

На основу члана 26. став 1. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10 и 107/12), Министар здравља доноси

СМЕРНИЦЕ

Добре произвођачке праксе

УВОД

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

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

Принципи Добре произвођачке праксе и детаљне смернице се односе на све операције за које је потребна дозвола према члану 40. Директиве 2001/83/ЕЦ, члану 44. Директиве 2001/82/ЕЦ и члану 13. Директиве 2001/20/ЕЦ, које су измењене и допуњене. Смернице Добре произвођачке праксе односе се и на остале фармацеутске производне процесе, као што су они који се обављају у болницама.

Државе чланице ЕУ и индустрија су се сагласиле да се у производњи лекова који се користе у ветеринарској медицини примењују исти захтеви Смерница добре произвођачке праксе који се примењују и у производњи лекова који се користе у хуманој медицини. Извесне разлике у смерницама добре произвођачке праксе дате су у два посебна анекса који се односе на лекове који се користе у ветеринарској медицини и имунолошке ветеринарске лекове.

Смернице Добре произвођачке праксе састоје се од три дела и посебних анекса. Први део даје принципе добре произвођачке праксе за лекове. Други део даје смернице добре произвођачке праксе за активне супстанце које се употребљавају као полазне супстанце у производњи лекова. Трећи део чине документа која се односе на добру произвођачку праксу и који појашњавају регулаторна очекивања.

Поглавља из Основних захтева Првог дела се заснивају на принципима који су дефинисани у Директивама 2003/94/ЕЦ и 91/412/ЕЕЦ. Поглавље 1 „Управљање квалитетом” даје основни концепт управљања квалитетом који се примењује у производњи лекова. У сваком следећем поглављу дати су принципи који дају кратак преглед циљева управљања квалитетом који се односе на то поглавље и део текста који произвођачу даје довољно детаља како би био упознат са значајним принципима за њихово остваривање.

На основу измењеног члана 47. и члана 51. Директиве 2001/83/ЕЦ, односно Директиве 2001/82/ЕЦ, које су измењене и допуњене, Комисија ЕУ је прописала и објавила детаљну смерницу и принципе добре произвођачке праксе за активне супстанце које се употребљавају као полазне супстанце у производњи лекова. Други део Смерница добре произвођачке праксе је установљен на основу *ICH* смернице, која је објављена као *ICH Q7a* „Смерница о активним фармацеутским састојцима”. Други део Смерница Добре произвођачке праксе се примењује за хумане и ветеринарске лекове.

Основним захтевима добре произвођачке праксе, представљеним у Првом делу и Другом делу, додати су посебни анекси у којима су дати детаљни захтеви у вези са специфичним подручјима примене. За неке производне процесе, примењују се истовремено различити анекси (нпр. анекс о стерилним производима и анекс о радиофармацеутским и/или биолошким производима).

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

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

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

Производња лекова се у току дугог периода обавља у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, тако да она није регулисана *CEN/ISO* стандардима. Приликом припреме ове смернице узети су у обзир *CEN/ISO* стандарди, али не и терминологија која се у њима користи. Препознато је да постоје и друге прихватљиве методе, поред оних које су описане у овим смерницама Добре произвођачке праксе, којима се могу достићи принципи управљања квалитетом. Овим смерницама се не спречава развој нових приступа или нових технологија које су валидиране и које обезбеђују задовољавајући ниво управљања квалитетом, а који је најмање еквивалентан оном који се захтева Смерницом.

Смернице Добре произвођачке праксе се редовно ажурирају како би одражавале континуирано унапређење најбољих пракси у области квалитета. Измене су јавно доступне на интернет страници Европске Комисије.

Важећа је последња ажурирана верзија смерница, објављена на интернет страници Европске Комисије (*EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*).

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

ПРВИ ДЕО

ОСНОВНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА

Поглавље 1: ФАРМАЦЕУТСКИ СИСТЕМ КВАЛИТЕТА

Принципи

Носилац дозволе за производњу лекова (у даљем тексту: произвођач лекова) мора да обавља производњу на начин којим је обезбеђено да лекови квалитетом одговарају предвиђеној намени, захтевима дозволе за стављање лека у промет или одобрења за спровођење клиничког испитивања и да у погледу безбедности, квалитета и ефикасности не представљају опасност по здравље пацијената. За испуњење свих захтева квалитета одговорно је највише руководство компаније, а у њиховој реализацији активно учествује особље из различитих организационих делова и различитог нивоа одговорности, као и сви добављачи и дистрибутери који сарађују са произвођачем лекова. Да би захтеви квалитета били испуњени, мора да постоји свеобухватно испланиран и имплементиран Фармацеутски систем квалитета који обухвата Добру произвођачку праксу (*GMP*) и Управљање ризиком квалитета. Фармацеутски систем квалитета треба да буде у потпуности документован, а његова ефективност треба редовно да се прати. Сви сегменти Фармацеутског система квалитета треба да располажу одговарајућим, компетентним особљем, одговарајућим и довољним простором и опремом. Постоје и додатне законске обавезе за произвођача лекова и Квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет (*QP*).

Основни концепти Управљања квалитетом, добре произвођачке праксе и Управљања ризиком квалитета међусобно су повезани. Они су овде описани тако да се наглашавају њихови међусобни односи, као и њихов фундаментални значај у производњи и контроли квалитета лекова.

1.1 Управљање квалитетом је широк концепт који обухвата све значајне елементе који појединачно или заједно утичу на квалитет производа. То је скуп свих организованих активности предузетих у циљу обезбеђења таквог квалитета лекова који је неопходан за њихову намеравану употребу, због чега подразумева примену добре произвођачке праксе.

1.2 Добра произвођачка пракса се примењује у свим фазама животног циклуса лека почевши од производње лека намењеног за клиничко испитивање, преко трансфера технологије, комерцијалне производње, до престанка производње лека. Међутим, Фармацеутски систем квалитета може да се примењује и на фазу фармацеутског развоја лека на начин описан у смерници *ICH Q10*, која иако је опциона, може да олакша иновације и стално унапређење и учврсти везу између активности фармацеутског развоја и производних активности. Смерница *ICH Q10* може да се користи као додатак садржају овог поглавља.

1.3 Обим и сложеност активности произвођача лекова треба да се узму у обзир приликом разматрања развоја новог Фармацеутског система квалитета или модификовања постојећег. У дизајн овог система треба уградити и одговарајуће принципе управљања ризиком, као и употребу одговарајућих „алата“ за управљање ризиком. Без обзира што су неки аспекти Фармацеутског система квалитета применљиви у целој компанији, док су неки специфични за одређено место производње, ефективност овог система се по правилу доказује на одређеном месту производње.

1.4 Фармацеутски систем квалитета који је одговарајући за производњу лекова треба да обезбеди:

i) да се реализација производа постиже дизајном, планирањем, имплементацијом, одржавањем и континуираним унапређењем система који омогућава доследну испоруку производа одговарајућег квалитета;

ii) да је знање о процесу и производу имплементирано кроз све фазе његовог животног циклуса;

iii) да су фаза дизајна и развоја лека у сагласности са захтевима добре произвођачке праксе (*GMP*);

iv) да су поступци производње и контроле квалитета јасно дефинисани уз одговарајућу примену Смерница добре произвођачке праксе;

v) да су одговорности руководства јасно утврђене;

vi) да су извршене припреме за производњу, набавку и употребу исправних полазних супстанци и материјала за паковање, да се врши одабир и мониторинг добављача и да се потврђује да је свака испорука извршена од одобреног добављача, односно произвођача;

vii) да је обезбеђено управљање повереним активностима;

viii) да је успостављено и да се одржава ефективан мониторинг и систем контроле перформанси процеса и квалитета производа;

ix) да се резултати мониторинга процеса и производа узимају у обзир приликом пуштања серије лека у промет, приликом истраге одступања, као и приликом предлагања превентивних мера за спречавање понављања одступања у будућности;

x) да су обављене све неопходне контроле квалитета међу-производа, процесне контроле и валидације;

xi) да је континуирано унапређење олакшано имплементацијом унапређења квалитета одговарајућим за постојећи ниво знања о процесима и производу;

xii) да се проспективно процењују планиране измене и да се врши њихово одобравање пре спровођења, као и да се оне пријављују надлежним органима/институцијама када је то потребно;

xiii) да се после сваке измене врши процена ради потврђивања постизања циљева квалитета, као и потврђивања да није дошло до ненамерног штетног утицаја на квалитет лека;

xiv) да је примењен одговарајући ниво анализе основног узрока приликом истраге одступања, сумње у дефект квалитета производа и у другим случајевима, а што се постиже применом принципа Управљања ризиком квалитета. У случају када не може

да се утврди стварни узрок, треба да се идентификује и наведе највероватнији узрок. Када постоји сумња да је људска грешка могла да буде, или јесте, стварни узрок одступања, то мора да се потврди водећи рачуна да се не превиде евентуалне процесне, процедуралне или системске грешке. Одговарајуће корективне и/или превентивне мере (*CAPA*) треба да се испланирају и предузму у складу са резултатом истраге. Ефективност ових мера се прати и процењује у складу са принципима Управљања ризиком квалитета;

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

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

xvii) да се примењују процедуре за интерне провере и/или провере квалитета на основу којих се редовно процењује ефективност и применљивост Фармацеутског система квалитета.

1.5 Највише руководство има крајњу одговорност за обезбеђење одговарајућег Фармацеутског система квалитета за који треба да обезбеди одговарајуће ресурсе, као и унапред одређена и саопштена задужења и одговорности запослених која су имплементирана у целој компанији. Водећа улога највишег руководства треба да обезбеди подршку и посвећеност свих запослених у оквиру компаније за одржавање Фармацеутског система квалитета.

1.6 Потребно је да руководство врши периодично преиспитивање функционисања Фармацеутског система квалитета, уз учешће највишег руководства, како би се идентификовале могућности за континуирано унапређење процеса, производа и самог система.

1.7 Фармацеутски систем квалитета треба да буде дефинисан и документован. Пословник о квалитету или други еквивалентан документ треба да садржи детаљан опис система управљања квалитетом укључујући и одговорности руководства.

