora da se pregleda vizuelno u pogledu ispravnosti obilježavanja (uključujući odnos između naziva koji koristi isporučilac i naziva koji interno koristi proizvođač, ako su ova dva naziva različita), oštećenja kontejnera, oštećenja pečata i postojanja dokaza o otvaranju ili kontaminaciji. Materijale treba držati u karantinu dok se ne izvrši uzorkovanje, ispitivanje ili testiranje, prema potrebi, i dok se ne odobre za upotrebu.

7.21 Pre miješanja pristiglih materijala sa postojećim zalihama (npr. rastvarači ili zalihe u silosima), potrebno je da se oni identifikuju kao ispravni, ispitani, prema potrebi, i odobreni za upotrebu. Treba da budu dostupne procedure kojima se sprečava da se pristigli materijali greškom pomiješaju sa postojećim zalihama.

7.22 Ako se isporuke materijala na veliko vrše u nenamjenskim kontejnerima, potrebno je uvjeriti se da nije došlo do unakrsne kontaminacije iz kontejnera. Ovo se može provjeriti na jedan ili više od sljedećih načina:

- potvrdom o čišćenju
- ispitivanjem tragova nečistoća
- inspekcijom dobavljača.

7.23 Velike kontejnere za skladištenje i njihove prateće cijevi i linije za punjenje i pražnjenje treba na odgovarajući način obilježiti.

7.24 Svakom kontejneru ili grupi kontejnera (serije) materijala treba da se dodijeli jedinstvena šifra, broj serije ili prijemni broj. Ovaj broj treba da se koristi u evidenciji rasporeda svake serije. Treba da postoji sistem za identifikaciju statusa svake serije.

7.3 Uzorkovanje i ispitivanje polaznih materijala za proizvodnju

7.30 Treba sprovesti bar jednu analizu da bi se provjerio identitet svake serije materijala, sa izuzetkom materijala navedenih u tački 7.32. Sertifikat analize dobavljača može da se upotrijebi umjesto vršenja drugih analiza pod uslovom da proizvođač ima uspostavljen sistem za procenu dobavljača.

7.31 Odobravanje dobavljača treba da sadrži procjenu koja pruža adekvatan dokaz (npr. prethodna istorija kvaliteta) da proizvođač može redovno da dobija materijal koji zadovoljava zahtjeve uspostavljene u specifikaciji. Treba sprovesti kompletne analize na najmanje tri serije prije nego što se redukuje ispitivanje. Međutim, u odgovarajućim intervalima treba da se izvrši kompletna analiza i da se uporedi sa serifikatima analize. Pouzdanost sertifikata analize treba provjeravati u redovnim intervalima.

7.32 Pomoćna sredstva u proizvodnji, opasne ili visokotoksične sirovine, druge specijalne materijale ili materijale koji se prenose u drugu jedinicu u okviru iste kompanije, nije potrebno analizirati ako se od proizvođača dobije sertifikat analize koji dokazuje da su ove sirovine u skladu sa uspostavljenim specifikacijama. Vizuelni pregled kontejnera, obeležavanja i evidencije brojeva serije treba da pomogne pri utvrđivanju identiteta ovih materijala. Izostavljanje analiziranja ovih materijala treba obrazložiti i dokumentovati.

7.33 Uzorci treba da budu reprezentativni primjerci serije materijala iz koje su uzeti. U metodama uzorkovanja potrebno je navesti broj kontejnera koji će se uzorkovati, dio kontejnera iz koga će se uzorkovati i količinu materijala koja će se uzeti iz svakog kontejnera. Broj kontejnera koji će se uzorkovati i veličinu uzorka treba odrediti na osnovu plana uzorkovanja pri čemu se uzima u obzir kritičnost materijala, njegova varijabilnost, prethodna istorija kvaliteta dobavljača i količina potrebna za analizu.

7.34 Uzorkovanje treba sprovoditi na za to predviđenim mjestima i u skladu sa procedurama uspostavljenim tako da se spriječi kontaminacija materijala koji se uzorkuje i kontaminacija drugih materijala.

7.35 Kontejnere iz kojih se uzimaju uzorci treba otvarati pažljivo i potom ih treba ponovo zatvoriti. Potrebno ih je obilježiti kao kontejnere iz kojih je uzet uzorak.

7.4 Skladištenje

7.40 Materijalima treba rukovati i skladištiti ih na način kojim se sprečava razgrađivanje, kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

7.41 Materijal koji se skladišti u buradima, vrećama ili kutijama od vlakana ne treba da se drži na podu, i po potrebi treba da se smjesti tako da se omogući čišćenje i pregled.

7.42 Materijali treba da se skladište pod uslovima i u vremenskom periodu koji neće štetno uticati na njihov kvalitet i obično treba da se vodi računa o tome da se prvo koriste najstarije zalihe.

7.43 Određeni materijali u odgovarajućim kontejnerima mogu da se drže na otvorenom, pod uslovom da identifikacione oznake ostanu čitljive i da se kontejneri na odgovarajući način očiste prije otvaranja i upotrebe.

7.44 Odbijene materijale treba kao takve obilježiti i držati pod uslovima karantina, tako da se spriječi neovlašćena upotreba tih materijala u proizvodnji.

7.5 Ponovna procjena

7.50 Materijale treba ponovo procjenjivati prema potrebi, kako bi se utvrdila njihova pogodnost za upotrebu (npr. poslije produženog skladištenja ili izlaganja toploti ili vlazi).

8 Proizvodnja i procesna kontrola (kontrola tokom procesa)

8.1 Proizvodne operacije

8.10 Sirovine za proizvodnju međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) treba mjeriti ili odmjeravati pod odgovarajućim uslovima koji ne utiču na njihovu pogodnost za upotrebu. Uređaji za mjerenje težine i ostala mjerenja treba da posjeduju tačnost koja odgovara njihovoj namjeni.

8.11 Ako je materijal podijeljen na manje količine radi kasnijeg korišćenja u proizvodnim operacijama, kontejner u kome se materijal drži treba da bude pogodan i obilježen na takav način da budu dostupne sljedeće informacije:

- Naziv materijala i/ili šifra materijala;
- Prijemni ili kontrolni broj;
- Težina ili mjera materijala u novom kontejneru i
- Datum ponovnog testiranja ako je potrebno.

8.12 Kritične operacije mjerenja težine, drugih mjerenja ili razmjeravanja na manje količine treba da se obavljaju u prisustvu supervizora ili ih treba podvrgnuti ekvivalentnoj kontroli. Prije upotrebe, proizvodno osoblje treba da provjeri da li su to materijali koji su navedeni u evidencijama o seriji za namijenjeni međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API).

8.13 Druge kritične aktivnosti treba obavljati u prisustvu supervizora ili ih treba podvrgnuti ekvivalentnoj kontroli.

8.14 Dobijeni proizvodni prinosi treba da se uporede sa očekivanim prinosima u utvrđenim fazama proizvodnog procesa. Očekivane proizvodne prinose sa odgovarajućim granicama odstupanja treba utvrditi na osnovu prethodno dobijenih laboratorijskih, probnih ili proizvodnih podataka. Odstupanja od proizvodnog prinosa, u kritičnim fazama procesa, treba ispitati kako bi se utvrdio njihov uticaj ili potencijalni uticaj na konačan kvalitet takvih serija.

8.15 Sva odstupanja treba dokumentovati i obrazložiti. Svako kritično odstupanje treba istražiti.

8.16 Procesni status većih jedinica opreme treba da se navede ili na pojedinačnim djelovima opreme ili putem odgovarajuće dokumentacije, kompjuterskih kontrolnih sistema ili na neki drugi način.

8.17 Materijali koji treba da se reprocessiraju ili prerade treba da se kontrolišu na odgovarajući način kako bi se spriječila njegova neovlašćena upotreba.

8.2 Vremenski rokovi

8.20 Ako su u glavnim uputstvima za proizvodnju navedeni vremenski rokovi (tačka 6.41), tih se vremenskih rokova treba pridržavati kako bi se obezbijedio kvalitet međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Odstupanja treba dokumentovati i procijeniti. Vremenski rokovi mogu da budu neodgovarajući kada se radi o procesu koji traje do postizanja neke ciljne vrednosti (npr. podešavanje pH, hidrogenacija, sušenje do prethodno specificiranog nivoa) jer je završetak reakcija ili procesnih faza uslovljen uzorkovanjem i ispitivanjem tokom procesa.

8.21 Međuproizvodi koji se zadržavaju do nastavka proizvodnje treba da se skladište u odgovarajućim uslovima kako bi se obezbijedila njihova pogodnost za upotrebu.

8.3 Uzorkovanje tokom procesa i procesna kontrola

8.30 Potrebno je uspostaviti pisane procedure za praćenje toka procesa i kontrolu izvršenja onih faza procesa proizvodnje koje mogu da prouzrokuju razlike u kvalitativnim karakteristikama međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Kontrole tokom procesa i kriterijume za njihovu prihvatljivost treba definisati na osnovu informacija dobijenih tokom faze razvoja ili na osnovu istorijskih podataka.

8.31 Kritirijumi prihvatljivosti i vrsta i obim ispitivanja mogu da zavise od prirode međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka koji se proizvode, od reakcije ili faze procesa koji se sprovodi i stepena razlike u kvalitetu proizvoda, do koga proces može da dovede. Manje stroge kontrole tokom procesa mogu da budu prikladne u ranim fazama procesa, dok su strožije kontrole prikladnije za kasnije faze procesa (npr. faze izolovanja i prečišćavanja).

8.32 Kritične kontrole tokom procesa (i nadzor kritičnog procesa), uključujući kontrolne tačke i metode treba navesti u pismenoj formi i mora da ih odobri jedinica(e) za kvalitet.

8.33 Kontrole tokom procesa može da obavlja kvalifikovano osoblje iz proizvodnje, a proces može da se prilagodi bez prethodnog odobrenja jedinice(a) za kvalitet, ako se ta prilagođavanja vrše u okviru prethodno utvrđenih granica koje je odobrila jedinica(e) za kvalitet. Svi testovi i rezultati treba da se u potpunosti dokumentuju, što predstavlja dio evidencije o proizvodnji serije.

8.34 U pisanim procedurama treba da se opišu metode uzorkovanja materijala u toku procesa, međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Planovi i procedure uzorkovanja treba da se zasnivaju na naučno zasnovanim praksama uzorkovanja.

8.35 Uzorkovanje tokom procesa treba da se sprovodi primjenom procedura koje su uspostavljene tako da se spriječi kontaminacija uzorkovanog materijala i drugih međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Potrebno je uspostaviti procedure kojima se garantuje integritet uzoraka posle uzorkovanja.

8.36 Istraživanja rezultata van specifikacija (OOS) obično nisu potrebna za testove procesne kontrole koji se vrše u cilju praćenja i/ili prilagođavanja procesa.

8.4 Miješanje serija međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)

8.40 Za potrebe ovog dokumenta, miješanje se definiše kao proces kombinovanja materijala sa istom specifikacijom u cilju dobijanja homogenog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Miješanje djelova iz pojedinačnih serija tokom procesa (npr. sakupljanje nekoliko punjenja centrifuge iz jedne kristalizacione serije) ili kombinovanje djelova iz nekoliko serija radi dalje obrade smatra se dijelom proizvodnog procesa, a ne miješanjem.

8.41 Serije koje su van specifikacija ne smiju da se miješaju sa drugim serijama u cilju zadovoljavanja zahtjeva iz specifikacija. Svaka serija koja je u sastavu mješavine treba da je prije miješanja proizvedena utvrđenim procesom i treba da je ispitana i provjerena u smislu zadovoljavanja odgovarajućih specifikacija.