Добра произвођачка пракса за лекове (*GMP*)

1.8 Добра произвођачка пракса (*GMP*) је онај део Управљања квалитетом који обезбеђује да се производи доследно производе и контролишу у складу са стандардима квалитета одговарајућим за њихову намеравану употребу и захтевима дозволе за стављање лека у промет, одобрења за спровођење клиничког испитивања или спецификацијом производа. Добра произвођачка пракса се односи и на производњу и на контролу квалитета. Основни захтеви добре произвођачке праксе су:

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

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

iii) да су обезбеђени сви неопходни услови за примену добре произвођачке праксе, укључујући и:

– одговарајуће квалификовано и обучено особље;

– одговарајуће објекте и простор;

– одговарајућу опрему и одржавање;

– исправне полазне супстанце, материјал за паковање и етикете;

– одobreне процедуре и упутства у складу са Фармацеутским системом квалитета;

– одговарајући начин и услове чувања и транспорта;

iv) да су упутства и процедуре написани инструктивним, јасним и недвосмисленим језиком и прилагођени постојећим условима у конкретним производним објектима;

v) да је особље обучено за коректно спровођење процедура;

vi) да се у току производног процеса воде записи, ручно и/или електронски, којима се потврђује да су све фазе, дефинисане процедурама и упутствима, у потпуности извршене и да квантитет и квалитет производа одговарају очекиваном;

vii) да је свако значајно одступање документовано и истражено како би се утврдио основни узрок и спровеле одговарајуће корективне и превентивне мере;

1 У члану 6. Директиве 2003/94/ЕС и 91/412/ЕЕС прописан је захтев произвођачима да успоставе и имплементирају ефективан фармацеутски систем обезбеђења квалитета. Израз Фармацеутски систем квалитета се у овом поглављу користи ради доследности са терминологијом из смернице *ICH Q10*. За потребе овог поглавља ови термини се могу сматрати међусобно заменивим.

viii) да се на одговарајући начин води документација о производњи, укључујући и дистрибуцију, на основу које је могућа следљивост одређене серије лека;

ix) да се дистрибуција обавља тако да је ризик за квалитет лекова током дистрибуције сведен на минимум и да се обавља у складу са Смерницама добре праксе у дистрибуцији лекова;

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

xi) да су рекламације на квалитет лека у промету и узроци настанка дефекта квалитета истражени, као и да су предузете одговарајуће корективне и превентивне мере.

Контрола квалитета

1.9 Контрола квалитета представља део добре произвођачке праксе који се односи на узорковање, спецификације и испитивања, као и на организацију, документацију и процедуре одобравања које обезбеђују спровођење свих неопходних и релевантних метода испитивања квалитета полазних супстанци и готових лекова пре одобравања њихове употребе, односно пуштања у промет. Основни захтеви контроле квалитета су следећи:

(i) да постоји одговарајућа опрема, обучено особље и одобрене процедуре за узорковање, контролу квалитета полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода (*bulk*) и готових производа, као и мониторинг амбијенталних услова када је то неопходно у сврху добре произвођачке праксе;

(ii) да узимање узорака полазних супстанци, паковног материјала, међупроизвода, полупроизвода (*bulk*) и готових производа врши обучено особље, у складу са одобреним методама;

(iii) да су методе испитивања валидиране;

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

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

(vi) да извештаји о резултатима испитивања и сертификати анализе полазних супстанци, међупроизвода, полупроизвода (*bulk*) и готових производа и званично одговарају спецификацијама. Процена квалитета производа обухвата преглед и процену релевантне производне документације и процену одступања од предвиђених процедура;

(vii) да ниједна серија производа није пуштена у промет пре него што, у складу са захтевима Анекса 16, Квалификовано лице за пуштање серије у промет (*QP*) одобри, односно потврди да је квалитет производа у потпуности усаглашен са захтевима важећих дозвола;

(viii) да се, у складу са захтевима Анекса 19, чува довољан број референтних узорака полазних супстанци и готових производа како би, у случају потребе, било могуће да се изврше поновна испитивања квалитета производа, као и да се производи чувају у њиховом оригиналном паковању.

Преглед квалитета производа

1.10 У циљу потврђивања доследности постојећег производног процеса и усаглашености квалитета полазних супстанци и готових производа са спецификацијама, потребно је да се спроводе редовни или периодични прегледи квалитета свих лекова који имају дозволу за стављање у промет, укључујући и оне који су намењени искључиво за извоз. Овакви прегледи се обично обављају и документују на годишњем нивоу, узимајући у обзир претходне прегледе, што подразумева праћење тренда и идентификовање побољшања квалитета производа и процеса. Они треба да обухвате најмање:

(i) преглед полазних супстанци и материјала за паковање који се користе у производњи, нарочито оних који су набављени од нових произвођача, односно добављача, а посебно преглед следљивости у ланцу снабдевања активних супстанци;

(ii) преглед критичних процесних контрола и резултата испитивања готовог производа;

(iii) преглед свих серија производа које не одговарају утврђеној спецификацији као и преглед спроведених истрага резултата ван спецификације;

(iv) преглед свих значајних одступања или неусаглашености, одговарајућих истрага и ефективност спроведених корективних и превентивних мера;

(v) преглед свих измена процеса или аналитичких метода;

(vi) преглед свих варијација дозволе за стављање лека у промет – поднетих, одобрених, односно одбијених, укључујући и оне у регистрационим досијевима за треће земље (само за извоз);

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

(viii) преглед свих повраћаја, рекламација и повлачења производа из промета због неодговарајућег квалитета, као и правовремено спроведених истрага;

(ix) преглед адекватности претходно спроведених корективних мера у вези са производним процесом или опремом;

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

(xi) преглед статуса квалификације релевантне опреме и помоћних система за производњу нпр. *HVAC*, системи за воду, компримоване гасове и др.;

(xii) преглед свих уговора о повереним активностима, како је дефинисано у Поглављу 7, у циљу потврђивања њихове ажурираности.

1.11 Произвођач и носилац дозволе за стављање лека у промет, ако није у питању исто правно лице, треба да анализирају резултате ових прегледа и да изврше процену да ли је потребно да се предузму корективне или превентивне мере, или да се изврши било каква ревалидација, у складу са Фармацеутским системом квалитета. Треба да постоје процедуре за континуирано управљање и извештавање о корективним и превентивним мерама, а ефективност тих мера треба да се провери током интерних провера. Прегледи квалитета производа могу да буду груписани према врсти производа или фармацеутским облицима (нпр. чврсти, течни фармацеутски облици, стерилни производи итд.).

У случају да носилац дозволе за стављање лека у промет није истовремено и произвођач тог лека, између њих треба да постоји закључен уговор који утврђује одговорност сваке од уговорних страна у припреми прегледа квалитета производа.

Управљање ризиком квалитета

1.12 Управљање ризиком квалитета је систематски процес који обухвата процену, контролу, комуникацију и извештавање о ризицима за квалитет лека. Управљање ризиком квалитета може да се примењује проактивно и ретроспективно.

1.13 Принципи управљања ризиком квалитета су следећи:

i) да се процена ризика заснива на научним сазнањима и стеченом искуству у вези са процесом, као и да је крајњи циљ повезан са заштитом пацијената;

ii) да је ниво предузетих активности, поступања по процедури и документовања процеса управљања ризиком квалитета сразмеран нивоу ризика.

Примери процеса и примене управљања ризиком квалитета дати су у Смерници *ICH Q9*.

ПОГЛАВЉЕ 2: ОСОБЉЕ

Принципи

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

Општи део

2.1 Произвођач треба да располаже довољним бројем особља са неопходном квалификацијом и искуством. Највише руководство

треба да дефинише и обезбеди одговарајуће ресурсе (особље, финансијске ресурсе, полазне материјале, простор и опрему) за имплементацију и одржавање система управљања квалитетом и за континуирано унапређење његове ефективности. Одговорност сваког појединца не сме да буде толико свеобухватна да представља ризик по квалитет.

2.2 Произвођач мора да има организациону шему у којој су назначени међусобни односи у управљачкој хијерархији лица одговорног за производњу, лица одговорног за контролу квалитета, лица одговорног за обезбеђење квалитета или за квалитет када је то применљиво у складу са тачком 2.5, као и Квалификованог лица одговорног за пуштање серије лека у промет (QP).

2.3 Особе на одговорним позицијама морају да имају дефинисане одговорности наведене у писаној форми, у опису радног места и одговарајуће овлашћење за спровођење својих одговорности. Њихове дужности могу бити пренете само оним именованим заменицима који имају одговарајућу квалификацију. Не сме да буде празнина или необјашњивих преклапања у одговорностима особља задуженог за примену добре произвођачке праксе.

2.4 Највише руководство има крајњу одговорност да обезбеди постојање ефективног система управљања квалитетом како би се остварили *циљеви квалитета*, као и да обезбеди да су задужења, одговорности и овлашћења запослених унапред одређени, саопштени и да се спровode у целој компанији. Највише руководство треба да успостави политику квалитета која описује свеобухватне намере и правац компаније у вези са квалитетом и да кроз учешће у периодичном преиспитивању, континуирано обезбеђује погодност и ефективност система управљања квалитетом и усаглашеност са добром произвођачком праксом.

Кључно особље

2.5 Највише руководство треба да именује кључне особе и то: лице одговорно за производњу, лице одговорно за контролу квалитета, а у случају да ни једна од тих особа није одговорна за задужења предвиђена важећим прописима за одговорну особу за пуштање серије лека у промет која су наведена у члану 51. Директиве 2001/83/EC², тада се именује и довољан број, а најмање једно Квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет (QP). На кључним позицијама може да ради само особље са пуним радним временом. Лице одговорно за производњу и лице одговорно за контролу квалитета морају да буду независни један од другог. У великим организацијама задужења предвиђена тачкама 2.7, 2.8 и 2.9 овог поглавља, могу да се пренесу на друге особе. Осим тога, у зависности од величине и организационе структуре компаније, потребно је да се именује и лице одговорно за обезбеђење квалитета или лице одговорно за квалитет. Када је именовано 2 ово лице, обично су неке од одговорности наведених у тачкама 2.7, 2.8 и 2.9 овог поглавља, подељене између овог лица и лица одговорног за производњу, односно лица одговорног за контролу квалитета, а највише руководство треба да обезбеди да су њихове дужности, одговорности и овлашћења дефинисани.

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

а) за лекове произведене у земљи чланици Европске уније, QP мора да потврди да је свака серија лека произведена и испитана, односно контролисана у складу са важећим законом у тој држави чланици и у складу са захтевима дозволе за стављање у промет;³

б) у случају када се лек увози из треће земље (земље која није чланица ЕУ), без обзира да ли је лек произведен у земљи чланици Европске уније, QP мора да обезбеди да се у земљи чланици ЕУ изврши комплетно квалитативно лабораторијско испитивање сваке увезене серије тог лека, квантитативно испитивање најмање свих активних супстанци, као и свако друго испитивање неопходно да се потврди да је квалитет лека у складу са захтевима дозволе за стављање у промет. QP мора да потврди у сертификату или еквивалентном документу, како су операције спроведене и пре пуштања у промет, да свака произведена серија испуњава захтеве из члана 51. Директиве 2001/83/EC.

Лица одговорна за ове дужности морају да задовоље прописане захтеве у погледу квалификација који су дати у члану 49. Директиве 2001/83/EC⁴ и морају да буду стално и у континуитету на располагању носиоцу дозволе за производњу лекова у циљу извршења својих одговорности. Одговорности QP се могу пренети само на друго(а) Квалификовано лице(а).

Детаљније о улози QP дато је у Анексу 16.

2.7 Руководилац производње генерално има следеће одговорности:

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

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

iii) да обезбеди да је производна документација анализирана и потписана од стране овлашћеног лица;

iv) да обезбеди квалификације и одржавање просторија и опреме за производњу;

v) да обезбеди да се изврше одговарајуће валидације;

vi) да обезбеди да је захтевана почетна и континуирана обука производног особља извршена и да је прилагођена потребама.

2.8 Руководилац контроле квалитета генерално има следеће одговорности:

i) да одобри или одбије полазне супстанце, материјал за паковање, међу, полу (*bulk*) или готове производе;

ii) да обезбеди да се изврше сва предвиђена испитивања, као и да се процени одговарајућа документација о извршеним испитивањима;

iii) да одобри спецификације, упутства за узорковање, методе испитивања и остале процедуре контроле квалитета;

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

v) да обезбеди квалификације и одржавање просторија и опреме за лабораторијску контролу квалитета;

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

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

Друге дужности одељења контроле квалитета наведене су у Поглављу 6.