8.42 Prihvatljive operacije miješanja uključuju, ali nisu ograničene na sljedeće:

- Miješanje malih serija u cilju povećanja veličina serije
- Miješanje ostataka (npr. relativno malih količina izolovanog materijala) iz serija istog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) kako bi se dobila jedna serija.

8.43 Proces miješanja treba adekvatno kontrolisati i dokumentovati, a miješanu seriju treba ispitati, kada je to potrebno, kako bi se utvrdilo da je u skladu sa uspostavljenom specifikacijom.

8.44 Evidencija o proizvodnji serije za proces miješanja treba da omogući sledljivost do pojedinačnih serija koje sačinjavaju mješavinu.

8.45 Kada su fizičke osobine aktivnog farmaceutskog sastojka kritične (npr. kada su aktivni farmaceutski sastojci namijenjeni za upotrebu u čvrstim oralnim oblicima ili suspenzijama), operacije miješanja treba da se validiraju da bi se dokazala homogenost kombinovane serije. Validacija mora da uključi ispitivanje kritičnih osobina (npr. distribucija veličine čestica, nasipna gustina) na koje proces miješanja može da utiče.

8.46 Ako miješanje može negativno da utiče na stabilnost, treba izvršiti ispitivanje stabilnosti gotovih miješanih serija.

8.47 Datum isteka roka trajanja ili ponovnog testiranja miješane serije treba da se zasniva na datumu proizvodnje najstarijih ostataka ili serije u mješavini.

8.5 Kontrola kontaminacije

8.50 Rezidualne materije mogu da se prenose u sljedeće serije istog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ukoliko postoji adekvatna kontrola. U ove primjere spadaju rezidui (ostaci) koji su zalijepljeni za zidove mikronizatora, sloj vlažnih kristala koji je zaostao u dobošu centrifuge nakon pražnjenja, kao i nepotpuno pražnjenje tečnosti ili kristala iz procesnih sudova prilikom prenosa materijala u sljedeću fazu procesa. Takvo prenošenje ne smije da dovede do prenosa degradacionih proizvoda ili kontaminacije mikroorganizmima koji mogu nepovoljno da izmijene uspostavljeni profil nečistoće aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

8.51 Proizvodne operacije treba da se sprovede na način koji će spriječiti kontaminaciju međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) drugim materijalima.

8.52 Poslije prečišćavanja, aktivnim farmaceutskim sastojcima (API) treba rukovati na takav način da se preduzmu mjere predostrožnosti radi sprečavanja kontaminacije.

9 Pakovanje i obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda

9.1 Opšti dio

9.10 Treba da postoje pisane procedure koje opisuju prijem, identifikaciju, karantin, uzorkovanje, ispitivanje i/ili testiranje i odobravanje za upotrebu, kao i rukovanje materijalima za pakovanje i obilježavanje.

9.11 Materijali za pakovanje i obilježavanje treba da budu u skladu sa uspostavljenim specifikacijama. Oni koji nisu u skladu sa takvim specifikacijama treba da se odbiju kako bi se spriječila njihova upotreba u operacijama za koje nisu pogodni.

9.12 Treba voditi evidenciju o svakoj pošiljci materijala za obilježavanje i pakovanje koja dokazuje prijem, ispitivanje ili testiranje, kao i da li je materijal prihvaćen ili odbijen.

9.2 Materijali za pakovanje

9.20 Kontejneri treba da obezbijede adekvatnu zaštitu od razgrađivanja ili kontaminacije međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) do koje može da dođe tokom transporta i preporučenih uslova skladištenja.

9.21 Kontejneri treba da budu čisti i, kada je to potrebno zbog prirode međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API), treba da budu dezinfikovani kako bi se obezbijedila njihova podobnost za namijenjenu upotrebu. Ovi kontejneri ne treba da budu reaktivni, aditivni ili apsorptivni kako ne bi izmijenili kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) izvan utvrđenih granica.

9.22 Ako se ponovo koriste, kontejneri treba da se čiste u skladu sa dokumentovanim procedurama, a sve prethodne etikete treba ukloniti ili izbrisati.

9.3 Izdavanje i kontrola etiketa

9.30 Pristup prostoru za skladištenje materijala za obilježavanje treba da bude ograničen samo na ovlašćeno osoblje.

9.31 Treba koristiti procedure za usaglašavanje količine izdatih, upotrijebljenih i vraćenih etiketa, kao i za procjenu utvrđenih neusaglašenosti između broja obilježenih kontejnera i broja izdatih etiketa. Takve neusaglašenosti treba istražiti, a istraživanje treba da odobri(e) jedinica(e) za kvalitet.

9.32 Cjelokupan višak etiketa na kojima se nalaze brojevi serije ili drugi podaci u vezi sa određenom serijom treba da se unište. Vraćene etikete treba da se drže i skladište na način koji sprečava miješanja i omogućava pravilnu identifikaciju.

9.33 Suvišne i zastarjele etikete treba uništiti.

9.34 Opremu za štampanje podataka u operacijama pakovanja treba kontrolisati kako bi se osiguralo da su odštampani podaci u skladu sa podacima specificiranim u evidenciji o proizvodnji serije.

9.35 Odštampane etikete izdate za seriju treba pažljivo ispitati u pogledu ispravnosti identiteta i usklađenosti sa specifikacijama u glavnoj evidenciji o proizvodnji serije. Rezultate ovog ispitivanja treba dokumentovati.

9.36 Primjerak odštampane etikete, kao reprezentativan primjerak upotrijebljenih etiketa, treba priložiti u evidenciji o proizvodnji serije.

9.4 Operacije pakovanja i obilježavanja

9.40 Treba da postoje dokumentovane procedure koje su uspostavljene tako da obezbjeđuju korišćenje ispravnog materijala za pakovanje i etiketa.

9.41 Operacije obilježavanja treba da budu uspostavljene na takav način da se spriječe zabune. Treba da postoji fizička ili prostorna razdvojenost od operacija sa drugim međuproizvodima ili aktivnim farmaceutskim sastojcima (API).

9.42 Na etiketama koje se koriste za kontejnere za međuproizvode ili aktivne farmaceutske sastojke (API) treba da se navedu naziv ili identifikaciona šifra, broj serije proizvoda i uslovi skladištenja, kada su te informacije od ključne važnosti da bi se obezbijedio kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

9.43 Ukoliko međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API) treba da se koristi van kontrole proizvođačevog sistema za upravljanje materijalima, na etiketi treba da stoje i naziv i adresa proizvođača, količina sadržaja, posebni uslovi transporta, kao svi drugi posebni zakonski zahtjevi. Kod međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) koji imaju određen rok trajanja, datum isteka roka trajanja treba da se navede na etiketi kao i u Sertifikatu analize. Kada su u pitanju međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) koji imaju određen rok za ponovno testiranje, datum ponovnog testiranja treba da se navede na etiketi i/ili u Sertifikatu analize.

9.44 Prostorije u kojima se vrši pakovanje i obilježavanje treba kontrolisati neposredno prije upotrebe kako bi se osiguralo da su uklonjeni svi materijali koji nisu potrebni za sljedeći proces pakovanja. Ovo ispitivanje treba da se dokumentuje u evidencijama o proizvodnji serije, u dnevniku prostorije za proizvodnju ili drugom dokumentacionom sistemu.

9.45 Upakovani i obilježeni međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) treba da se pregledaju kako bi se osiguralo da kontejneri i pakovanja u seriji imaju ispravne etikete. Ovaj pregled treba da predstavlja dio procesa pakovanja. Rezultati ovih pregleda treba da se evidentiraju u evidencijama o proizvodnji ili kontroli serije.

9.46 Kontejneri međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) koji se transportuju van kontrole proizvođača treba da se zapečate na takav način da, u slučaju da je pečat polomljen ili nedostaje, primalac isporuke bude upozoren na mogućnost da je sadržaj izmijenjen.

10 Skladištenje i distribucija

10.1 Procedure skladištenja

10.10 Treba da postoje prostorije za skladištenje pod odgovarajućim uslovima svih materijala (npr. kontrolisana temperatura i vlažnost kada je to neophodno). Treba da se vode evidencije o ovim uslovima ako su oni kritični za održavanje karakteristika materijala.

10.11 Ukoliko ne postoji alternativni sistem za prevenciju nenamjerne ili neovlašćene upotrebe materijala u statusu karantina, odbijenih, vraćenih ili materijala povučениh iz prometa, moraju da se odrede posebni skladišni prostori za privremeno skladištenje tih materijala do donošenja odluke o njihovoj upotrebi.

10.2 Procedure distribucije

10.20 Aktivni farmaceutski sastojci (API) i međuproizvodi mogu da se odobre za distribuciju trećoj strani samo ako je dato odobrenje od strane jedinice(a) za kvalitet. Aktivni farmaceutski sastojci (API) i međuproizvodi mogu da se pod statusom karantina prenesu u drugu službu pod kontrolom proizvođača ako to odobri(e) jedinica(e) za kvalitet, kao i pod uslovom da postoje odgovarajuće kontrole i dokumentacija.

10.21 Aktivni farmaceutski sastojci (API) i međuproizvodi treba da se transportuju na takav način koji nema nepovoljan uticaj na njihov kvalitet.

10.22 Posebni uslovi transporta ili skladištenja nekog aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda treba da se navedu na etiketi.

10.23 Proizvođač treba da obezbijedi da primalac ugovora (ugovarač) za transport aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda poznaje i pridržava se odgovarajućih uslova transporta i skladištenja.

10.24 Treba da postoji sistem pomoću koga može odmah da se odredi kome je distribuirana svaka serija međuproizvoda i/ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API), kako bi se omogućilo njeno povlačenje.

11 Laboratorijske kontrole

11.1 Opšte kontrole

11.10 Nezavisna(e) jedinica(e) za kvalitet treba da ima na raspolaganju odgovarajuće prostorije za laboratorije.

11.11 Treba da postoje dokumentovane procedure koje opisuju uzorkovanje, testiranje, odobravanje ili odbijanje materijala, kao i evidentiranje i čuvanje laboratorijskih podataka. Laboratorijske evidencije treba voditi u skladu sa tačkom 6.6.

11.12 Sve specifikacije, planovi uzorkovanja i procedure ispitivanja treba da budu naučno validne i prikladne kako bi se obezbijedilo da sirovine, međuproizvodi i aktivni farmaceutski sastojci (API), kao i etikete i materijali za pakovanje, budu u skladu sa uspostavljenim standardima kvaliteta i/ili čistoće. Specifikacije i metode ispitivanja moraju da budu u skladu sa onima navedenim u dokumentaciji za registraciju. Mogu da postoje i dodatne specifikacije pored onih navedenih u dokumentaciji za registraciju. Specifikacije, planove uzorkovanja i metode ispitivanja, uključujući i njihove izmjene, treba da predloži odgovarajuća organizaciona jedinica, a njihovu reviziju i odobravanje vrši(e) jedinica(e) za kvalitet.

11.13 Treba uspostaviti odgovarajuće specifikacije za aktivne farmaceutske sastojke (API) u skladu sa prihvaćenim standardima i proizvodnim procesom. Specifikacije treba da sadrže kontrolu nečistoća (npr. organskih nečistoća, neorganskih nečistoća i rezidualnih rastvarača). Ako aktivni farmaceutski sastojak (API) ima u specifikaciji zahtjev u pogledu mikrobiološke čistoće, treba uspostaviti i pridržavati se odgovarajućih graničnih akcionih limita u pogledu ukupnog broja mikroorganizama i štetnih organizama. Ako aktivni farmaceutski sastojak (API) ima u specifikaciji zahtjev za endotoksine, treba uspostaviti i pridržavati se odgovarajućih graničnih akcionih limita.

11.14 Laboratorijske kontrole treba pratiti i dokumentovati u vrijeme izvođenja. Bilo kakva odstupanja od navedenih procedura treba da se dokumentuju i obrazlože.

11.15 Bilo koji rezultat koji je van specifikacije treba da se istraži i dokumentuje u skladu sa procedurom. Ova procedura treba da zahtijeva analizu podataka, procjenu da li postoji neki značajan problem, dodjelu zaduženja za korektivne mjere i zaključke. Svako ponovno uzorkovanje i/ili ponovno testiranje poslije rezultata van specifikacije treba da se izvrši u

skladu sa dokumentovanom procedurom.

11.16 Reagensi i standardni rastvori treba da se pripremaju i obilježavaju u skladu sa pisanim procedurama. Rokovi trajanja treba da se primijene na odgovarajući način kod analitičkih reagensa ili standardnih rastvora.

11.17 Primarni referentni standardi treba da se nabave na odgovarajući način za proizvodnju aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Izvor svakog primarnog referentnog standarda treba da se dokumentuje. Treba da se vode evidencije o skladištenju i upotrebi svakog primarnog referentnog standarda u skladu sa preporukama dobavljača. Primarni referentni standardi nabavljeni od zvanično priznatog izvora se obično upotrebljavaju bez testiranja ako su čuvani pod uslovima koje je preporučio dobavljač.

11.18 Kada primarni referentni standard nije dostupan od zvanično priznatog izvora, treba da se uspostavi "interni primarni standard". U tom slučaju treba da se izvrši odgovarajuće testiranje kako bi se u potpunosti utvrdio identitet i čistoća primarnog referentnog standarda. Treba da se vodi odgovarajuća dokumentacija o ovom testiranju.

11.19 Sekundarni referentni standardi treba da se na odgovarajući način pripreme, identifikuju, testiraju, odobre i čuvaju. Pogodnost svake serije sekundarnog referentnog standarda treba da se utvrdi prije prve upotrebe i to poređenjem sa primarnim referentnim standardom. Svaku seriju sekundarnog referentnog standarda treba periodično ponovo kvalifikovati u skladu sa pismenim protokolom.

11.2 Testiranje međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)

11.20 Za svaku seriju međuproizvoda i aktivnog farmaceutskog sastojka (API), treba da se sprovedu odgovarajući laboratorijski testovi kako bi se utvrdila usklađenost sa specifikacijama.

11.21 Za svaki aktivni farmaceutski sastojak (API) treba da se definiše profil nečistoća koji opisuje identifikovane i neidentifikovane nečistoće prisutne u seriji proizvedenoj specifičnim kontrolisanim proizvodnim procesom. Profil nečistoća treba da sadrži identitet ili neku kvalitativnu analitičku odrednicu (npr. retenciono vrijeme), opseg svake zapažene nečistoće i klasifikaciju svake identifikovane nečistoće (npr. neorganska, organska, rastvarač). Profil nečistoća obično zavisi od proizvodnog procesa i porijekla aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Profili nečistoća obično nisu potrebni za aktivne farmaceutske sastojke (API) biljnog ili životinjskog porijekla. Biotehnološka razmatranja obuhvaćena su Smjernicom ICH Q6B.

11.22 Profil nečistoća treba da se u odgovarajućim intervalima uporedi sa profilom nečistoća u dosijeu o lijeku ili sa ranijim podacima kako bi se otkrile promjene aktivnog farmaceutskog sastojka (API) koje su rezultat promjene sirovina, parametara funkcionisanja opreme ili proizvodnog procesa.

11.23 Odgovarajući mikrobiološki testovi treba da se sprovede na svakoj seriji međuproizvoda i aktivnog farmaceutskog sastojka (API) kod koga je mikrobiološka čistoća postavljena kao zahtjev u specifikaciji.

11.3 Validacija analitičkih procedura—vidi tačku 12.

11.4 Sertifikati analizi

11.40 Originalni Sertifikati analize treba da se izdaju na zahtjev za svaku seriju međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

11.41 U Sertifikatu analize treba da se navedu podaci o nazivu međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) uključujući i, gdje je to potrebno, njegov stepen čistoće, broj serije i datum puštanja u promet. Za međuproizvode ili aktivne farmaceutske sastojke (API) sa rokom trajanja, datum isteka roka trajanja treba da se navede na etiketi i u Sertifikatu analize. Za međuproizvode ili aktivne farmaceutske sastojke (API) koji imaju određen rok za ponovno testiranje, datum ponovnog testiranja treba da se navede na etiketi i/ili u Sertifikatu analize.

11.42 U Sertifikatu treba da se navedu svi testovi izvršeni u skladu sa farmakopejskim ili zahtjevima kupca, uključujući i granice prihvatljivosti i dobijene numeričke rezultate (ako su rezultati testova numerički).

11.43 Sertifikati treba da budu datirani i potpisani od strane ovlašćenog osoblja iz jedinice(i) za kvalitet i treba da sadrže naziv, adresu i telefonski broj originalnog proizvođača. Ako je analize izvršila firma koje vrši prepakivanje ili reprocesiranje, u Sertifikatu analize treba da stoji naziv, adresa i telefonski broj firme koje vrši prepakivanje/reprocesiranje, kao i pozivanje na naziv originalnog proizvođača.

11.44 Ako firma koje vrši prepakivanje/reprocesiranje, zastupnici ili predstavnici izdaju nove Sertifikate ili se Sertifikati izdaju u njihovo ime, u ovim Sertifikatima treba da stoji naziv, adresa i telefonski broj laboratorije koja je izvršila analizu. Oni takođe treba da sadrže pozivanje na naziv i adresu originalnog proizvođača i originalni Sertifikat, čija je kopija priložena.

11.5 Praćenje stabilnosti aktivnih farmaceutskih sastojaka (API)

11.50 Treba da se uspostavi dokumentovan program kontinuiranog praćenja stabilnosti aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), a rezultate treba upotrijebiti za potvrđivanje odgovarajućih uslova skladištenja i datuma ponovnog testiranja, odnosno roka trajanja.

11.51 Procedure koje se koriste pri ispitivanju stabilnosti treba da budu validirane i da budu takve da ukazuju na promjene stabilnosti.

11.52 Uzorci za praćenje stabilnosti treba da se čuvaju u kontejnerima koji odgovaraju kontejnerima u kojima se proizvodi nalaze u prometu. Na primjer, ako se aktivni farmaceutski sastojak (API) u promet stavlja u kesama unutar buradi od vlakana, uzorci za praćenje stabilnosti mogu da se pakuju u kese od istog materijala i u manjim buradima napravljenim od materijala sličnog ili istog sastava kao burad za tržište.

11.53 Obično prve tri komercijalne proizvodne serije treba da se podvrgnu programu praćenja stabilnosti kako bi se potvrdio datum ponovnog testiranja ili rok trajanja. Međutim, ako podaci iz prethodnih ispitivanja ukazuju da se može očekivati da će aktivni farmaceutski sastojak (API) ostati stabilan tokom najmanje dvije godine, u programu praćenja stabilnosti mogu da se koriste manje od tri serije.

11.54 Nakon toga, programu praćenja stabilnosti treba da se doda najmanje jedna serija

proizvedenog aktivnog farmaceutskog sastojka (API) godišnje (osim u slučaju da nijedna serija nije proizvedena te godine) i da se testira najmanje jedanput godišnje kako bi se potvrdila stabilnost.

11.55 Kod aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) sa kratkim rokom trajanja, testiranje treba da se obavlja češće. Na primjer, kod biotehnoloških/bioloških i drugih aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) koji imaju rok trajanja od godinu dana ili manje, uzorke za stabilnost treba uzimati i testirati jedanput mjesečno tokom prvih tri mjeseca, a poslije toga u tromjesečnim intervalima. Kada postoje podaci koji potvrđuju da stabilnost aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) nije ugrožena, može se razmotriti izostavljanje određenih intervala za testiranje (npr. testiranje na 9 mjeseci).

11.56 Gdje je to potrebno, uslovi skladištenja uzoraka za ispitivanje stabilnosti treba da budu u skladu sa ICH smjernicama koje se odnose na stabilnost.

11.6 Datum isteka roka trajanja i ponovnog testiranja (retestiranja)

11.60 Kada neki međuproizvod treba da se transportuje van kontrole proizvođačevog sistema za upravljanje materijalima, a utvrđen je datum isteka roka trajanja ili ponovnog testiranja, treba da budu dostupni dodatni podaci o stabilnosti (npr. objavljeni podaci, rezultati testova).

11.61 Datum isteka roka trajanja ili ponovnog testiranja aktivnog farmaceutskog sastojka (API) treba da se zasniva na procjeni podataka dobijenih iz studija stabilnosti. Uobičajena je praksa da se koristi datum ponovnog testiranja, a ne datum isteka roka trajanja.

11.62 Preliminarni datumi isteka roka trajanja ili ponovnog testiranja aktivnog farmaceutskog sastojka (API) mogu da se zasnivaju na rezultatima ispitivanja na probnim serijama ako (1) su probne serije proizvedene metodom proizvodnje i procedurom koja odgovara konačnom postupku koji će se koristiti u komercijalnoj proizvodnji i (2) ako kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API) reprezentuje materijal koji će se proizvoditi na komercijalnom nivou.

11.63 Za ponovljeno testiranje potrebno je uzeti reprezentativni uzorak.

11.7 Rezervni uzorci

11.70 Pakovanje i čuvanje rezervnih uzoraka vrši se radi potencijalne procjene kvaliteta serija aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), a ne radi testiranja stabilnosti u budućnosti.

11.71 Na odgovarajući način identifikovani rezervni uzorci svake serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) treba da se čuvaju godinu dana poslije isteka roka trajanja serije koji je dodijelio proizvođač ili tri godine poslije distribucije serije, a uzima se duži od ova dva navedena roka. Kod aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) sa datumom ponovnog testiranja, slični rezervni uzorci treba da se čuvaju tri godine poslije potpune distribucije serije od strane proizvođača.

11.72 Rezervni uzorak treba da se čuva u istom materijalu za pakovanje u kome se skladišti i aktivni farmaceutski sastojak (API) ili koji je ekvivalentan ili koji daje bolju zaštitu od pakovanja za tržište. Potrebno je sačuvati dovoljne količine uzoraka kako bi mogle da se

sprovedu bar dvije kompletne analize u skladu sa farmakopejskim zahtjevima ili, ako ne postoji monografija u farmakopeji, dvije kompletne analize prema specifikaciji.

12 Validacija

12.1 Politika validacije

12.10 Potrebno je da se dokumentuju sveukupna politika kompanije, namjere i pristup validaciji, uključujući i validaciju proizvodnih procesa, procedura čišćenja, analitičkih metoda, procedura kontrolnih testova tokom procesa, kompjuterizovanih sistema, kao i osobe zadužene za osmišljavanje, reviziju, odobravanje i dokumentovanje svake faze validacije.

12.11 Ključne parametre/osobine obično treba identifikovati tokom faze razvoja ili na osnovu ranijih podataka, a takođe treba odrediti i obime za ponovljive operacije. Ovo treba da podrazumijeva sljedeće:

- Definisanje aktivnog farmaceutskog sastojka (API) u smislu njegovih ključnih osobina;
- Identifikovanje procesnih parametara koji mogu da utiču na ključne osobine kvaliteta aktivnog farmaceutskog sastojka (API);
- Utvrđivanje opsega za svaki ključni procesni parametar za koji se očekuje da će biti upotrijebljen tokom rutinske proizvodnje i procesne kontrole.