2.9 Руководиоци производње, контроле квалитета као и лице одговорно за обезбеђење квалитета или за квалитет, када је именовано, имају и заједничке одговорности које се односе на квалитет или их могу заједнички вршити, а које се првенствено односе на дизајн, ефективну имплементацију, праћење и одржавање система управљања квалитетом. Те обавезе могу обухватати следеће:

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

ii) мониторинг и контролу амбијенталних услова производње;

iii) хигијену у фабрици;

iv) валидацију процеса;

v) обуке особља;

vi) одобравање и мониторинг добављача свих полазних материјала;

vii) одобравање и мониторинг уговорних произвођача и даваоца услуга у вези са повереним GMP активностима;

viii) одређивање и мониторинг услова чувања полазних материјала и готових производа;

ix) чување записа, извештаја и документације;

x) праћење усаглашености са захтевима добре произвођачке праксе;

xi) провере, испитивања и узорковања у циљу праћења свих чиниоца који могу да утичу на квалитет производа;

xii) учешће у периодичном преиспитивању перформанси процеса, квалитета производа и система управљања квалитетом, од стране највишег руководства, као и залагање за стално унапређење;

xiii) обезбеђивање благовременог и ефективног извештавања у случају када се квалитет доводи у питање, до одговарајућих нивоа руководства.

2 Члан 55. Директиве 2001/82/EC

3 На основу члана 51. Директиве 2001/83/EC, серије лекова за које је извршена контрола квалитета у некој од земаља чланица ЕУ и које поседују извештај о извршеној контроли квалитета потписан од стране QP, не морају поново да се контролишу пре стављања у промет у другим земаљама чланицама Европске Заједнице

2.10 Произвођач треба да обезбеди обуку целокупном особљу које своје дужности обавља у производним, складишним и просторијама лабораторија за контролу квалитета (укључујући и техничко особље, особље задужено за одржавање и чишћење), као и за све остале чији рад може утицати на квалитет производа.

2.11 Поред основне теоријске и практичне обуке о систему управљања квалитетом и Доброј произвођачкој пракси, новозапослено особље треба да заврши и обуку везану за задужења за која су одговорни. Такође, потребно је да се обезбеди и континуирана обука, а периодично треба да се врши провера њене практичне усвојености. Програм обуке треба да буде дефинисан и одобрен или од руководиоца производње или од руководиоца контроле квалитета. Треба да се воде записи о обуци.

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

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

2.14 Фармацеутски систем квалитета и све мере које могу да унапреде његово разумевање и спровођење, треба да буду потпуно разјашњени у току обуке.

Лична хигијена

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

2.16 Сви запослени, пре запошљавања, треба да буду подвргнути лекарском прегледу. Произвођач мора да постави одговарајуће здравствене захтеве који могу битно утицати на квалитет производа. Након првог лекарског прегледа, прегледе треба обављати периодично, у складу са потребама радног места и личног здравља.

2.17 Треба да се предузму практичне мере којима се гарантује да у процесу производње лекова нису ангажоване особе са неком инфективном болешћу или особе које имају ране на откривеним деловима тела.

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

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

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

2.21 Запослени треба да буду обучени да користе уређаје за прање руку.

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

Консултанти

2.23 Консултанти треба да имају одговарајуће образовање, обуку и искуство, или комбинацију наведеног, да би били ангажовани за пружање саветодавних услуга произвођачу лекова.

Треба да се води запис у коме се наводи име, адреса, квалификације и врста саветодавне услуге за коју је ангажован сваки од консултаната.

Принцип

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

Просторије

Општи део

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

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

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

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

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

Производни простор

3.6 У циљу спречавања унакрсне контаминације дизајн просторија и активности које се у њима обављају треба да буду одговарајући за све производе. Мере за спречавање унакрсне контаминације треба да буду сразмерне могућим ризицима. За процену и контролу ризика примењују се начела Управљања ризиком квалитета.

У зависности од нивоа ризика, за неке производе треба да се обезбеде наменске просторије и опрема за производњу и/или паковање, у циљу контроле ризика.

Наменске, одвојене просторије за производњу треба да се обезбеде у случају када сам производ представља ризик из једног од следећих разлога:

- i) ризик не може успешно да се контролише познатим операционим и/или техничким мерама;
- ii) на основу научних података из токсиколошких процена ризик није могуће контролисати (нпр. алергијски потенцијал високо сензибилизирајућих супстанци као што су бета лактама), или
- iii) лимити релевантних резидуа, изведени на основу токсиколошке процене, не могу да се на задовољавајући начин одреде валидираним аналитичким методама.

Детаљније упутство дато је у Поглављу 5 и Анексима 2, 3, 4, 5 и 6.

3.7 Просторије треба да су распоређене на начин који омогућава производњу у просторима логично повезаним у складу са редоследом производних поступака и потребним степеном чистоте.

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

3.9 Тамо где су полазне супстанце и материјал за паковање, међупроизводи или полупроизводи (*bulk*) изложени амбијенталним условима, унутрашње површине (зидови, под и плафон) треба да буду глатке, без оштећења и отворених пукотина, без ситних честица и такве да омогућавају лако и ефективно чишћење и, у случају потребе, дезинфекцију.

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

3.11 Сливник треба да буде одговарајућих димензија и са заштићеним одводом. Отворене канале треба избегавати где год је то могуће, али ако су они неопходни треба да буду плитки како би се олакшало чишћење и дезинфекција.

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

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

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

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

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

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

Простори за складиштење

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

3.19 Простори за складиштење треба да буду пројектовани или прилагођени тако да су обезбеђени одговарајући услови чувања и складиштења. Треба да буду чисти, суви, а температуру треба одржавати у оквиру прихватљивог опсега. Тамо где се захтевају посебни услови чувања производа (нпр. температура, влажност), они треба да се обезбеде, контролишу и прате.

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

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

3.22 За узорковање полазних супстанци треба да се обезбеди одвојен простор. У случају када се узорковање обавља у делу простора за складиштење, потребно је да се обавља на начин којим се избегава контаминација или унакрсна контаминација.

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

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

3.25 Штампани материјал за паковање сматра се критичним и посебна пажња треба да се обрати на безбедно и сигурно складиштење ових материјала, како не би дошло до замене.

Просторије контроле квалитета

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

3.27 Лабораторије за контролу квалитета треба да буду дизајниране тако да одговарају операцијама које ће се у њима обављати.

Треба да се обезбеди довољно простора како би се избегла замена и унакрсна контаминација. Оне треба да располажу одговарајућим простором за чување узорака и документације.

3.28 Ради заштите осетљивих инструмената од вибрација, електричних интерференција, влажности итд. за њих треба предвидети одвојене просторије.

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

Помоћне просторије

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

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

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

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

Опрема

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

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

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

3.37 Опрема за прање и чишћење треба да се одабере и користи тако да не представља узрок контаминације.

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

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

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

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

3.42 Фиксирани цевоводи треба да буду јасно обележени са назнаком садржаја, и по могућству, смером протока.

3.43 Цеви за дестиловану воду, дејонизовану воду ако је применљиво, као и за друге врсте воде, треба да се санитизују према писаној процедури која детаљно утврђује акционе лимите микробиолошке контаминације и мере које треба да се предузму у случају прекорачења.

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

ПОГЛАВЉЕ 4: ДОКУМЕНТАЦИЈА

Принцип

Ваљана документација представља основу система управљања квалитетом и кључни је фактор за функционисање у складу са захтевима добре произвођачке праксе. Разне врсте докумената и преносних медијума који се користе треба да буду детаљно описани у Систему управљања квалитетом произвођача лекова. Документација може да се води на различите начине, укључујући папирну, електронску форму или фотографски. Основни циљ

подршке система документацијом је да се успоставе, контролишу, прате и записују све активности које, директно или индиректно, могу да утичу на квалитет лекова. Систем управљања квалитетом треба да садржи довољно детаљна упутства како би се јасно разумели постављени захтеви и обезбедило неопходно вођење записа о различитим процесима и процена било каквих запажања, тако да поступање у складу са захтевом може да се покаже.

Постоје две основне врсте докумената који се користе за управљање и евидентирање усаглашености са Добром производњом праксом: инструкције (упутства, захтеви) и записи/извештаји. У зависности од врсте документа треба да се примењује добра пракса у вођењу документације.

Потребно је да се успостави одговарајућа контрола, како би се обезбедила тачност, целовитост, доступност и читљивост докумената. Упутства треба да буду без грешака и доступна у писаној форми. Појам „писано” значи написано или документовано на медијуму са кога подаци могу да се преведу у читљиву форму.

Потребна GMP документација (по врсти):

Главна документација места производње (*Site Master File*): документ који описује активности произвођача лекова везане за Добру производњачку праксу.

Документација типа инструкција (упутства или захтеви):

Спецификације: детаљно описују захтеве којима треба да одговарају производ или полазне супстанце и материјали који се користе или добијају у току производње. Оне служе као основа за процену квалитета.

Производне формуле, упутства за производњу, паковање и испитивање: детаљно описују све полазне материјале, опрему укључујући и компјутеризоване системе (ако су у примени) који ће се користити, као и детаљна упутства за производњу, паковање, узорковање и испитивање. Потребно је да се наведу процесне контроле и процесне аналитичке технологије (*PAT*) које ће се користити, укључујући и критеријуме прихватљивости.

Процедуре (познатије као Стандардне оперативне процедуре – *SOP*): дају упутства за обављање појединих операција, односно активности.

Протоколи: дају упутства за обављање одређених посебних активности.

Уговори: уговори закључени између даваоца и примаоца уговора за поверене активности.

Документација типа записа, односно извештаја је следећа:

Записи обезбеђују доказе о разним активностима које су извршене у складу са упутствима нпр. поступци, догађаји, истраге, и у случају произведених серија омогућавају увид у историјат сваке серије лека укључујући и њену дистрибуцију. Записи подразумевају и изворне податке који служе за генерисање других записа. За електронске записе корисници треба да дефинишу који подаци ће се користити као изворни. Најмање сви подаци на основу којих се доносе одлуке о квалитету лека треба да се дефинишу као изворни.

Сертификати анализа: садрже преглед резултата испитивања узорка производа или полазних материјала⁵, као и процену усаглашености са наведеном спецификацијом.

Извештаји: документи о спровођењу одређених провера, пројеката или истрага, заједно са резултатима, закључцима и препорукама.

Израда и контролисање документације

4.1 Све врсте докумената које се користе треба да буду дефинисане и треба их се придржавати. Захтеви треба подједнако да одговарају свим врстама докумената. Сложени системи треба да се разумеју, добро документују, валидирају и треба да се успоставе одговарајуће контроле. Многи документи (упутства и/или записи) могу да се воде на два начина нпр. неки делови документа у електронској, а остали у папирној форми. Веза са главним документима као и мере контролисања главних документа, одобрене

копије, руковање подацима и записима треба да буду наведени како за оне који се воде и у електронској и папирној форми, тако и за оне који се воде на само један од ова два начина. Потребно је да се успостави одговарајућа контрола за електронска документа, као што су обрасци, форме и главни документи. Треба да се успоставе одговарајуће контроле којима се обезбеђује целовитост записа током периода њиховог чувања.