12.12 Validacija treba da obuhvati i one operacije za koje se utvrdi da su od ključnog značaja za kvalitet i čistoću aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

12.2 Dokumentacija validacije

12.20 Treba da se uspostavi validacioni protokol u pismenoj formi u kome se navodi kako će se sprovesti validacija određenog procesa. Protokol treba da revidira(ju) i odobri(e) jedinica(e) za kvalitet i druge zadužene jedinice.

12.21 U validacionom protokolu treba da se navedu kritične faze procesa i kriterijumi prihvatljivosti, kao i vrsta validacije koja će se sprovesti (npr. retrospektivna, prospektivna, istovremena) kao i broj procesnih ciklusa.

12.22 Treba pripremiti izvještaj o validaciji koji se poziva na validacioni protokol, i u kome se sumiraju dobijeni rezultati, daje komentar o svim primijećenim odstupanjima i izvode odgovarajući zaključci, uključujući davanje preporuke za izmjene kojima bi se korigovali nedostaci.

12.23 Sva odstupanja od validacionog protokola treba da se dokumentuju uz odgovarajuće obrazloženje.

12.3 Kvalifikacija

12.30 Prije započinjanja aktivnosti validacije procesa, treba da se obavi odgovarajuća kvalifikacija ključne opreme i pomoćnih sistema. Kvalifikacija se obično vrši sprovođenjem sljedećih aktivnosti, pojedinačno ili kombinovano:

- Kvalifikacija dizajna (DQ): dokumentovana verifikacija da je predloženi projekat

postrojenja, opreme ili sistema pogodan za namjeravanu svrhu.

- Instalaciona kvalifikacija (IQ): dokumentovana verifikacija da oprema ili sistemi, na način na koji su instalirani ili modifikovani, odgovaraju odobrenom projektu, preporukama proizvođača i/ili zahtjevima korisnika.

- Operaciona kvalifikacija (OQ): dokumentovana verifikacija da oprema ili sistemi, na način na koji su instalirani ili modifikovani, obavljaju namjeravanu funkciju tokom cjelokupnog predviđenog operacionog opsega.

- Kvalifikacija izvođenja (PQ): dokumentovana verifikacija da oprema i pomoćni sistemi, nakon povezivanja, mogu da funkcionišu efikasno i ponovljivo, na osnovu odobrenih metoda i specifikacija procesa.

12.4 Pristupi validaciji procesa

12.40 Validacija procesa (PV) je dokumentovani dokaz da proces, kada se sprovodi u okviru uspostavljenih parametara, može da funkcioniše efikasno i ponovljivo i da proizvede međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API) koji zadovoljava prethodno definisane specifikacije i osobine u pogledu kvaliteta.

12.41 Postoje tri moguća pristupa validaciji. Prospektivna validacija je najpoželjniji pristup, ali postoje izuzeci kada se mogu upotrijebiti drugi pristupi. Ovi pristupi i njihova primjenljivost se navode u nastavku.

12.42 Prospektivna validacija obično treba da se sprovodi kod svih procesa proizvodnje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), kao što je definisano u tački 12.12. Prospektivna validacija koja se vrši kod procesa proizvodnje aktivnog farmaceutskog sastojka (API) treba da se obavi prije komercijalne distribucije lijeka proizvedenog od tog aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

12.43 Istovremena validacija može da se sprovede onda kada podaci iz ponovljenih proizvodnih ciklusa nisu dostupni zbog toga što je proizveden samo ograničen broj serija aktivnog farmaceutskog sastojka (API), zbog toga što se serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) proizvode rijetko, ili se serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) proizvode validiranim procesom koji je modifikovan. Prije završetka istovremene validacije, serije mogu da se puste u promet i koriste za proizvodnju lijeka za komercijalnu distribuciju na osnovu sveobuhvatnog praćenja i testiranja serija aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

12.44 Može da se napravi izuzetak u slučaju retrospektivne validacije kod dobro ustanovljenih procesa koji su korišćeni bez značajnijih promjena u pogledu kvaliteta aktivnog farmaceutskog sastojka (API) nastalih usljed promjena u pogledu sirovina, opreme, sistema, postrojenja ili proizvodnog procesa. Ovaj pristup validaciji može da se koristi u sljedećim slučajevima

- (1) Kada su identifikovane ključne osobine u pogledu kvaliteta i kritični parametri procesa;
- (2) Kada su uspostavljeni odgovarajući kriterijumi prihvatljivosti i kontrole tokom procesa;
- (3) Kada nije bilo značajnijih nedostataka u procesu/kod proizvoda koji se mogu pripisati uzrocima koji nisu greška operatora ili kvar opreme koje nije u vezi sa pogodnošću opreme, i
- (4) Kada su uspostavljeni profili nečistoća za postojeći aktivni farmaceutski sastojak (API).

12.45 Serije koje se biraju za retrospektivnu validaciju treba da budu reprezentativne za sve serije proizvedene u toku perioda koji se razmatra, uključujući i sve serije koje nisu zadovoljile zahtjeve specifikacije, i treba da budu dovoljno brojne kako bi se demonstrirala dosljednost procesa. Rezervni uzorci mogu da se testiraju u cilju dobijanja podataka za retrospektivnu validaciju procesa.

12.5 Program validacije procesa

12.50 Broj proizvodnih ciklusa koji se validiraju zavisiće od složenosti procesa ili od veličine izmjene procesa koji se razmatra. Kod prospektivne i istovremene validacije, treba koristiti tri uzastopne uspješno proizvodne serije, ali postoje situacije u kojima su potrebni dodatni proizvodni ciklusi koji treba da dokažu dosljednost procesa (npr. složeni procesi proizvodnje aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili procesi proizvodnje aktivnog farmaceutskog sastojka (API) sa produženim vremenom završetka). Kod retrospektivne validacije, uglavnom treba da se ispituju podaci iz deset to trideset uzastopnih serija kako bi se procijenila dosljednost procesa, ali može da se ispita i manji broj serija ako je to opravdano.

12.51 Tokom studija validacije procesa potrebno je kontrolisati i pratiti ključne parametre procesa. U proces validacije ne treba uključivati parametre procesa koji ne utiču na kvalitet, kao što su, na primjer, promjenljive veličine koje se kontrolišu kako bi se smanjio utrošak električne energije ili korišćenje opreme.

12.52 Validacija procesa treba da potvrdi da je profil nečistoća svakog aktivnog farmaceutskog sastojka (API) u okviru granica utvrđenih specifikacijom. Profil nečistoća treba da bude sličan ili bolji od ranijih podataka i, kada je to primjenljivo, od profila utvrđenog tokom razvoja procesa ili od profila serija koje se koriste za kliničke i toksikološke studije.

12.6 Periodična revizija validiranih sistema

12.60 Sisteme i procese treba periodično procjenjivati kako bi se provjerilo da li još uvijek funkcionišu na validan način. Ako nisu izvršene nikakve značajne izmjene sistema ili procesa, a pregled kvaliteta potvrđuje da sistem ili proces dosljedno proizvode materijal u skladu sa specifikacijama, obično nema potrebe za revalidacijom.

12.7 Validacija čišćenja

12.70 Procedure čišćenja obično treba da se validiraju. U načelu, validacija čišćenja treba da se usmjeri na situacije ili faze procesa u kojima kontaminacija ili prenos materijala predstavljaju najveći rizik za kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Na primjer, u ranim fazama proizvodnje može biti nepotrebno da se validiraju procedure čišćenja opreme, kada se zaostaci uklanjaju u kasnijim fazama prečišćavanja.

12.71 Validacija čišćenja treba da odgovara načinu na koji se oprema zaista koristi. Ako se razni aktivni farmaceutski sastojci (API) ili međuproizvodi proizvode na istoj opremi, a oprema se čisti istim postupkom, za validaciju čišćenja može da se odabere reprezentativni međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API). Ovaj izbor treba da se zasniva na rastvorljivosti i složenosti postupka čišćenja, kao i na proračunu granica rezidualnih materija zasnovanih na osnovu aktivnosti, toksičnosti i stabilnosti.

12.72 U protokolu za validaciju čišćenja treba da se opišu oprema koja se čisti, procedure, materijali, prihvatljivi nivoi čišćenja, parametri koje treba pratiti i kontrolisati i analitičke metode. U protokolu takođe treba da se navede vrsta uzoraka koje treba uzeti, kao i način na koji se oni prikupljaju i obilježavaju.

12.73 Uzorkovanje treba da uključi i uzimanje brisa, ispiranje ili alternativne metode (npr. direktna ekstrakcija), kada je to slučaj, kako bi se otkrile i rastvorljive i nerastvorljive rezidualne materije. Korišćene metode uzorkovanja treba da budu takve da mogu kvantitativno da se izmjere nivoi zaostataka na površini opreme poslije čišćenja. Uzorkovanje brisom može da bude neizvodljivo kada površine koje dolaze u kontakt sa proizvodom nisu lako dostupne zbog dizajna opreme i/ili ograničenja procesa (npr. unutrašnje površine crijeva, cijevi za prenos, rezervoari reaktora sa malim ulazima ili koji dolaze u kontakt sa toksičnim materijalima, i mala složena oprema kao što su mikronizatori i mikrofluidizatori).

12.74 Treba koristiti validirane analitičke metode koje su dovoljno osjetljive da detektuju rezidue ili kontaminante. Granice detekcije svake analitičke metode treba da budu dovoljno osjetljive da mogu da se detektuju uspostavljeni prihvatljivi nivoa rezidua ili kontaminanta. Treba da se utvrdi i mogući nivo oporavka metoda. Granične vrijednosti rezidua treba da budu izvodljive, dostižne, provjerljive i da budu zasnovane na najštetnijim reziduima. Granične vrijednosti mogu se zasnivati na minimumu poznatog farmakološkog, toksikološkog ili fiziološkog dejstva aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili njegove najštetnije komponente.

12.75 Studije čišćenja/sanitacije opreme treba da uključe i mikrobiološku i kontaminaciju endotoksinima kod onih procesa gdje postoji potreba da se smanji ukupan broj mikroorganizama ili količina endotoksina u aktivnom farmaceutskom sastojku (API), ili kod procesa gdje takva kontaminacija može da bude značajna (npr. korišćenje nesterilnih aktivnih farmaceutskih supstanci (API) u proizvodnji sterilnih lijekova).

12.76 Procedure čišćenja treba nadzirati u odgovarajućim intervalima poslije validacije kako bi se osiguralo da su ove procedure efikasne kada se koriste tokom rutinske proizvodnje. Čistoća opreme može da se prati analitičkim testiranjem i vizuelnim pregledom, gdje je to izvodljivo. Vizuelni pregled može da omogući detekciju veće kontaminacije koncentrisane na malim površinama, koja bi inače mogla ostati neprimijećena ako bi se primijenilo samo uzorkovanje i/ili analiza.

12.8 Validacija analitičkih metoda

12.80 Analitičke metode moraju da se validiraju, osim u slučaju kada je metoda koja se koristi obuhvaćena farmakopejom ili drugom priznatom standardnom referencom. Ipak, pogodnost svih korišćenih metoda testiranja treba provjeriti u realnim uslovima upotrebe i dokumentovati.