4.2 Документа треба да буду пажљиво дизајнирана, припремљена, прегледана и достављана. Она треба да буду усаглашена са важећим спецификацијама производа, као и одговарајућим деловима из документације поднете надлежној институцији уз захтев за добијање дозволе за производњу и дозволе за стављање лека у промет. Репродуковање радних докумената са оригинала не сме да доведе до грешке.

4.3 Документа која садрже упутства треба да буду одобрена, потписана и датирана од стране одговорних и овлашћених особа. Документа треба да имају недвосмислен садржај и да буду обележена на јединствен начин. Датум ступања на снагу треба да буде дефинисан.

4.4 Документа која садрже упутства треба да буду распоређена на уредан начин и лака за проверу. Стил и језик којим су написана документа треба да одговара њиховој намени. Стандардне оперативне процедуре, радна упутства и методе треба да буду написани у обавезујућем императивном стилу.

4.5 Документа у оквиру система управљања квалитетом треба да буду редовно прегледана и ажурирана.

4.6 Документа не треба да буду писана руком, а у случајевима када је потребно уношење података у документ, треба да се предвиди довољно простора за уношење података.

Добра документациона пракса

4.7 Ручно уношење података у документима треба да се изврши на јасан, читак, неизбрисив начин.

4.8 Записи треба да се воде или попуне у време када се радња обавља и на такав начин да могу да се прате све значајне активности везане за производњу лека.

4.9 Свака исправка података унетих у документ треба да буду потписана и датирана; исправка треба да се уради на такав начин да је могуће читање првобитних података. Ако је применљиво, треба да буде наведен и разлог исправке.

Чување докумената

4.10 Треба јасно да се дефинише који запис се односи на коју производну активност и где се налази тај запис. Мора да се успостави, а по потреби и да се валидира, контрола безбедности докумената, како би се обезбедила њихова целовитост током периода чувања.

4.11 Треба да се успоставе посебни захтеви за документацију о серији лека која мора да се чува најмање годину дана након истека рока употребе готовог производа, или најмање пет година од издавања одобрења за пуштање у промет од стране *QP*, ако је то дужи период. У случају лекова намењених за клиничко испитивање, документација о серији производа мора да се чува најмање пет година од завршетка или званичног прекида последњег клиничког испитивања у коме се користила та серија лека. Захтеви у погледу чувања документације могу да буду наведени и у другим прописима који се односе на специфичне производе (нпр. лекови за напредне терапије), а у којима може да буде одређен дужи период чувања одређених докумената.

4.12 За друге врсте докумената период чувања зависи од активности на које се документ односе. Критична документација, укључујући и изворне податке (нпр. подаци који се односе на извршене валидације и стабилност), а која чини саставни део документације за издавање дозволе за стављање лека у промет, треба да се чува до краја рока на који је дозвола издата. Може се сматрати прихватљивим да се архивирају она документа (нпр. изворни подаци у вези са извршеним валидацијама и извештаји испитивања стабилности) која су у потпуности замењена новим подацима. Оправдање за овакво поступање треба да буде документовано, а треба да се узме у обзир и прописано време чувања за документацију о серији производа; нпр. у случају података о валидацији процеса, пратећи изворни подаци треба да се чувају најмање до

5 Алтернативно, издавање сертификата може, делимично или у потпуности, да се базира на процени података прикупљених у току процеса производње серије лека (резимирани извештаји и извештаји о изузетцима) из података процесне аналитичке технологије (*PAT*) за серију, параметара или мерних података по одобреној документацији дозволе за стављање лека у промет.

рока до када треба да се чувају записи који се односе на све валидационе серије.

У наставку су дати примери потребних докумената. У систему управљања квалитетом треба да буду описани сви документи неопходни за обезбеђење квалитета производа и безбедности пацијената.

Спецификације

4.13 Треба да постоје одобрене и датиране спецификације за полазне супстанце, материјале за паковање и готове производе.

Спецификације за полазне супстанце и материјале за паковање

4.14 Спецификације за полазне супстанце и унутрашње или штампане материјале за паковање, ако је то применљиво, треба да садрже референце, односно упућивање на следеће:

- Опис који обухвата:
 - додељено име и интерну референтну шифру;
 - референцу, односно упућивање на монографију из фармакопеје, ако постоји;
 - одобрене добављаче и, ако је применљиво, оригиналног произвођача;
 - узорак штампаног материјала;
- упутства за узорковање и испитивање;
- квалитативне и квантитативне захтеве са лимитима прихватљивости;
- услове чувања и мере предострожности;
- максимално време складиштења пре поновног испитивања.

Спецификације за међупроизводе и полупроизводе (bulk)

4.15 Спецификације за међупроизводе и полупроизводе (*bulk*) треба да буду доступне за критичне фазе поступка производње или ако су они купљени или испоручени. Ове спецификације треба да буду сличне спецификацијама за полазне материјале или готове производе, ако је применљиво.

Спецификације за готове производе

4.16 Спецификације за готове производе треба да садрже референцу или да упућују на следеће:

- заштићено име производа и референтну шифру где је применљиво;
- формулу;
- опис фармацеутског облика и податке о паковању;
- упутство за узорковање и испитивање;
- квалитативне и квантитативне захтеве са лимитима прихватљивости;
- услове чувања и посебне мере предострожности при руковању, кад је то применљиво;
- рок употребе.

Производна формула и упутства за производњу

За сваки производ и сваку величину серије која се производи треба да постоје званично одобрена производна формула и упутства за производњу.

4.17 Производна формула треба да садржи:

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

4.18 Упутства за производњу треба да садрже:

- место производње и основну опрему која се користи;
- методе или референцу, односно упућивање на методе које ће се користити за припрему осетљиве опреме (нпр. чишћење, склапање, калибрација, стерилизација);

ц) провере које треба да се изврше да би се обезбедило да су опрема и радна места очишћени од претходно произведеног производа, докумената и материјала који нису потребни за планирани процес, као и да је опрема чиста и погодна за употребу;

д) детаљна упутства за производњу корак по корак [(нпр. провера полазних супстанци, претходне припреме, редослед давања супстанци, критични процесни параметри (време мешања, температура и сл.)];

е) упутство за све процесне контроле, са лимитима;

ф) кад је неопходно, захтеве за складиштење производа у *bulk*-у, укључујући неопходне контејнере, обележавање и специјалне услове чувања;

г) све посебне мере предострожности којих се треба придржавати.

Упутства за паковање

4.19 За сваки производ, величину и тип паковања треба да постоји одобрено упутство за паковање. Оно треба да садржи референцу или да упућује на следеће:

а) назив производа; укључујући и број серије *bulk*-а и готовог производа;

б) опис фармацеутског облика и јачину где је то применљиво;

ц) величину паковања представљену бројем, јединичном масом или запремином производа у финалном паковању;

д) комплетан списак свих неопходних материјала за паковање, укључујући количине, димензије и типове, са шифром или референцом, односно упућивањем на спецификацију сваког појединачног материјала за паковање;

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

ф) провере које треба да се изврше да би се обезбедило да су опрема и радна места очишћени од претходно произведеног производа, докумената и материјала који нису потребни за планирани процес, као и да је опрема чиста и погодна за употребу;

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

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

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

Евиденција о производњи серије лека

4.20 Евиденција о производњи серије лека треба да се води за сваку произведену серију. Она треба да се заснива на одговарајућим деловима важеће одобрене производне формуле и упутстава за производњу и треба да садржи следеће податке:

а) назив и број серије производа;

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

ц) потпис или параф извршиоца свих значајних корака у процесу и, где је одговарајуће, особе која је проверила сваки од тих корака;

д) број серије и/или аналитички контролни број, као и количину сваке полазне супстанце која је измерена (укључујући број серије и количину сваке додате супстанце која је у поступку прераде);

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

ф) податке о процесној контроли, потпис или параф особе која је извршила контролу и добијене резултате;

г) добијени принос производа у различитим и релевантним фазама производње;

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

и) одобрење од стране лица одговорног за процес производње.

Напомена: У случају када се валидирани процес континуирано прати и контролише, онда аутоматски прикупљени извештаји могу да се ограниче на резимиране извештаје о усаглашености и извештаје о одступањима, односно извештаје о резултатима ван спецификације (*OOS*)

Евиденција о паковању серије лека

4.21 Евиденција о паковању серије лека треба да се води за сваку произведену серију лека или њен део. Она треба да буде заснована на одговарајућим деловима упутства за паковање.

Евиденција о паковању серије лека треба да садржи следеће податке:

- а) назив и број серије производа;
- б) датум(е) и време(на) извођења појединих операција паковања;
- ц) потпис или параф оператера који је извршио сваки значајан корак у процесу и где је потребно, особе која је проверила сваки од тих корака;
- д) записе о проверама идентитета и усаглашености са упутством за паковање укључујући и резултате процесне контроле;
- е) детаље о извршеним операцијама паковања, укључујући и податке о коришћеној опреми и линијама за паковање;
- ф) увек када је то могуће, узорак штампаног материјала за паковање, укључујући и узорак са одштампаним серијским бројем и роком употребе производа и свим додатно одштампаним подацима;
- г) детаљну белешку о посебним проблемима током паковања или неочекиваним догађајима, са потписаним одобрењем за свако одступање од производне формуле и упутства за производњу;
- х) количину и референтни број или идентификацију за све штампане материјале за паковање и *bulk* производе који су наручени, употребљени, уништени или враћени у складиште и количину добијеног производа, у циљу обрачуна утрошених количина у односу на спецификоване. У случају када се примењују опсежне електронске контроле током паковања, може да се потврди да није неопходно наводити ове податке у Евиденцији о паковању серије лека;
- и) одобрење од стране лица одговорног за процес паковања.

Процедуре и записи

Пријем

4.22 Треба да постоји писана процедура и запис о сваком пријему сваке испоруке полазних супстанци (укључујући међу-производе, производе у *bulk*-у и готове производе) и унутрашњег, спољњег и штампаног материјала за паковање.

4.23 Запис о пријему треба да садржи:

- а) назив испорученог материјала са доставнице и контејнера;
- б) интерни назив и/или шифру материјала, ако је различит од а);
- ц) датум пријема;
- д) назив испоручиоца и назив произвођача;
- е) број серије или референтни број одређен од стране произвођача;
- ф) укупну примљену количину и број примљених контејнера;
- г) додељени контролни број након пријема;
- х) све значајне напомене.

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

Узорковање

4.25 Треба да постоје писане процедуре за узорковање, које описују методе и опрему која ће се користити, количину узорка коју треба узети и све мере предострожности којих се треба придржавати у циљу избегавања контаминације материјала или угрожавања квалитета.

Испитивање

4.26 Треба да постоје писане процедуре за испитивање свих полазних материјала и производа у различитим фазама производње, са описом метода и опреме која ће се користити. О извршеним испитивањима треба да се воде записи.

Остало

4.27 Треба да постоје писане процедуре за одобравање и одбијање полазних материјала и производа, а посебно за пуштање

у промет серија готових производа од стране Квалификованог(их) лица. Сви записи треба да буду доступни Квалификованом лицу (*QP*). Треба да се успостави систем за указивање на посебна запажања и све измене критичних података.

4.28 Треба да се воде записи о дистрибуцији сваке серије производа (лека) како би, у случају потребе, повлачење серије било олакшано.

4.29 Треба у писаној форми да постоје политике, процедуре, протоколи, извештаји и припадајући записи о предузетим мерама или изведеним закључцима, кад је то неопходно, за:

- валидацију и квалификацију процеса, опреме и система;
- склапање опреме и калибрацију;
- трансфер технологије;
- одржавање, чишћење и санитизацију;
- особље, укључујући листу депонованих потписа, податке о обуци за рад и обуци о Доброј произвођачкој пракси, пресвлачењу, заштитној одећи и хигијени, као и начину потврђивања ефективности обуке;
- мониторинг амбијенталних услова;
- контролу штеточина;
- рекламације;
- повлачења лекова из промета;
- повраћај лекова из промета;
- контролу измена;
- истраге одступања и неусаглашености;
- интерне провере квалитета/провере усаглашености са Добром произвођачком праксом;
- резимиране записе, када је то примерено (нпр. преглед квалитета производа);
- проверу (*audit*) добављача.

4.30 Треба да постоје јасна упутства за употребу главне опреме за производњу и контролу квалитета.

4.31 Дневници треба да се воде за већа или критична аналитичка испитивања, производну опрему, као и за производне просторе. У дневницима се хронолошки записује свака употреба производних просторија, опреме/метода, подаци о калибрацијама, одржавању, чишћењу или поправкама, укључујући датуме и име особе(а) која је то извршила.

4.32 Треба да се води попис докумената Система управљања квалитетом.

ПОГЛАВЉЕ 5: ПРОИЗВОДЊА

Принцип

Све производне операције обављају се према јасно дефинисаним процедурама; морају да буду у складу са принципима добре произвођачке праксе, како би добијени производ био захтеваног квалитета и у складу са дозволом за производњу и дозволом за стављање лека у промет.

Општи део

5.1 Само обучено и компетентно особље може да обавља производњу и врши надзор.

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

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

5.4 Сва оштећења контејнера и други недостаци, који могу штетно да утичу на квалитет полазних супстанци, треба да буду истражена, документована, о чему се извештај доставља одељењу контроле квалитета.

5.5 Сви полазни материјали и готови производи, након пријема или завршетка производње, треба да буду физички или административно смештени у карантин све до одобравања њихове употребе или дистрибуције.

5.6 Са купљеним међупроизводима и полупроизводима (*bulk*) при пријему треба поступати као да су полазни материјали.

5.7 Све полазне супстанце и производи треба да се чувају у одговарајућим условима, предвиђеним од стране произвођача, и да се складиште на начин који омогућава раздвајање серија и ротацију залиха.

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

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

5.10 У свакој фази производње производи и материјали треба да буду заштићени од микробиолошке и других врста контаминације.

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

5.12 У току производње, сви материјали, контејнери са полу-производима (*bulk*), главни делови опреме и, ако је применљиво, просторије које се користе, треба да буду обележени или на други начин означени шифром и називом производа или материјала који улазе у процес производње, јачином (кад је неопходно) и бројем серије. Тамо где је применљиво, ознака треба да садржи и податак о фази производње.

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

5.14 Потребно је да се врши провера исправности цевовода (водова) и других делова опреме, који се користе за транспорт производа из једне у другу просторију.

5.15 Колико год је могуће треба да се избегавају сва одступања од писаних упутстава или процедура. Ако до одступања ипак дође, она треба да буду писмено одобрена од стране за то одговорне особе, уз укључивање одељења контроле квалитета, кад је то одговарајуће.

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

Превенција унакрсне контаминације у производњи

5.17 По правилу, у просторијама и са опремом предвиђеном за производњу лекова треба избегавати производњу немедицинских производа али, када је то оправдано, може да буде дозвољено када могу да се примене мере за спречавање унакрсне контаминације лекова, а које су описане у Поглављу 3 ове смернице. Производња и/или складиштење отрова, као што су пестициди (осим када се они употребљавају за производњу лекова) и хербициди, не треба да се обавља у просторијама које се користе за производњу и складиштење лекова.

5.18 Треба да се спречи контаминација полазних супстанци и производа другим супстанцама или производима. Треба да се процени ризик од случајне унакрсне контаминације до које може да дође услед неконтролисаног ослобађања прашине, гасова, испарења, аеросола, генетског материјала или организама из активних супстанци, других полазних материјала и производа у процесу, остатака на опреми и са одеће запослених. Значај овог ризика зависи од типа контаминације и производа који је контаминирају. Производи код којих унакрсна контаминација може да има највећи значај су они који се примењују инјекционо и они који се дају у току дуже временског периода. Међутим, контаминација било ког лека представља ризик за безбедност пацијента који зависи од природе и обима контаминације.

5.19 Унакрсна контаминација треба да се спречи одговарајућим дизајном просторија и опреме, као што је описано у Поглављу 3. Контрола ризика од унакрсне контаминације треба да буде подржана посвећивањем пажње дизајну процеса и спровођењу свих релевантних техничких или организационих мера, укључујући ефективне и поновљиве поступке чишћења.

5.20 Процес управљања ризиком квалитета, који укључује процену јачине и токсиколошку процену, треба да се примени за процену и контролу ризика од унакрсне контаминације производа који су произведени. Потребно је узети у обзир и следеће факторе: дизајн и намену погона/опреме, токове кретања особља

и материјала, микробиолошку контролу, физичко-хемијске карактеристике активних супстанци, карактеристике процеса, поступак чишћења и аналитичке способности за одређивање релевантних лимита утврђених приликом процене производа. Резултат процеса управљања ризиком квалитета треба да буде основ за одређивање да ли и у којој мери просторије и опрема за производњу треба да буду наменски за одређени производ или групу производа. Ово може да се односи на делове опреме који долазе у контакт са производом и који треба да буду наменски, или на целокупан производни погон који треба да буде наменски. У случају када је то оправдано, прихватљиво је обављање производних активности у одвојеним, изолованим производним просторима унутар погона у коме се производи више производа.

5.21 Резултат процеса управљања ризиком квалитета треба да буде основ за одређивање обима техничких и организационих мера потребних за контролу ризика од унакрсне контаминације. Оне обухватају, али нису ограничене на следеће:

Техничке мере:

- i) наменски производни погон (простор и опрема);
- ii) производња у одвојеним производним просторијама са одвојеном опремом за производњу и посебним системом за грејање, вентилацију и хлађење (*HVAC*). Такође, пожељно је да одређени помоћни системи буду изоловани од оних који се користе у другим просторијама;
- iii) дизајн производног процеса, простора и опреме како би се минимизирала могућност унакрсне контаминације током производње, одржавања и чишћења;
- iv) употреба „затворених система” за производњу и пренос материјала/производа од једног до другог дела опреме;
- v) примена система физичких баријера, укључујући изолаторе, као мере изолације;
- vi) контролисано уклањање праша у непосредној близини извора контаминације, нпр. помоћу локализоване екстракције ваздуха;
- vii) наменска опрема, наменски делови опреме који долазе у контакт са производом, или наменски делови опреме који се тешко чисте (нпр. филтери), као и наменски алат за одржавање;
- viii) примена технологије за једнократну употребу;
- ix) употреба опреме која је дизајнирана тако да се лако чисти;
- x) одговарајућа примена ваздушних пропусника и каскаде притисака у циљу спречавања потенцијалне честичне контаминације унутар одређеног простора;
- xi) минимизација ризика од контаминације проузроковане рецикулацијом или поновним уласком непречишћеног или недо-вољно пречишћеног ваздуха;
- xii) примена аутоматизованих система чишћења на месту („*in place*”), чија је ефективност валидирана;
- xiii) одвајање опреме за прање и сушење, као и простора за чување чисте опреме у оквиру заједничких просторија за прање опреме.

Организационе мере:

- i) наменски производни погон или производња у одвојеним (изолованим) производним просторима на бази кампањске, временски раздвојене производње (наменска у одређеном временском периоду), после којих следи поступак чишћења чија је ефективност валидирана;
- ii) држање заштитне одеће у простору у коме се производе производи са посебним ризиком од унакрсне контаминације;
- iii) у случају производа који представљају већи ризик, потврђивање чишћења после сваке производне кампање треба сматрати као начин детекције којим се подржава ефективност приступа управљања ризиком квалитета;
- iv) у зависности од ризика контаминације, потврђивање чистоте површина које не долазе у контакт са производом и праћење чистоте ваздуха унутар производног и околних простора, како би се доказала ефективност контролних мера против честичне контаминације путем ваздуха или контаминације која се механички преноси;
- v) примена посебних мера за руковање отпадом, водом која је контаминирана приликом прања и запрљањем радном одећом;
- vi) евидентирање просипања, случајних незгода и одступања од процедура;
- vii) избор таквог поступка чишћења простора и опреме који сам по себи не представља ризик од контаминације;

viii) израда детаљних записа о процесу чишћења којима се доказује да је чишћење обављено у складу са одобреном процедуром, као и употреба етикета о статусу чистоће простора и опреме;

ix) кампањска употреба заједничких просторија за прање опреме;

x) надзор радног понашања особља како би се обезбедила ефективност обуке и поштовање релевантних процедуралних контрола.

5.22 Мере заштите од унакрсних контаминације и њихова ефективност треба да се периодично проверава на основу утврђених процедура.

Валидација

5.23 Студије валидације треба да појачају Добру произвођачку праксу и треба да се спровode према дефинисаним процедурама. Резултате и закључке ових студија треба записати.

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

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

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

Полазни материјали

5.27 Избор, квалификација, одобравање и праћење добављача, односно произвођача полазних материјала, као и набавка и пријем полазних материјала треба да буду документовани у оквиру Фармацеутског система квалитета. Обим надзора треба да буде пропорционалан ризику који представљају поједини полазни материјали, узимајући у обзир њихово порекло, процес њихове производње, сложеност ланца снабдевања, као и крајњу употребу лека који ће се производити од тих полазних материјала. Треба да постоје докази о одобравању сваког добављача/материјала. Запослени који су укључени у ове активности треба да имају ажурне информације о добављачима, ланцу снабдевања и пратећим повезаним ризицима. Кад год је то могуће, полазне материјале треба набављати директно од произвођача полазног материјала.

5.28 Захтеви у погледу квалитета полазних материјала које је поставио произвођач, треба да се размотре и усагласе са добављачима. Одговарајући аспекти производње, испитивања и контроле, укључујући и захтеве у погледу руковања, обележавања, паковања и дистрибуције, рекламација, повлачења из промета и одбијање, треба да буду документовани у закљученом уговору о квалитету или спецификацији.

5.29 За одобравање и одржавање статуса добављача активних супстанци и помоћних супстанци (ексципијенаса) неопходно је следеће:

Активне супстанце⁶

Треба да се успостави следљивост у ланцу снабдевања активних супстанци, а пратећи ризици, од сировина за производњу активних супстанци до готовог производа – лека, треба да се званично процењују и периодично проверавају. Треба да се предузимају одређене мере за смањење ризика за квалитет активне супстанце.