12.81 Analitičke metode treba da se validiraju tako da se uključi razmatranje o karakteristika iz ICH smjernica o validaciji analitičkih metoda. Step sprovedene validacije analitičkih metoda treba da odražava svrhu analize i fazu proizvodnog procesa aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

12.82 Odgovarajuću kvalifikaciju analitičke opreme treba razmotriti prije započinjanja validacije analitičkih metoda.

12.83 Treba da se vode kompletne evidencije o svim izmjenama validirane analitičke metode. Takve evidencije treba da sadrže razlog za izmjenu i odgovarajuće podatke kojima se potvrđuje da izmjena daje rezultate koji su jednako tačni i pouzdani koliko i uspostavljena metoda.

13 Kontrola izmjena

13.10 Treba da se uspostavi formalni sistem kontrole izmjena kako bi se procijenile sve izmjene koje mogu da utiču na proizvodnju i kontrolu međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

13.11 Pisane procedure treba da omoguće identifikaciju, dokumentovanje, odgovarajuću reviziju i odobravanje izmjena u pogledu sirovina, specifikacija, analitičkih metoda, potrojenja, pomoćnih sistema, opreme (uključujući kompjuterski hardver), procesnih faza, materijala za obilježavanje i pakovanje i kompjuterskog softvera.

13.12 Sve prijedloge za relevantne izmjene u smislu dobre proizvođačke prakse treba da sastave, pregledaju i odobre odgovarajuće organizacione jedinice, a jedinica(e) za kvalitet treba da ih revidira(ju) i odobri(e).

13.13 Potencijalni uticaj predloženih izmjena na kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka treba da se procijeni. Postupak klasifikacije može biti od pomoći u određivanju nivoa testiranja, validacije i dokumentovanja neophodnog za obrazlaganje izmjena validiranog procesa. Izmjene se mogu klasifikovati (npr. kao manje ili veće) u zavisnosti od prirode i veličine izmjena, kao i od efekata koje ove izmjene mogu da imaju na proces. Na osnovu naučnog prosuđivanja treba da se odredi koja dodatna testiranja i studije validacije su odgovarajuće za obrazlaganje neke izmjene validiranog procesa.

13.14 Pri primjeni odobrenih izmjena, treba preduzeti mjere koje će obezbijediti reviziju svih dokumenata na koje izmjene utiču.

13.15 Poslije sprovođenja izmjene, treba da se izvrši procjena prvih serija proizvedenih ili testiranih nakon izmjene.

13.16 Treba procijeniti u kojoj mjeri ključne izmjene mogu da utiču na određene datume ponovnog testiranja ili rok trajanja. Ako je potrebno, uzorci međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) proizvedeni izmijenjenim procesom mogu da se podvrgnu ubrzanom programu studija stabilnosti i/ili mogu da se dodaju programu praćenja stabilnosti.

13.17 Proizvođače gotovih lijekova treba obavijestiti o izmjenama uspostavljenih procedura za kontrolu proizvodnje i procesa koje mogu da utiču na kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

14 Odbijanje i ponovna upotreba materijala

14.1 Odbijanje

14.10 Međuproizvodi i aktivni farmaceutski sastojci (API) koji ne zadovoljavaju zahtjeve uspostavljenih specifikacija treba kao takvi da se obeleže i stave u karantin. Ovi međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) mogu da se reprocessiraju ili prerade

na način koji je opisan u nastavku. Treba evidentirati konačan postupak sa odbijenim materijalima.

14.2 Reprocesiranje

14.20 Ponovno uvođenje međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API), uključujući i onog koji ne zadovoljava standarde ili specifikacije, u proces i reprocesiranje koje uključuje ponavljanje faze kristalizacije ili drugih odgovarajućih faza hemijske ili fizičke obrade (npr. destilacija, filtracija, hromatografija, mljevenje), a koje predstavljaju dio ustanovljenog procesa proizvodnje, generalno se smatra prihvatljivim. Međutim, ako se takvo reprocesiranje koristi za većinu serija, onda bi takvo reprocesiranje trebalo uključiti kao sastavni dio standardnog procesa proizvodnje.

14.21 Nastavak procesne faze, nakon što je kontrolni test tokom procesa pokazao da ta faza u procesu nije kompletna, smatra se dijelom normalnog procesa. To se ne smatra reprocesiranjem.

14.22 Vraćanje neizreagovalog materijala u proces i ponavljanje hemijske reakcije smatra se reprocesiranjem, osim ako to nije dio ustaljenog procesa. Takvom reprocesiranju treba da prethodi pažljiva procjena kojom se obezbjeđuje da na kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) nije štetno djelovalo potencijalno formiranje nus-proizvoda i prekomjerno izreagovalih materijala.

14.3 Prerada

14.30 Prije donošenja odluke o preradi serija koje ne zadovoljavaju uspostavljene standarde ili specifikacije, treba da se ispita razlog njihove neusklađenosti.

14.31 Serije koje su prerađene treba podvrgnuti odgovarajućoj procjeni, testiranju, ispitivanju stabilnosti ako je potrebno, i dokumentovanju kako bi se dokazalo da je prerađeni proizvod jednakog kvaliteta sa proizvodom proizvedenim u izvornom procesu. Istovremena validacija je često odgovarajući pristup validaciji procedure prerade. To omogućava da se protokolom definišu procedura prerade, način na koji će se ona sprovesti, kao i rezultati koji se očekuju. Ako treba da se preradi samo jedna serija, onda može da se napiše izvještaj i serija pusti u promet čim se ustanovi da je ona prihvatljiva.

14.32 Procedure treba da omoguće poređenje profila nečistoće svake prerađene serije sa serijama proizvedenim ustaljenim procesom. Kada su rutinske analitičke metode neadekvatne za karakterizaciju prerađene serije, potrebno je upotrijebiti dodatne metode.

14.4 Regeneracija materijala i rastvarača

14.40 Regeneracija (npr. od matičnog rastvora ili filtrata) reaktanata, međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) smatra se prihvatljivom pod uslovom da postoje odobrene procedure za regeneraciju i da regenerisani materijali zadovoljavaju specifikacije pogodne za njihovu namjeravanu upotrebu.

14.41 Rastvarači mogu da se regenerišu i ponovo upotrijebe u istim ili različitim procesima

pod uslovom da se procedure regeneracije kontrolišu i prate kako bi se obezbijedilo da rastvarači zadovoljavaju odgovarajuće standarde prije ponovne upotrebe ili miješanja sa drugim odobrenim materijalima.

14.42 Novi i regenerisani rastvarači i reagensi mogu da se kombinuju ako je odgovarajućim testovima dokazana njihova pogodnost za sve proizvodne procese u kojima oni treba da se upotrijebe.

14.43 Upotreba regenerisanih rastvarača, matičnih rastvora i drugih regenerisanih materijala treba adekvatno da se dokumentuje.

14.5 Povraćaj

14.50 Vraćeni međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) treba da se kao takvi obilježe i stave u karantin.

14.51 Ako uslovi pod kojima su vraćeni međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) bili skladišteni ili transportovani prije ili za vrijeme vraćanja, ili ako stanje njihovih kontejnera izaziva sumnju u njihov kvalitet, vraćene međuproizvode ili aktivne farmaceutske sastojke (API) treba reprocessirati, preraditi ili uništiti, prema potrebi.

14.52 Treba voditi evidencije o vraćenim međuproizvodima ili aktivnim farmaceutskim sastojcima (API). Za svaki povraćaj dokumentacija treba da sadrži sljedeće:

- Naziv i adresu primaoca robe
- Međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak (API), broj serije i vraćena količina
- Razlog za vraćanje
- Upotrebu ili odlaganje vraćenog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API)

15 Reklamacije i povlačenja

15.10 Sve reklamacije u vezi sa kvalitetom, bilo da su primljene usmeno ili pismeno, treba da se evidentiraju i istraže u skladu sa pisanom procedurom.

15.11 Evidencije o reklamacijama treba da sadrže sljedeće:

- Ime i adresu podnosioca reklamacije
- Ime (i, kada je to potrebno, funkciju) i telefonski broj lica koje podnosi reklamaciju; - Prirodu reklamacije (uključujući i naziv i broj serije aktivnog farmaceutskog sastojka);
- Datum prijema reklamacije;
- Prvobitno preduzetu mjeru (uključujući i datume i identitet lica koja su preduzela mjeru);
- Sve kasnije preduzete mjere;
- Odgovor dat podnosiocu reklamacije (uključujući datum kada je odgovor poslat); i - Konačnu odluku u vezi sa serijom ili pošiljkom međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

15.12 Evidencije o reklamacijama treba čuvati kako bi se procijenili trendovi, učestalost reklamacija kod određenog proizvoda i ozbiljnost, u cilju preduzimanja dodatnih i, ako je potrebno, neodložnih korektivnih mjera.

15.13 Treba da postoji pisana procedura kojom se definišu okolnosti pod kojima treba razmotriti povlačenje nekog međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

15.14 Procedurom povlačenja treba da se definiše ko mora da bude uključen u procjenu informacija, kako treba pokrenuti povlačenje, koga treba obavijestiti o povlačenju i kako treba postupati sa povučenim materijalom.

15.15 U slučaju ozbiljne ili po život potencijalno opasne situacije potrebno je informisati lokalne, nacionalne i/ili međunarodne nadležne organe i zatražiti njihov savjet.

16 Ugovorni proizvođači (uključujući i laboratorije)

16.10 Svi ugovorni proizvođači (uključujući i laboratorije) treba da se pridržavaju dobre proizvođačke prakse definisane u ovim smjernicama. Posebnu pažnju treba posvetiti prevenciji unakrsne kontaminacije i održavanju sledljivosti.

16.11 Ugovorne proizvođače (uključujući i laboratorije) mora da procijeni davalac ugovora, kako bi se obezbijedila usaglašenost specifičnih operacija koje se sprovode na mjestima izvršenja ugovora sa dobrom proizvođačkom praksom.

16.12 Treba da postoji pisani ugovor koji je odobren ili formalni sporazum između davaoca i primaoca ugovora, kojim se detaljno definišu odgovornosti svake strane u vezi sa dobrom proizvođačkom praksom, uključujući i preduzimanje mjera u vezi sa kvalitetom.

16.13 Ugovor treba da omogući davaocu ugovora da pregleda postrojenja primaoca ugovora u pogledu usaglašenosti sa dobrom proizvođačkom praksom.

16.14 Kada je dozvoljeno podugovaranje, primalac ugovora ne smije da prenosi na treće lice nikakav posao koji mu je ugovorom povjeren, bez prethodno obavljene procjene od strane davaoca ugovora i njegovog odobrenja takvih aranžmana.

16.15 Evidencije o proizvodnji i laboratorijskim analizama treba čuvati na mjestu sprovođenja aktivnosti i one treba da budu dostupne u svakom trenutku.

16.16 Izmjene procesa, opreme, metoda testiranja, specifikacija ili drugih ugovornih zahtjeva mogu da se vrše samo ako je davalac ugovora upoznat i ako odobrava te izmjene.

17 Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje

17.1 Primjenljivost

17.10 Ova tačka se odnosi na bilo koju firmu osim originalnog proizvođača, koja može da se bavi trgovinom i/ili da dođe u posjed, da se bavi prepakivanjem, ponovnim obilježavanjem, rukovanjem, distribucijom ili skladištenjem aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda.

17.11 Svi zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje moraju da se pridržavaju dobre proizvođačke prakse onako kako je to utvrđeno u ovim smjernicama.