Записи о ланцу снабдевања и следљивост сваке активне супстанце (укључујући и сировине за производњу активне супстанце) треба да буду доступни и да се чувају код произвођача или увозника активне супстанце који се налази на територији ЕЕА.

Треба да се врши провере (*audit*) произвођача и дистрибутера активних супстанци у циљу потврђивања усаглашености са захтевима добре произвођачке праксе за активне супстанце и добре праксе у дистрибуцији активних супстанци. Произвођач лекова утврђује усаглашеност са наведеним добрим праксама, било на основу личне провере или провере коју је у његово име извршило друго лице са којим је произвођач закључио уговор. У случају ветеринарских лекова провере се обављају на основу процене ризика.

Трајање и обим провере (*audit*) треба да буду одговарајући како би се у потпуности и прецизно утврдила усаглашеност са Добром произвођачком праксом, а нарочито у погледу могуће унакрсне контаминације другим материјалима који се производе на истом месту производње. У извештају провере (*audit*) треба да се наведе све што је било предмет провере, комплетан налаз стања, као и све неусаглашености које су утврђене. Такође, наводе се и све потребне корективне и превентивне мере.

Контролне и поновљене провере (*audit*) треба да се спроведу у интервалима дефинисаним на основу управљања ризиком квалитета, како би се осигурало одржавање стандарда и наставила набавка активне супстанце преко одобреног ланца набавке.

Помоћне супстанце (ексципијенси)

Помоћне супстанце и њихови добављачи треба да се контролишу у складу са резултатима формализоване процене ризика квалитета која одговара „Смерницама за формализовану процену ризика за одређивање одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћне супстанце које се употребљавају у производњи лекова за хуману употребу” Европске Комисије.

5.30 Код сваког пријема полазних материјала треба да се провери целовитост паковања, укључујући и запечаћеност контејнера ако је применљиво, као и усаглашеност података са наруџбенице, доставнице и етикета добављача са подацима које је произвођачу лекова доставио одобрени произвођач и добављач полазног материјала. Провере које се врше приликом пријема сваке испоруке треба да се документују.

5.31 Уколико се испоручени полазни материјал састоји од више различитих серија, свака серија мора појединачно да се разматра у процесу узорковања, испитивања и одобравања за употребу.

5.32 Полазни материјали у складштима треба да буду обележени на одговарајући начин (видети тачку 5.13). Етикета треба да садржи најмање следеће информације:

i) додељено име и интерну референтну шифру, где је то применљиво;

ii) контролни број додељен након пријема;

iii) кад је применљиво, статус (нпр. у карантину, на испитивању, одобрен, одбијен);

iv) када је применљиво, датум истека рока употребе или датум када је неопходно поновно испитивање квалитета.

Уколико је у примени потпуно компјутеризован систем складиштења, не морају све наведене информације да буду на етикети.

5.33 Треба да се успостави одговарајућа процедура или мере за потврду садржаја сваког контејнера полазних супстанци. Контејнери са полупроизводима (*bulk*) из којих су узорци узети треба да буду обележени (видети Поглавље 6).

5.34 За производњу лекова треба да се употребљавају само полазни материјали чију је употребу одобрила контрола квалитета и чији је рок употребе исправан.

5.35 Произвођачи лекова су одговорни за контролу квалитета полазног материјала⁷ у складу са одобреном документацијом дозволе за стављање лека у промет. Произвођачи лекова могу да користе комплетне или делимичне резултате испитивања од одобреног произвођача полазног материјала, али најмање, у складу са Анексом 8, морају самостално да изврше тестове идентификације садржаја⁸ сваке примљене серије.

5.36 Образложење за поверавање послова контроле квалитета полазног материјала треба да буде оправдано и документовано, а следећи захтеви треба да буду испуњени:

i) Посебна пажња треба да се обрати на контролу дистрибуције (транспорт, промет на велико, складиштење и испорука) како би се одржале карактеристике квалитета полазних материјала и обезбедило да резултати испитивања и даље одговарају испорученом полазном материјалу;

ii) Произвођач лека треба, лично или преко трећег лица, да врши провере (*audit*) код даваоца услуга испитивања и то у временским интервалима одређеним на основу ризика на месту уговорне контроле квалитета (укључујући и узорковање) полазног материјала, у циљу обезбеђивања усаглашености са Добром произвођачком праксом, спецификацијама и аналитичким методама описаним у документацији дозволе за стављање лека у промет;

7 Сличан приступ треба примењивати за паковни материјал, како је наведено у тачки 5.45

8 Идентификација садржаја полазних материјала треба да се врши у складу са методама и спецификацијама из документације дозволе за стављање лека у промет

6 У члану 46. б Директиве 2001/83/ЕС дати су специфични захтеви за увоз активних супстанци које ће се користити за производњу хуманих лекова

iii) Сертификат анализе произвођача/добављача полазног материјала треба да буде потписан од стране овлашћеног лица одговарајућих квалификација и искуства. Потписом се потврђује да је свака серија полазног материјала контролисана према захтевима спецификације, осим ако посебно није достављена оваква потврда;

iv) Произвођач лека треба да има одговарајуће искуство у пословању са произвођачем полазног материјала (укључујући и искуство у пословању преко добављача), што подразумева и преглед квалитета свих претходно испоручених серија полазног материјала и историјат усаглашености квалитета пре редуковања обима контроле квалитета коју врши произвођач лекова.

Свака значајна промена у производњи и контроли квалитета треба да се размотри;

v) Произвођач лека треба такође (у сопственој или уговорној лабораторији контроле квалитета) да изврши комплетну контролу квалитета полазног материјала у одговарајућим временским интервалима који су одређени на основу анализе ризика и да те резултате упоређи са резултатима из сертификата анализе произвођача или добављача полазног материјала како би се проверила њихова поузданост. У случају да се утврди било какво неслагање резултата, произвођач лекова треба да спроведе истрагу неусаглашености и да предузме одговарајуће мере. Прихватање сертификата анализе произвођача или добављача полазног материјала треба да се прекине до завршетка спровођења тих мера.

5.37 Полазне супстанце могу да одмере и издају само овлашћене особе, на основу писаног упутства, како би се обезбедило да одговарајућа полазна супстанца буде тачно одмерена у чист и одговарајуће обележен контејнер.

5.38 Маса или запремина сваке издате полазне супстанце треба да се независно провери и о томе треба да се направи запис.

5.39 Полазни материјали издати за производњу једне серије производа, треба да се држе на једном месту и обележе на одговарајући начин.

Производни процеси: међупроизводи и полупроизводи (*bulk*)

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

5.41 Међупроизводи и полупроизводи (*bulk*) треба да се чувају под одговарајућим условима.

5.42 Критични процеси треба да буду валидирани (видети одељак „валидација” из овог поглавља).

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

5.44 Свако значајно одступање од очекиваног приноса, треба да буде документовано и испитано.

Материјал за паковање

5.45 Избору, квалификацији, одобравању и одржавању добављача унутрашњег и штампаног материјала за паковање треба да се посвети слична пажња као у случају полазних супстанци.

5.46 Посебна пажња треба да се обрати на штампани материјал за паковање. Он треба да се чува под одговарајућим, безбедним условима како би се спречио неовлашћен приступ. Сечене етикете и други штампани материјал у расутом стању треба да се чува и транспортује у одвојеним затвореним контејнерима како би се избегла замена. Материјал за паковање може да се изда за употребу само од стране овлашћене особе, на основу одобрене и документоване процедуре.

5.47 Свакој испоруци или серији унутрашњег или штампаног материјала за паковање треба да се додели посебна референтна шифра или идентификациона ознака.

5.48 Застарело или неупотребљено унутрашње паковање или штампани материјал за паковање треба да се униште, о чему треба да се воде записи.

Процес паковања

5.49 Приликом припреме процеса паковања, посебна пажња треба да се посвети смањењу ризика од унакрсне контаминације,

забуне или замене. Различити производи не треба да се пакују један у близини другог, осим ако између постоји физичка баријера.

5.50 Пре почетка процеса паковања треба да се предузму мере како би се обезбедило да су радни простор, линија за паковање, машина за штампање података и остала опрема чисти и да нема производа, претходно коришћених полазних материјала или документације који нису потребни за тај процес паковања. Чистоћа линије за паковање треба да се провери на основу одговарајуће контролне листе.

5.51 Назив и број серије производа који се пакује, треба да буде назначен на сваком месту за паковање, односно линији за паковање.

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

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

5.54 Након пуњења и затварања контејнера, њихово обележавање треба да се изврши што је пре могуће. Ако то није могуће, треба да се примене одговарајуће процедуре како би се спречила забуна или погрешно обележавање производа.

5.55 Исправност података за штампу (на пример број серије, рок употребе), који треба да се штампају одвојено или у току паковања, треба да се провери и о томе води запис. Посебна пажња треба да се посвети ручном штампању, које треба да се проверава у одговарајућим интервалима.

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

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

5.58 Штампани и утиснути подаци на материјалу за паковање треба да буду уочљиви и отпорни на изблеђивање и брисање.

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

i) општи изглед паковања;

ii) комплетност паковања;

iii) да ли је употребљен одговарајући производ и материјал за паковање;

iv) да ли су исправни подаци који су додатно штампани;

v) да ли је исправан рад линијских монитора.

Узорци узети са линије за паковање не треба да се враћају на паковање.

5.60 Производи који су били укључени у неочекивани догађај могу поново да се врате на процес паковања након специјално обављеног надзора, истраге неочекиваног догађаја и одобрења од стране одговорне особе. Треба да постоји детаљан запис о оваквом догађају.

5.61 Треба да се истражи и на одговарајући начин образложи свако значајно или неочекивано неслагање количина уочено током поређења броја произведених јединица готовог производа са бројем јединица полупроизвода (*bulk*) и штампаног материјала за паковање.

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

Готови производи

5.63 До пуштања серије лека у промет, готови производи треба да се чувају у карантину, под условима утврђеним од стране произвођача.

5.64 Процена квалитета готових производа и одговарајуће документације пре одобравања за пуштање производа у промет дата је у Поглављу 6 (Контрола квалитета).

5.65 Након одобравања за пуштање серије лека у промет, готов производ треба да се чува у складишту као употребљива залиха, под условима утврђеним од стране произвођача.

Одбијени, прерађени и враћени материјали

5.66 Одбијени материјали и производи треба да буду видљиви обележени као такви и да се чувају одвојено у за то предвиђеном простору за који је ограничен приступ. Они треба или да се врате добављачу, односно произвођачу или, кад је то применљиво, прераде или униште. Било која предузета активност треба да буде одобрена и забележена од стране за то одговорне особе.

5.67 Враћање у процес производње већ одбијеног производа врши се само у изузетним случајевима. То је дозвољено само у случају ако квалитет готовог производа није угрожен, уколико су захтеви из спецификације испуњени и ако се то обавља у сагласности са дефинисаном и одобреном процедуром након процене могућег ризика. О поновном пуштању у процес производње треба да постоји запис.

5.68 Регенерисање целокупне или дела серије која по квалитету одговара серији истог производа у одређеној фази производње треба претходно да буде одобрено. Ово регенерисање треба да се изврши према дефинисаној процедури, након процене могућих ризика, укључујући и могући утицај на предвиђени рок употребе. Треба да постоји запис о регенерисању серије.