17.2 Mogućnost praćenja distribuiranih aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda

17.20 Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje moraju da održavaju potpunu sledljivost aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda koje distribuiraju. Dokumenta koja treba da se čuvaju i koja treba da budu na raspolaganju sadrže sljedeće:

- Identitet originalnog proizvođača
- Adresu originalnog proizvođača
- Narudžbenice
- Otpremnice (transportna dokumentacija)
- Dokumentaciju o prijemu
- Ime ili oznaku aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda
- Broj serije proizvođača
- Evidenciju o transportu i distribuciji
- Sve izvorne Sertifikate analize, uključujući i one od originalnog proizvođača
- Datum ponovnog testiranja ili isteka roka trajanja

17.3 Upravljanje kvalitetom

17.30 Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje treba da uspostave, dokumentuju i sprovode efikasan sistem upravljanja kvalitetom, kao što je navedeno u tački 2.

17.4 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda

17.40 Prepakivanje, ponovno obilježavanje i čuvanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i međuproizvoda treba da se vrši pod odgovarajućim kontrolama dobre proizvođačke prakse, kao što je predviđeno u ovim smjernicama, a u cilju izbjegavanja zabuna i gubitka identiteta ili čistoće aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda.

17.41 Prepakivanje treba da se sprovodi pod odgovarajućim ambijentalnim uslovima kako bi se izbjegla kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

17.5 Stabilnost

17.50 Treba sprovesti studije stabilnosti kojima se opravdavaju definisani datumi isteka roka trajanja ili ponovnog testiranja, kada se vrši prepakivanje aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda u kontejner koji se razlikuje od onog koji je koristio proizvođač aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda.

17.6 Prenos podataka

17.60 Zastupnici, predstavnici, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje moraju kupcu da prenesu sve podatke u vezi sa kvalitetom ili registracijom dobijene od proizvođača aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, kao i da podatke dobijene od kupca prenesu proizvođaču aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda.

17.61 Zastupnik, predstavnik, prodavac, distributer, firma koje vrši prepakivanje i ponovno obilježavanje, a koji isporučuje aktivni farmaceutski sastojak (API) ili međuproizvod kupcu, mora dati naziv originalnog proizvođača aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, kao i broj(eve) isporučene(ih) serije(a).

17.62 Zastupnik takođe treba da obezbijedi regulatornim organima na njihov zahtjev i podatke o identitetu originalnog proizvođača aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda. Originalni proizvođač može regulatornim organima da odgovori direktno ili preko svojih ovlašćenih zastupnika, u zavisnosti od pravnog odnosa između ovlašćenih zastupnika i originalnog proizvođača aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda. (U ovom kontekstu "ovlašćen" znači ovlašćen od strane proizvođača).

17.63 Treba se pridržavati specifičnih uputstava za Sertifikate analiza opisanih u tački 11.4.

17.7 Postupanje u slučaju reklamacija i povlačenja

17.70 Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje treba da vode evidenciju o reklamacijama i povlačenjima, kao što je navedeno u tački 15, za sve reklamacije i povlačenja o kojima imaju saznanja.

17.71 Ako to situacija zahtijeva, zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje treba da razmotre reklamaciju zajedno sa originalnim proizvođačem aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, kako bi utvrdili da li treba preduzeti bilo kakve dalje mjere, bilo sa sa drugim kupcima koji su možda primili ovaj aktivni farmaceutski sastojak (API) ili međuproizvod, ili sa regulatornim organima, ili oboje. Odgovarajuća strana treba da sprovede i dokumentuje istragu o uzroku reklamacije ili povlačenja.

17.72 Kada je reklamacija upućena originalnom proizvođaču aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, evidencija koju vode zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje treba da sadrži i sve odgovore dobijene od originalnog proizvođača aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda (uključujući datum i pružene informacije).

17.8 Rukovanje vraćenim proizvodima

17.80 Vraćenim proizvodima treba rukovati onako kako je opisano u tački 14.52. Zastupnici, predstavnici, prodavci, distributeri, firme koje vrše prepakivanje i ponovno obilježavanje treba da vode dokumentaciju o vraćenim aktivnim farmaceutskim sastojcima (API) ili međuproizvodima.

18 Posebna smjernica za aktivne farmaceutske sastojke (API) koji se proizvode kultivacijom ćelija/fermentacijom

18.1 Opšti dio

18.10 Cilj tačke 18 je da obradi posebne kontrole aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) ili međuproizvoda koji se proizvode kultivacijom ćelija ili fermentacijom, uz upotrebu prirodnih ili rekombinantnih organizama, a što nije na odgovarajući način obuhvaćeno u prethodnim tačkama. Namjera nije da ova tačka bude samostalna. U principu, i u ovom slučaju se primjenjuju principi dobre proizvođačke prakse opisani u drugim tačkama ovog dokumenta. Potrebno je napomenuti da su principi fermentacije za "klasične" procese za proizvodnju malih molekula i za procese u kojima se koriste rekombinantni i nerekombinantni organizmi za proizvodnju proteina i/ili polipeptida isti, iako se nivo kontrole razlikuje. Kada je to izvodljivo, ova tačka će se baviti tim razlikama. U principu, nivo kontrole biotehnoloških procesa koji se koriste za proizvodnju proteina i polipeptida je veći od onoga kod klasičnih procesa fermentacije.

18.11 Termin "biotehnološki proces" (engl. biotech) odnosi se na upotrebu ćelija ili organizama koji su generisani ili modifikovani rekombinantnom DNK, tehnologijom hibridoma ili drugim tehnologijama kako bi se dobili aktivni farmaceutski sastojci (API). Aktivni farmaceutski sastojci (API) proizvedeni biotehnološkim procesima se obično sastoje od supstanci velike molekulske težine, kao što su, na primjer, proteini i polipeptidi, za koje se daju posebna uputstva u ovoj tački. Određeni aktivni farmaceutski sastojci (API) niske molekulske težine, kao što su, na primjer, antibiotici, amino kiseline, vitamini i ugljeni hidrati mogu takođe da se proizvode tehnologijom rekombinantne DNK. Nivo kontrole za ove aktivne farmaceutske sastojke (API) je sličan onom koji se koristi kod klasične fermentacije.

18.12 Termin "klasična fermentacija" odnosi se na procese za koje se u proizvodnji aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) koriste mikroorganizmi koji postoje u prirodi i/ili koji su modifikovani konvencionalnim metodama (npr. zračenjem ili hemijskom mutagenozom). Aktivni farmaceutski sastojci (API) proizvedeni "klasičnom fermentacijom" su obično proizvodi niske molekulske težine, kao što su, na primjer, antibiotici, amino kiseline, vitamini i ugljeni hidrati.

18.13 Proizvodnja aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) ili međuproizvoda iz ćelijskih kultura ili fermentacijom podrazumijeva biološke procese kao što su kultivacija ćelija ili ekstrakcija i prečišćavanje materijala iz živih organizama. Treba napomenuti da mogu da postoje dodatne proizvodne faze, kao što je, na primjer, fizičko-hemijska modifikacija, a koje predstavljaju dio proizvodnog procesa. Sirovine koje se koriste (podloge za kulture, puferske komponente) mogu da prouzrokuju rast mikrobioloških kontaminanata. U zavisnosti od izvora, metode izrade i namjeravane upotrebe aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili međuproizvoda, može da bude potrebna kontrola biološkog opterećenja, virusne kontaminacije, i/ili endotoksina tokom proizvodnje i praćenje procesa, u odgovarajućim fazama.

18.14 U svim fazama proizvodnje treba uspostaviti odgovarajuće kontrole kako bi se obezbijedio kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API). Uzimajući u obzir da ova smjernica započinje od faze kultivacije ćelija/fermentacije, prethodne faze (npr. stvaranje banke ćelija) treba da se vrše pod odgovarajućim procesnim kontrolama. Ova smjernica se odnosi na kultivaciju ćelija/fermentaciju od tačke kada se iz banke ćelija uzima bočica radi upotrebe u proizvodnji.

18.15 Treba koristiti odgovarajuću opremu i vršiti kontrole ambijentalnih uslova kako bi se rizik od kontaminacije sveo na minimum. Kriterijumi prihvatljivosti u pogledu kvaliteta radne sredine i učestalosti praćenja treba da zavise od faze proizvodnje i uslova proizvodnje (otvoreni, zatvoreni ili kontrolisani sistemi).

18.16 U principu, kontrole procesa treba da obuhvate sljedeće:

- Održavanje radne banke ćelija (kada je to potrebno);
- Pravilnu inokulaciju i širenje kulture;
- Kontrolu ključnih operativnih parametara u toku fermentacije/kultivacije ćelija;
- Praćenje procesa rasta ćelija, održivosti (za većinu procesa ćelijskih kultura) i produktivnosti, kada je potrebno;
- Procedure prikupljanja i prečišćavanja kojima se uklanjaju ćelije, ćelijski ostaci i komponente podloge, čime se vrši zaštita međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API) od kontaminacije (posebno mikrobiološke prirode) i od gubitka kvaliteta;
- Praćenje bioprotećenja i, gdje je to potrebno, nivoa endotoksina u odgovarajućim fazama proizvodnje; i
- Virološku bezbjednost, kao što je opisano u ICH Q5A *Kvalitet biotehnoških proizvoda: Procjena virološke bezbjednosti biotehnoških proizvoda dobijenih iz ćelijskih linija ljudskog ili životinjskog porijekla.*

18.17 Kada je to potrebno, treba dokazati uklanjanje komponenata podloge, proteina ćelija domaćina, drugih nečistoća vezanih za proces, nečistoća vezanih za proizvod i kontaminanata.

18.2 Održavanje banke ćelija i vođenje evidencija

18.20 Pristup bankama ćelija treba da bude ograničen na ovlašćeno osoblje.

18.21 Banke ćelija treba da se čuvaju pod uslovima skladištenja osmišljenim tako da se očuva vitalnost i spriječi kontaminacija.

18.22 Treba voditi evidenciju o upotrebi bočica iz banaka ćelija i o uslovima skladištenja.

18.23 Kada je to potrebno, banke ćelija treba periodično procjenjivati kako bi se odredila pogodnost za upotrebu.

18.24 Radi potpunije informacije o stvaranju banaka ćelija, pogledati Smjernicu ICH Q5D *Kvalitet biotehnoških proizvoda: Derivacija i karakterizacija ćelijskih substrata koji se koriste za proizvodnju biotehnoških/bioloških proizvoda.*

18.3 Kultivacija ćelija/fermentacija

18.30 Kada je potrebno aseptično dodavanje ćelijskih supstrata, podloga, pufera i gasova, gdje god je to moguće treba koristiti zatvorene ili izolovane sisteme. Ako se inokulacija početne bočice ili naknadno prenošenje ili dodavanje (medijuma, pufera) vrši u otvorenim

posudama, potrebno je da postoje kontrole i procedure kojima bi se rizik od kontaminacije sveo na minimum.

18.31 Kada kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API) može da bude ugrožen kontaminacijom mikroorganizmima, tada aktivnosti u kojima se koriste otvorene posude treba da se vrše u biosigurnosnom kabinetu/komori ili u slično kontrolisanoj sredini.

18.32 Osoblje treba da nosi odgovarajuću odjeću i da preduzima posebne mjere predostrožnosti pri rukovanju kulturama.

18.33 Treba pratiti ključne operativne parametre (na primjer temperaturu, pH, stepen agitacije, dodavanje gasova, pritisak) kako bi se obezbijedila usklađenost sa ustaljenim procesom. Takođe, potrebno je pratiti rast ćelija, vitalnost (kod većine procesa ćelijskih kultura), a kada je to potrebno, i produktivnost. Ključni parametri će varirati od procesa do procesa, a kod klasične fermentacije, određene parametre (na primjer, vitalnost ćelija) eventualno ne treba pratiti.

18.34 Opremu za kultivaciju ćelija treba prati i sterilisati poslije upotrebe. Prema potrebi, opremu za fermentaciju treba prati i podvrgnuti sanitaciji ili sterilizaciji.

18.35 Podloge za kulture treba da se sterilišu prije upotrebe, kada je to potrebno, kako bi se zaštitio kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

18.36 Treba da postoje odgovarajuće procedure za otkrivanje kontaminacije i određivanje mjera koje je potrebno preduzeti. Ovo treba da podrazumijeva procedure za određivanje uticaja kontaminacije na proizvod i procedure za dekontaminaciju opreme i vraćanje opreme u odgovarajuće stanje za dalju upotrebu. Strani organizmi uočeni tokom procesa fermentacije treba, prema potrebi, da se identifikuju i, ukoliko je potrebno, treba da se procijeni njihov uticaj na kvalitet proizvoda. Rezultate takvih procjena moraju se uzeti u obzir prilikom raspoređivanja proizvedenog materijala.

18.37 Treba voditi evidencije o pojavama kontaminacije.

18.38 Višenamjenska oprema (za više proizvoda) može da zahtijeva dodatno testiranje poslije čišćenja između proizvodnje različitih proizvoda, prema potrebi, da bi se rizik od unakrsne kontaminacije sveo na minimum.

18.4 Prikupljanje, izolacija i prečišćavanje

18.40 Faze prikupljanja, bilo u cilju uklanjanja ćelija ili ćelijskih komponenti ili prikupljanja ćelijskih komponenti poslije prekida, treba da se vrše na opremi i u zonama dizajniranim tako da se rizik od kontaminacije svede na minimum.

18.41 Procedure prikupljanja i prečišćavanja kojima se uklanja ili inaktivira proizvodni organizam, ćelijski ostaci i komponente podloge (uz istovremeno minimiziranje razgrađivanja, kontaminacije i gubitka kvaliteta) treba da budu odgovarajuće kako bi se obezbijedilo da su regenerisani međuproizvodi ili aktivni farmaceutski sastojci (API) konzistentnog kvaliteta.

18.42 Sva oprema treba da se pravilno očisti i, prema potrebi, da se podvrgne sanitaciji poslije upotrebe. Uzastopna proizvodnja više serija bez čišćenja opreme može da se vrši ako se time ne ugrožava kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

18.43 Ako se koriste otvoreni sistemi, prečišćavanje treba da se vrši pod ambijentalnim uslovima odgovarajućim za očuvanje kvaliteta proizvoda.

18.44 Dodatne kontrolne mjere, kao što je, na primjer, upotreba namjenskih smola za hromatografiju ili dopunsko testiranje, mogu da budu potrebne ako oprema treba da se koristi za više proizvoda.

18.5 Uklanjanje virusa/faze inaktivacije

18.50 Za detaljnije informacije pogledati Smjernicu ICH Q5A *Kvalitet biotehnoških proizvoda: Procjena virološke bezbjednosti biotehnoških proizvoda dobijenih iz ćelijskih linija ljudskog ili životinjskog porijekla*.

18.51 Uklanjanje virusa i faze inaktivacije virusa su od ključne važnosti za neke procese i treba ih vršiti u okviru njihovih validiranih parametara.

18.52 Treba preduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti kako bi se spriječila potencijalna virusna kontaminacija iz prethodnih u naknadne faze uklanjanja/inaktivacije virusa. Stoga, upotreba otvorenih sistema proizvodnje treba da se vrši u zonama odvojenim od drugih procesnih aktivnosti i sa odvojenim sistemima za vazduh.

18.53 Ista oprema se obično ne koristi za različite faze prečišćavanja. Međutim, ako je potrebno da se koristi ista oprema, ona treba da se pravilno očisti i sanitizira prije ponovne upotrebe. Treba preduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti da bi se spriječilo potencijalno prenošenje virusa (npr. putem opreme ili sredine) iz prethodnih faza.

19 Aktivni farmaceutski sastojci (API) za upotrebu u kliničkim ispitivanjima

19.1 Opšti dio

19.10 Nisu sve kontrolne mjere opisane u prethodnim tačkama ovih smjernica prikladne za proizvodnju novog aktivnog farmaceutskog sastojka (API) za potrebe ispitivanja u toku njegovog razvoja. U tački 19 su data specifična uputstva za ove slučajeve.

19.11 Kontrole u proizvodnji aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) za upotrebu u kliničkim ispitivanjima treba da budu usklađene sa fazom razvoja lijeka u čijem se sastavu nalazi aktivni farmaceutski sastojak (API). Procedure proizvodnje i testiranja treba da budu fleksibilne kako bi se omogućile izmjene, kako se povećava poznavanje procesa a kliničko ispitivanje lijeka napreduje od pretkliničkih faza do faza kliničkog ispitivanja. Kada razvoj lijeka dostigne fazu kada se aktivni farmaceutski sastojak (API) proizvodi za upotrebu u proizvodnji lijekova namijenjenih za klinička ispitivanja, proizvođači treba da obezbijede da se aktivni farmaceutski sastojci (API) proizvode u odgovarajućim postrojenjima i primjenom odgovarajućih proizvodnih i kontrolnih procedura, kako bi se obezbijedio kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API).

19.2 Kvalitet

19.20 Treba primijeniti odgovarajuće principe dobre proizvođačke prakse u proizvodnji aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima sa odgovarajućim mehanizmom za odobravanje svake serije.

19.21 Potrebno je uspostaviti jedinicu(e) za kvalitet nezavisnu(e) od proizvodnje radi odobravanja ili odbijanja svake serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) namijenjenog za upotrebu u kliničkim ispitivanjima.

19.22 Neke od aktivnosti testiranja koje obično vrši(e) jedinica(e) za kvalitet mogu da se vrše u okviru drugih organizacionih jedinica.

19.23 Mjere za postizanje kvaliteta podrazumijevaju sistem za testiranje sirovina, materijala za pakovanje, međuproizvoda i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API).

19.24 Treba vršiti procjenu problema u toku procesa i problema u vezi sa kvalitetom.

19.25 Obilježavanje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima treba da se kontroliše na odgovarajući način i oni treba da budu obilježeni kao materijal namijenjen za upotrebu u istraživanjima.

19.3 Oprema i postrojenja

19.30 U toku svih faza kliničkog razvoja, uključujući i upotrebu pilot postrojenja ili laboratorija za proizvodnju serija aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) za upotrebu u kliničkim ispitivanjima, treba da postoje procedure kojima se obezbjeđuje da oprema bude kalibrisana, čista i pogodna za namijenjenu upotrebu.

19.31 Procedure koje se odnose na korišćenje postrojenja treba da obezbijede rukovanje materijalima na način koji rizik od kontaminacije i unakrsne kontaminacije svodi na minimum.

19.4 Kontrola sirovina

19.40 Sirovine koje se koriste u proizvodnji aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima treba da se procijene testiranjem, ili da se prime sa Sertifikatom analize isporučioaca i podvrgnu testiranju identifikacije. Kada se materijal smatra opasnim, analiza isporučioaca je dovoljna.

19.41 U nekim slučajevima, pogodnost sirovine može da se odredi prije upotrebe na osnovu prihvatljivosti u reakcijama manjeg nivoa (npr. testiranje upotrebe) prije nego samo na osnovu analitičkog testiranja.

19.5 Proizvodnja

19.50 Proizvodnja aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) za upotrebu u kliničkim ispitivanjima treba da se dokumentuje u laboratorijskim sveskama, evidencijama o proizvodnji serije, ili na druge odgovarajuće načine. Ova dokumenta treba da sadrže informacije o upotrebi proizvodnih materijala, opremi, o procesiranju, kao i naučnim zapažanjima.

19.51 Očekivani proizvodni prinosi mogu više da variraju i da budu manje definisani nego očekivani proizvodni prinosi u komercijalnim procesima. Nije potrebno istraživanje odstupanja proizvodnih prinosa.

19.6 Validacija

19.60 Validacija procesa proizvodnje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima se obično ne primjenjuje kada se proizvodi samo jedna serija aktivnog farmaceutskog sastojka (API) ili kada je, zbog izmjena procesa tokom razvoja aktivnog farmaceutskog sastojka (API), ponovljivost serije otežana ili neprecizna. U toku ove faze razvoja, kvalitet aktivnog farmaceutskog sastojka (API) obezbjeđuje se kombinovanjem kontrola, kalibracijom i ako je potrebno kvalifikacijom opreme.

19.61 Validacija procesa treba da se sprovodi u skladu sa tačkom 12 kada se proizvode serije za komercijalnu upotrebu, čak i kada se takve serije proizvode kao probne ili kao male serije.

19.7 Izmjene

19.70 Izmjene u toku razvoja su očekivane, i to sa sticanjem novih saznanja i povećanjem nivoa proizvodnje. Svaku izmjenu u pogledu proizvodnje, specifikacija ili procedura testiranja treba adekvatno evidentirati.

19.8 Laboratorijske kontrole

19.80 Iako analitičke metode koje se koriste za procjenu serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) namijenjenog za upotrebu u kliničkim ispitivanjima možda nisu još uvijek validirane, one treba da budu naučno utemeljene.

19.81 Treba da postoji sistem čuvanja rezervnih uzoraka svih serija. Ovim sistemom treba da se obezbijedi čuvanje dovoljne količine svakog rezervnog uzorka u odgovarajućem vremenskom periodu poslije odobravanja, završetka ili prekida primjene.

19.82 Utvrđivanje datuma isteka roka trajanja i ponovnog testiranja, onako kako je definisano u tački 11.6, primjenjuje se na poznate aktivne farmaceutske sastojke (API) koji se koriste u kliničkim ispitivanjima. Za nove farmaceutske sastojke (API), tačka 11.6 obično se ne primjenjuje u ranim fazama kliničkog ispitivanja.

19.9 Dokumentacija

19.90 Treba da postoji sistem kojim se obezbjeđuje dokumentovanje i dostupnost podataka dobijenih tokom razvoja i proizvodnje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) namijenjenih za upotrebu u kliničkim ispitivanjima.

19.91 Razvoj i primjena analitičkih metoda koji se koriste kao podrška kod odobravanja serije aktivnog farmaceutskog sastojka (API) namijenjenog za korišćenje u kliničkim ispitivanjima treba da se na odgovarajući način dokumentuju.

19.92 Treba da se koristi sistem za čuvanje evidencije i dokumenta o proizvodnji i kontrolama. Ovaj sistem treba da obezbijedi da se evidencije i dokumenta čuvaju tokom odgovarajućeg vremenskog perioda poslije odobravanja, završetka ili prekida primjene.

Kriterijum prihvatljivosti

Numeričke granice, opsezi graničnih vrijednosti, ili druge odgovarajuće mjere za prihvatljivost rezultata ispitivanja.

Aktivni farmaceutski sastojak (API) / *aktivna supstanca*

Bilo koja supstanca ili mješavina supstanci koja se koristi u proizvodnji lijeka i koja, kada se koristi u proizvodnji lijeka, postaje aktivni supstanca proizvedenog lijeka. Ove supstance imaju namjenu da ispolje farmakološku aktivnost ili da na drugi način direktno utiču u dijagnozi, liječenju, ublažavanju, njezi ili prevenciji bolesti ili da utiču na strukturu i funkciju organizma.