5.69 Потреба за додатним испитивањима сваког готовог производа који је био у поступку прераде или производа у који је уграђена регенерисана серија, треба да се размотри од стране одељења контроле квалитета.

5.70 Производ враћен из промета, а који је био ван контроле произвођача, треба да буде уништен, осим ако је квалитет тог производа несумњиво задовољавајући, у ком случају може да се размотри његово поновно стављање у промет, поново обележавање или регенерисање у следећу серију, само ако је одељење контроле квалитета извршило критичку процену у складу са писаном процедуром. Приликом овакве процене треба да се узме у обзир природа производа, посебни услови чувања, стање и историјат производа, као и време које је протекло од тренутка када је пуштен у промет. У случају када постоји било каква сумња у квалитет производа, он се не сме поново пустити у промет односно поново употребити, али је дозвољено обављање основних хемијских поступака у циљу регенерисања активних супстанци. Свака предузета активност треба да буде документована на одговарајући начин.

Несташица лека због проблема, односно ограничења у производњи

5.71 Произвођач лека треба да обавести носиоца дозволе за стављање лека у промет о проблемима, односно ограничењима у производњи због којих може да дође до поремећаја у снабдевању тим леком. Ово обавештење треба да буде достављено благовремено како би носилац дозволе за стављање лека у промет могао да обавести надлежне институције о проблему у снабдевању тим леком, у складу са захтевима националне регулативе.

ПОГЛАВЉЕ 6: КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Принцип

Ово поглавље треба да се чита заједно са свим релевантним поглављима смернице добре произвођачке праксе.

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

Општи део

6.1 Сваки носилац дозволе за производњу лекова треба да има Одељење Контроле квалитета. Контрола квалитета треба да буде потпуно независна од свих других служби, и под руководством

особе са одговарајућом квалификацијом и искуством, која на располагању има једну или више контролних лабораторија. За ефективно и поуздано обављање свих испитивања контроле квалитета обезбеђују се сви потребни ресурси.

6.2 Основна задужења руководиоца контроле квалитета наведени су у Поглављу 2. Одељење Контроле квалитета обавља и друге активности, као што су нпр. успостављање, валидација и имплементација свих процедура у вези са контролом квалитета, надгледање контроле референтних и/или контролних узорака готових производа и полазних супстанци када је то применљиво, обезбеђивање исправног обележавања паковања материјала и производа, обезбеђивање праћења стабилности производа, учешће у истражи рекламација које се односе на квалитет производа итд. Све активности контроле квалитета треба да се обављају у складу са писаним процедурама и, кад је то неопходно, да буду забележене у одговарајућим записима.

6.3 Процена квалитета готовог производа треба да обухвати све значајне факторе, укључујући услове производње, резултате процесне контроле, преглед документације о производњи (укључујући и паковање), усаглашеност са спецификацијом готовог производа као и контролу финалног паковања готовог производа.

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

Добра контролна лабораторијска пракса

6.5 Просторије и опрема контролних лабораторија треба да одговарају општим и специфичним захтевима за контролу квалитета који су дати у Поглављу 3. Да би се избегла случајна унакрсна контаминација, лабораторијска опрема не треба да се рутински премешта између простора високог ризика. Нарочито микробиолошка лабораторија треба да буде организована тако да се ризик од унакрсне контаминације минимизира.

6.6 Запослени, просторије и опрема у лабораторији треба да буду прилагођени захтевима који зависе од природе и обима производње. Коришћење уговорних лабораторија у складу са принципима датим у Поглављу 7, односно уговорна контрола квалитета може да буде прихватљива из одређених разлога, али то треба да буде наведено у записима о контроли квалитета.

Документација

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

- i) спецификације;
- ii) процедуре које описују узорковање, испитивање, записе (укључујући аналитичке радне листе и/или лабораторијске свеске), вођење записа и верификацију;
- iii) процедуре и записи о калибрацији/квалификацији инструмената и одржавању опреме;
- iv) процедуре за истрагу резултата ван спецификације (*OOS*) и резултата ван тренда (*OOT*);
- v) извештаји аналитичког испитивања и/или сертификати анализе;
- vi) подаци о мониторингу амбијенталних услова (вода, ваздух и остали помоћни системи), кад се захтевају;
- vii) записи о валидацији аналитичких метода, кад је применљиво.

6.8 Сва документација контроле квалитета која се односи на Евиденцију о производњи серије лека треба да се чува како је наведено у Поглављу 4 ове смернице.

6.9 За неке податке (нпр. резултати аналитичких испитивања, обрачун приноса, контрола амбијенталних услова итд.) препоручује се вођење записа на такав начин који омогућава процену тренда. Сваки резултат ван тренда или ван спецификације треба да буде истражен.

6.10 Поред информација које су саставни део Евиденције о производњи серије лека и други изворни подаци као што су лабораторијска свеска и/или записи треба да се чувају и буду увек доступни.

6.11 Узимање узорка треба да се обави и о томе води запис у складу са одобреном писаном процедуром која описује:

- i) поступак узорковања;
- ii) опрему која се користи;
- iii) количину узорка коју треба узети;
- iv) упутство за сваку неопходну поделу узорка;
- v) тип и квалитет контејнера за узорке;
- vi) начин обележавања узоркованих контејнера;
- vii) сваку посебну меру предострожности коју треба поштовати, посебно оне које се односе на узорковање стерилног или опасног материјала;
- viii) услове чувања;
- ix) упутство за чишћење и одржавање опреме за узорковање.

6.12 Узорци треба да буду репрезентативни за серију полазне супстанце или производа од којих су узорковани. Ради праћења најкритичнијих фаза процеса производње (нпр. почетак или крај процеса) могу се узети и други узорци. Избор плана узорковања мора да буде образложен на одговарајући начин и заснован на приступу управљања ризиком.

6.13 Контејнери за узорке треба да имају етикету са означеним садржајем, бројем серије, датумом узорковања, као и бројем контејнера из кога је узорак узет. Њима треба да се рукује на такав начин да се минимизира могућност ризика од замене, као и да се узорци заштите од неодољивих услова током чувања.

6.14 Детаљна упутства о контролним и референтним узорцима дата су у Анексу 19.

Испитивања

6.15 Аналитичке методе испитивања треба да буду валидне. Лабораторија која примењује аналитичку методу за коју није сама извршила иницијалну, односно оригиналну валидацију, треба да преиспита валидност методе испитивања. Све методе испитивања приказане у документацији која се прилаже уз захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет треба да се касније спроводе рутински, у складу са одобреним методама.

6.16 Добијени резултати треба да се забележе. Резултати параметара који представљају карактеристике квалитета или се сматрају критичним треба да се проверавају и да се прати њихов тренд како би се гарантовало да су добијени резултати доследни. Све прорачуне треба критички испитати.

6.17 О извршеним испитивањима треба да се воде записи који садрже најмање следеће податке:

- i) назив материјала или производа и где је применљиво и фармацевтски облик;
- ii) број серије и назив произвођача и/или добављача;
- iii) референцу, односно упућивање на одговарајућу спецификацију и методу испитивања;
- iv) резултате испитивања, укључујући примедбе и прорачуне, и референце, односно упућивање на све сертификате анализе;
- v) датум испитивања;
- vi) потпис или параф особе која је обавила испитивања;
- vii) потпис или параф особе која је верификовала испитивање и прорачуне;
- viii) јасну одлуку о одобравању или одбијању (или другу одлуку о статусу материјала или производа) и потпис, са датумом, именоване одговорне особе;
- ix) референцу, односно упућивање на опрему која је коришћена.

6.18 Сва испитивања у процесу производње (процесна контрола), укључујући и она која се обављају од стране запослених у производњи, треба да се изврше по методама испитивања одобреним од стране контроле квалитета и резултати забележе.

6.19 Посебна пажња треба да се обрати на квалитет лабораторијских реагенаса, растворе, лабораторијске стаклене посуде, референтне стандарде и хранљиве подлоге. Они треба да се припреме у складу са писаним процедурама.

6.20 Референтни стандарди треба да одговарају њиховој намени. Треба да буду јасно наведене и документоване њихова квалитетација и сертификација за ту намену. Када постоје фармакопејски референтни стандарди званично признатог порекла, они се првенствено употребљавају као примарни референтни стандарди,

осим ако другачије није у потпуности оправдано (употреба секундарних стандарда је дозвољена ако је њихова следљивост до примарног стандарда доказана и документована). Ове фармакопејске материјале треба користити за намену која је наведена у монографији, ако није другачије одобрено од стране националне надлежне институције.

6.21 Лабораторијски реагенси, раствори, референтни стандарди и подлоге треба да буду обележени датумом припреме и датумом почетка њихове употребе и потписом особе која их је припремила. Датум истека рока употребе реагенаса и хранљивих подлога треба да буде назначен на етикету, као и посебни услови чувања. За волуметријске растворе потребно је да се назначи и последњи датум стандардизације и важећи фактор.

6.22 Датум пријема свих материјала који се користе у методама испитивања (нпр. реагенси, раствори и референтни стандарди) треба да буде назначен на контејнеру. Треба се придржавати упутства за њихову употребу и чување. У неким случајевима може да буде потребно испитивање идентификације и/или друга испитивања полазних супстанци за припрему реагенаса након пријема или пре употребе.

6.23 Хранљиве подлоге се припремају у складу са препоруком произвођача, осим када је другачије научно доказано. Својства свих хранљивих подлога треба да се провере пре њихове употребе.

6.24 Употребљене микробиолошке подлоге и сојеви треба да се деконтаминирају у складу са стандардном процедуром и да се са њима рукује тако да се спречи унакрсна контаминација и задржавање остатака. Треба да се одреди, документује и научно оправда рок употребе микробиолошких подлога у употреби.

6.25 Животиње које се користе за испитивања полазних материјала или производа, треба да се на одговарајући начин чувају у карантину пре употребе. Начин чувања и контроле треба да обезбеди њихову погодност за намеравању употребу. Потребно је да буду адекватно идентификовани и да се воде одговарајући записи који приказују историјат њихове употребе.

Програм континуираног праћења стабилности

6.26 После пуштања у промет треба да се прати стабилност производа по одговарајућем континуираном програму, који омогућава откривање било каквог проблема у вези са стабилношћу производа у паковању у коме је пуштено у промет (нпр. промена нивоа нечистоћа, ослобађање активне супстанце итд.).

6.27 Сврха програма континуираног праћења стабилности је праћење производа у току рока употребе, односно да се докаже да производ остаје или да се може очекивати да остаје у оквиру граница спецификације, ако се чува под декларисаним условима чувања.

6.28 Програм континуираног праћења стабилности се углавном односи на производе у њиховом финалном паковању у коме се пуштају у промет, али може да се примени и на полупроизводе (*bulk*). На пример, ако се полупроизвод (*bulk*) чува у току дужег временског периода пре поступка паковања и/или отпремања са места производње до места паковања, потребно је да се испита утицај амбијенталних услова чувања на стабилност готовог производа. Додатно, потребно је да се размотри и утицај на интермедијере/међупроизводе који се чувају и користе након дужег временског периода. Стабилност реконституисаног производа треба да се испита током развоја производа и није потребно континуирано праћење његове стабилности. Међутим, када је релевантно, може да се прати и стабилност реконституисаног производа.