Polazni materijal za proizvodnju aktivnog farmaceutskog sastojka

Sirovine, međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak koji se koriste u proizvodnji aktivnog farmaceutskog sastojka i koji se ugrađuje kao značajan strukturni dio u strukturu aktivnog farmaceutskog sastojka. Polazni materijal za proizvodnju aktivnog farmaceutskog sastojka može biti komercijalni artikal, materijal kupljen od jednog ili više dobavljača prema ugovoru ili sporazumu, ili može da bude proizveden interno. Polazni materijali aktivnog farmaceutskog sastojka obično imaju utvrđene hemijske osobine i strukturu.

Serijska (ili Lot)

Određena količina materijala proizvedena u procesu ili serijama procesa za koju se očekuje da bude homogena u određenim granicama. U slučaju kontinuirane proizvodnje, serija može da odgovara definisanom dijelu proizvodnje. Veličina serije može da se definiše ili kao fiksna količina ili kao količina proizvedena u određenom vremenskom intervalu.

Broj serije (ili broj Lota)

Jedinstvena kombinacija brojeva, slova, i/ili simbola koja identifikuje seriju i na osnovu koje se može odrediti istorija proizvodnje i distribucije.

Bio-opterećenje

Nivo i tip mikroorganizama (npr., štetnih ili ne) koji mogu biti prisutni u sirovinama, polaznim materijalima aktivnih supstanci, međuproizvodima ili aktivnim supstancama. Bioopterećenje ne treba smatrati kontaminacijom osim ako nivoi nisu prekoračeni ili su otkriveni štetni organizmi.

Kalibracija

Demonstriranje da određeni instrument ili uređaj daje rezultate koji su u okviru utvrđenih granica, u poređenju sa vrijednostima koje daje referentni ili sljedljivi standard kroz odgovarajući broj mjerenja.

Kompjuterski sistem

Skup komponenti hardvera i povezani softver, projektovan i sklopljen tako da može da obavi specifičnu funkciju ili niz funkcija.

Kompjuterizovani sistem

Proces ili operacija povezana sa kompjuterskim sistemom.

Kontaminacija

Neželjeni unos nečistoće hemijske ili mikrobiološke prirode, ili strane materije, u ili na sirovinu, međuproizvod ili aktivnu supstancu u toku proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili prepakiranja, skladištenja ili transporta.

Ugovorni proizvođač

Proizvođač koji obavlja neki dio proizvodnje za potrebe originalnog proizvođača.

Kritično / ključno

Opisuje fazu procesa, stanje procesa, uslov za testiranje ili drugi odgovarajući parametar ili uslov koji treba kontrolisati u okviru prethodno utvrđenih kriterijuma kako bi se obezbijedilo da aktivni farmaceutski sastojak bude usklađen sa specifikacijom.

Unakrsna kontaminacija

Kontaminacija materijala ili proizvoda drugim materijalom ili proizvodom.

Odstupanje

Odstupanje od odobrenog uputstva ili ustanovljenog standarda.

Lijek

Farmaceutski oblik lijeka u konačnom unutrašnjem pakovanju namijenjen za puštanje u promet (referenca Q1A).

Aktivna supstanca

Vidi pod aktivni farmaceutski sastojak.

Datum isteka roka trajanja

Datum koji se stavlja na kontejner/etikete aktivnog farmaceutskog sastojka i koji označava vrijeme u toku koga se očekuje da aktivni sastojak zadrži karakteristike u okviru uspostavljenih specifikacija ako se skladišti prema definisanim uslovima, nakon koga se proizvod ne smije upotrebljavati.

Nečistoća

Bilo koja neželjena komponenta prisutna u međuproizvodu ili aktivnoj farmaceutskoj supstanci.

Profil nečistoća

Opis identifikovanih i neidentifikovanih nečistoća prisutnih u aktivnom farmaceutskom sastojku.

Procesna kontrola

Provjere koje se obavljaju u toku procesa proizvodnje kako bi se pratio i, ako je potrebno, prilagodio proces i/ili da bi se obezbijedila usaglašenost međuproizvoda ili aktivnog

farmaceutskog sastojka sa njihovim specifikacijama.

Međuproizvod

Materijal proizveden u toku faza proizvodnje aktivnog farmaceutskog sastojka, a koji prije nego što postane aktivni farmaceutski sastojak mora da se podvrgne daljoj molekularnoj izmjeni ili prečišćavanju. Međuproizvodi mogu ili ne moraju biti izolovani. (Napomena: ove smjernice se odnose samo na one međuproizvode koji su proizvedeni nakon tačke koju je proizvođač odredio kao početak proizvodnje aktivnog farmaceutskog sastojka).

Lot

Vidjeti pod serija

Broj lota

Vidjeti pod broj serije

Proizvodnja

Sve operacije koje obuhvataju prijem materijala, proces proizvodnje, pakovanje, prepakivanje, obilježavanje, ponovno obilježavanje, kontrolu kvaliteta, puštanje u promet, skladištenje i distribuciju aktivnih farmaceutskih sastojaka i odgovarajuće kontrole.

Materijal

Opšti termin koji se koristi za sirovine (polazni materijali, reagensi, rastvarači), pomoćne materijale, međuproizvode, aktivne farmaceutske sastojke i materijale za pakovanje i obilježavanje.

Matični rastvor

Tečnost koja zaostaje nakon procesa kristalizacije ili izolacije. Matična tečnost može da sadrži neizreagovale materijale, međuproizvode, određene količine aktivnih farmaceutskih sastojaka i/ili nečistoće. Može da se koristi za dalje procesiranje.

Materijal za pakovanje

Bilo koji materijal čija je namjena da zaštiti međuproizvod ili aktivni farmaceutski sastojak u toku skladištenja i transporta.

Procedura

Dokumentovan opis operacija koje treba da se izvrše, mjere opreza i druge mjere koje treba da se preduzmu direktno ili indirektno a u vezi sa proizvodnjom međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka.

Pomoćni materijali

Materijali, osim rastvarača, koji se koriste kao pomoćni u proizvodnji međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka, a koji sami ne učestvuju u hemijskoj ili biološkoj reakciji (npr., filteri, aktivni ugalj i dr.).

Kontrola procesa

Vidjeti pod procesna kontrola

Proces proizvodnje

Sve operacije uključene u pripremu aktivnog farmaceutskog sastojka od prijema materijala preko procesiranja i pakovanja aktivnog farmaceutskog sastojka.

Kvalifikacija

Postupak dokazivanja i dokumentovanja da su oprema ili pomoćni sistemi pravilno instalirani, da ispravno funkcionišu, i da kao takvi dovode do očekivanih rezultata. Kvalifikacija je dio validacije, ali pojedini koraci kvalifikacije sami po sebi ne čine validaciju procesa.

Obezbjeđenje kvaliteta (QA)

Sveukupne organizovane mjere sprovedene sa ciljem da se obezbijedi da su svi aktivni farmaceutski sastojci takvog kvaliteta koji je propisan za njihovu upotrebu i da se sistemi kvaliteta održavaju.

Kontrola kvaliteta (QC)

Provjera ili testiranje usklađenosti sa zahtjevima iz specifikacije.

Jedinica (e) za kvalitet

Organizaciona jedinica nezavisna od proizvodnje koja je odgovorna za obezbjeđenje kvaliteta i za kontrolu kvaliteta. Ova služba može imati odvojene jedinice za obezbjeđenje kvaliteta (QA) i kontrolu kvaliteta (QC) ili tu funkciju može da obavlja pojedinac ili grupa, u zavisnosti od veličine i strukture organizacije.

Karantin

Status materijala koji je izolovan fizički ili na drugi efikasan način, do donošenja odluke o odobravanju ili odbijanju.

Sirovina

Opšti termin koji se koristi za polazne materijale, reagense i rastvarače namijenjene za upotrebu u proizvodnji međuproizvoda ili aktivnih farmaceutskih sastojaka.

Primarni referentni standard

Supstanca za koju je opsežnim analitičkim testiranjem dokazano da je autentičan materijal koji treba da bude visokog nivoa čistoće. Ovaj standard može da bude: (1) dobijen iz zvanično priznatog izvora, ili (2) pripremljen nezavisnom sintezom, ili (3) dobijen iz postojećeg proizvodnog materijala visoke čistoće, ili (4) pripremljen daljim prečišćavanjem postojećeg proizvodnog materijala.

Sekundarni referentni standard

Supstanca utvrđenog kvaliteta i čistoće, kako je pokazano poređenjem sa primarnim referentnim standardom, a koja se koristi kao referentni standard za rutinske laboratorijske analize.

Reprocesiranje

Ponovno uvođenje u proces međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka, uključujući i onog koji nije usklađen sa standardima ili specifikacijama, i ponavljanje

kristalizacije ili druge odgovarajuće hemijske ili fizičke operacije (npr., destilacija, filtracija, hromatografija, mljevenje), a koje su dio ustaljenog proizvodnog procesa. Nastavak procesa proizvodnje, nakon procesne kontrole kojom je pokazano da proces nije potpuno završen, smatra se dijelom uobičajenog procesa, a ne reprocessiranjem.

Datum retestiranja/ponovnog testiranja

Datum kada je potrebno ponovo ispitati materijal kako bi se utvrdilo da je još uvijek pogodan za upotrebu.

Prerada

Podvrgavanje međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka koji ne zadovoljava standarde ili specifikacije, jednom ili više procesnih koraka koji se razlikuju od ustanovljenog proizvodnog procesa, kako bi se postigao prihvatljiv kvalitet međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka (npr. rekristalizacija drugim rastvaračem).

Potpis (potpisano)

Vidjeti definiciju za potpisano

Potpisano (potpis)

Zapis lica koje je obavilo određenu operaciju ili pregled. Ovaj zapis može da se sastoji od inicijala, punog svojeručnog potpisa, ličnog pečata, ili autentičnog i bezbjednog elektronskog potpisa.

Rastvarač

Neorganska ili organska tečnost koja se koristi za pripremu rastvora ili suspenzija u proizvodnji međuproizvoda ili aktivnog farmaceutskog sastojka.

Specifikacija

Lista testova, referenci na analitičke procedure, sa odgovarajućim kriterijumima prihvatljivosti koji su predstavljeni numeričkim vrednostima, rasponom vrijednosti ili drugim kriterijumima za opisane testove. Ona uspostavlja grupu kriterijuma sa kojima materijal treba da je usklađen kako bi mogao da se smatra prihvatljivim za njegovu namjenu. "Usklađen sa specifikacijom" znači da je materijal nakon testiranja izvršenog prema navedenim analitičkim procedurama zadovoljio navedene kriterijume prihvatljivosti.

Validacija

Dokumentovan postupak koji pruža visok stepen sigurnosti da će određeni proces, metoda ili sistem dosljedno davati rezultat koji je u skladu sa prethodno utvrđenim kriterijumima prihvatljivosti.

Validacioni protokol

Pisani plan u kome se navodi kako će se sprovesti validacija i u kome su definisani kriterijumi prihvatljivosti. Na primjer, validacioni protokol za proces proizvodnje utvrđuje procesnu opremu, kritične parametre procesa/operativne opsege, karakteristike proizvoda, uzorkovanje, podatke koje je potrebno dobiti testiranjem, broj validacionih ciklusa i prihvatljive rezultate testiranja.

Očekivani proizvodni prinos

Količina materijala ili procenat teorijskog proizvodnog prinosa, koji se očekuje u svakoj relevantnoj fazi proizvodnje, na osnovu ranijih laboratorijskih podataka, podataka iz proizvodnje ili pilot proizvodnje.

Teorijski proizvodni prinos

Količina koja bi trebalo da se proizvede u svakoj relevantnoj fazi procesa, a na osnovu količine materijala koji će se iskoristiti, pod uslovom da nema gubitaka ili grešaka u toku same proizvodnje.