6.29 Програм континуираног праћења стабилности треба да буде описан у писаном протоколу, у складу са општим захтевима Поглавља 4, а резултати приказани у облику извештаја. Опрема која се користи за континуирано праћење стабилности (пре свега коморе за праћење стабилности) треба да буде квалификована и одржавана у складу са општим захтевима Поглавља 3 и Анекса 15.

6.30 Протокол за континуирано праћење стабилности треба да обухвати време до краја рока употребе производа, и треба да садржи најмање следеће податке:

- i) број серије(а) производа посебно за сваку јачину и различите величине серија, ако је применљиво;
- ii) одговарајуће физичке, хемијске, микробиолошке и биолошке методе испитивања;
- iii) критеријуме прихватљивости;
- iv) референце, односно упућивање на методе испитивања;

- v) опис система затварања контејнера;
- vi) термине испитивања (временске интервале испитивања);
- vii) опис услова чувања (треба користити услове предвиђене *ICH/VICH* смерницама за дугорочна испитивања стабилности, у складу са обележавањем производа);
- viii) остале параметре специфичне за одређени лек.

6.31 Протокол за континуирано праћење стабилности може да се разликује од иницијалног протокола за дугорочно испитивање стабилности који је предат у саставу документације за добијање дозволе за стављање лека у промет уколико је оправдано и документовано у протоколу (нпр. учесталост испитивања, или у случају усклађивања са *ICH/VICH* препорукама).

6.32 Број серија и учесталост испитивања треба да обезбеде довољан број података за процену тренда. Уколико не постоји оправдање за другачији приступ, у програм континуираног праћења стабилности треба да се укључи најмање једна произведена серија лека годишње, у свакој појединачној јачини и сваком типу примарног паковања (осим ако у одређеној години лек није произведен). За производе код којих програм континуираног праћења стабилности захтева испитивање на животињама и не постоје алтернативне валидиране методе, учесталост испитивања може да се одређује на основу анализе којом се процењује однос ризика и користи (*risk-benefit*). Уколико је то научно оправдано у протоколу, може да се примени принцип груписања (*bracketing*) и сортирања (*matrixing*).

6.33 У одређеним ситуацијама, у програм континуираног праћења стабилности треба да се укључе и додатне серије. На пример, испитивање стабилности у току рока употребе треба да се изврши након сваке значајне промене или значајних одступања процеса или паковања. Такође, за укључивање у програм треба да се узму у обзир и сви поступци прераде, дораде или регенерисања.

6.34 Резултати континуираног праћења стабилности треба да буду доступни кључном особљу, а нарочито Квалификованом лицу за пуштање серије лека у промет. Уколико се континуирано праћење стабилности врши ван места производње полупроизвода (*bulk*) или готовог производа, треба да постоји писани уговор између уговорних страна. Надлежним институцијама треба на месту производње да буду доступни на увид резултати континуираног испитивања стабилности.

6.35 Одступање од спецификације или појава неубичајеног тренда, треба да буду истражени, а потврђено одступање резултата од спецификације или појава негативног тренда који утичу на серије лека у промету, пријављени надлежној институцији. Могући утицај на квалитет серија лека у промету треба да се размотри у складу са Поглављем 8 ове смернице и у консултацији са надлежним институцијама.

6.36 Сажетак свих прикупљених података, укључујући и све у међувремену изведене закључке о програму праћења стабилности лека, треба да буде у писаној форми и ажуриран. Овај сажетак треба да буде предмет периодичног прегледа.

Трансфер аналитичких метода

6.37 Пре трансфера аналитичке методе, лабораторија из које се врши трансфер треба да потврди да аналитичка метода одговара оној која је описана у документацији дозволе за стављање лека у промет или релевантној техничкој документацији. Треба да се прегледа иницијална, односно оригинална валидација аналитичке методе у циљу провере усаглашености са захтевима *ICH/VICH* смернице. Пре трансфера аналитичке методе треба да се изврши и документује анализа разлика у циљу утврђивања потребе за додатном валидацијом.

6.38 Трансфер аналитичких метода из једне лабораторије (лабораторија која преноси) у другу лабораторију (лабораторија која прима), треба да буде описан у детаљном протоколу.

6.39 Протокол трансфера аналитичке методе треба да садржи најмање следеће параметре:

- i) идентификовање испитивања која ће се вршити и релевантне аналитичке методе која се преноси;
- ii) идентификовање додатних захтева у погледу обуке;
- iii) идентификовање стандарда и узорака који ће се испитивати;
- v) идентификовање свих посебних услова транспорта и чувања материјала који ће се испитивати;

vi) критеријуми прихватљивости који су засновани на важећој валидацији методе и који су у складу са захтевима смерница *ICH/VICH*.

6.40 Одступања од протокола треба да се истраже пре завршетка процеса техничког трансфера. Извештај о техничком трансферу треба да документује упоредни исход процеса и да идентификује области које захтевају неопходне ревалидације аналитичке методе, ако је то применљиво.

6.41 У случају трансфера одређених аналитичких метода (нпр. *NIR* – блиска инфрацрвена спектроскопија), потребно је упућивање на посебне захтеве описане у другим европским смерницама.

ПОГЛАВЉЕ 7: ПОВЕРЕНЕ АКТИВНОСТИ

Принцип

Било која активност која је обухваћена Смерницама добре производњачке праксе, а чије је обављање поверено, треба да буде дефинисана на одговарајући начин, договорена и контролисана како би се избегли неспоразуми који могу да доведу до незадовољавајућег квалитета производа или рада. Мора да постоји писани уговор између даваоца и примаоца уговора којим су јасно дефинисане обавезе сваке уговорне стране. У Систему управљања квалитетом даваоца уговора јасно мора да буде наведен начин на који Квалификовано лице пушта сваку серију производа у промет извршавајући све законске и уговорне обавезе под пуном одговорношћу.

Напомена:

Ово поглавље говори о одговорностима произвођача у односу на надлежне институције земаља чланица ЕУ, а везано за добијање дозволе за производњу и дозволе за стављање лека у промет. Овим се не жели ни на који начин утицати на одговорност примаоца и даваоца уговора према корисницима, што је предмет других закона ЕУ и националних закона.

Општи део

7.1 Треба да постоји закључен писани уговор којим су обухваћене поверене активности, производи или процеси на које се поверене активности односе, са свим техничким детаљима уговора.

7.2 Сви договори о повереним активностима, укључујући и све предложене измене техничких или других детаља уговора, треба да буду у складу са важећим прописима и дозволом за стављање лека у промет, када је то применљиво.

7.3 У случају када произвођач лека није истовремено и носилац дозволе за стављање лека у промет, између њих треба да постоји закључен одговарајући уговор који садржи принципе описане у овом поглављу.

Давалац уговора

7.4 Фармацеутски систем квалитета даваоца уговора треба да обухвати контролу и процену свих поверених активности. Давалац уговора је у крајњем одговоран да обезбеди контролу поверених активности. Ови процеси треба да обухватају принципе управљања ризиком квалитета и посебно да садрже:

7.5 Пре поверавања активности давалац уговора треба да изврши процену законитости пословања примаоца уговора, његове подобности и компетентности за успешно извршење уговорених послова. Давалац уговор ја одговоран и да су одредбе уговора у сагласности са принципима ове смернице.

7.6 Давалац уговора треба примаоцу уговора да обезбеди све информације неопходне за извршавање уговорених послова у складу са важећим прописима и документацијом достављеном уз захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет. Давалац уговора треба да обезбеди да је примаоца потпуно обавештен о свим проблемима у вези са производом или поступцима који могу штетно да утичу на простор, опрему, запослене, остале полазне материјале или друге производе.

7.7 Давалац уговора треба да прати и контролише поверене активности које обавља примаоца уговора и да утврди потребу за неопходним побољшањима.

7.8 Давалац уговора је одговоран за преглед и процену записа и резултата у вези са повереним активностима. Такође, давалац

уговора треба, лично или на основу изјаве Квалификованог лица (QP) примаоца уговора, да обезбеди да се са свим полазним материјалима или производима које му је испоручио прималац уговора поступало у складу са Смерницама добре произвођачке праксе и дозволом за стављање лека у промет.

Прималац уговора

7.9 Прималац уговора мора да има одговарајуће просторије, опрему, знање и искуство за коректно извршење активности предвиђених уговором.

7.10 Прималац уговора треба да гарантује да сви производи, полазни материјали и подаци који су му достављени, одговарају њиховој предвиђеној намени.

7.11 Прималац уговора не треба да пренесе трећој страни ни један од послова који су му поверени по уговору, без претходне процене и сагласности даваоца уговора. Договори између примаоца уговора и било које треће стране треба да обезбеде да су подаци и резултати подговорених активности, укључујући и податке о процени подобности треће стране, доступни на исти начин као и између првобитних уговорних страна.

7.12 Прималац уговора не треба да врши неodobрене измене које нису предмет уговора, а које могу штетно да утичу на квалитет уговорених активности.

7.13 Прималац уговора треба да зна да су све уговорене активности, укључујући и уговорну контролу квалитета, предмет инспекције надлежних органа.

Уговор

7.14 Уговор, у писаној форми, закључен између даваоца и примаоца треба да прецизира њихове појединачне одговорности, као и размену информација које се односе на поверене активности. Технички аспекти уговора треба да буду написани од стране компетентне особе са одговарајућим знањем о повереној активности и Смерницама добре произвођачке праксе. Сви уговори о повереним активностима морају да буду у складу са важећим прописима и документацијом достављеном уз захтев за добијање дозволе за стављање лека у промет и одобрени од обе стране.

7.15 У уговору треба да буду јасно дефинисане одговорности уговорних страна за сваки корак поверене активности, нпр. управљање знањем, трансфер технологије, ланац дистрибуције, подговарање, квалитет и набавка материјала, контрола квалитета и одобравање за употребу полазних материјала, производња и контрола квалитета лека (укључујући и процесне контроле, узорковање и испитивање узорака).

7.16 Сви записи и документација у вези поверених активности (нпр. документација о производњи, контроли квалитета и дистрибуцији лека), као и референтни узорци треба да се чувају код даваоца услуга или да му буду доступни. Документација неопходна за процену квалитета лека у случају рекламација, сумње у појаву фалсификованог лека, мора да буде доступна и дефинисана у релевантној процедури даваоца уговора.

7.17 Уговор треба да омогући даваоцу уговора да изврши проверу уговорених активности које обавља прималац уговора или заједнички договорени подговорари.

ПОГЛАВЉЕ 8: РЕКЛАМАЦИЈЕ, ДЕФЕКТИ КВАЛИТЕТА И ПОВЛАЧЕЊЕ ЛЕКА ИЗ ПРОМЕТА

Принцип

У циљу заштите здравља људи и животиња, треба да се успостави систем и одговарајуће процедуре у складу са којима се воде записи, врше процене, истраге и преглед рекламација, укључујући и потенцијалне дефекте квалитета, на основу којих се, ако је то потребно, ефективно и брзо из промета повлаче лекови за примену у хуманој или ветеринарској медицини, као и лекови намењени за клиничко испитивање. Приликом истраге и процене дефеката квалитета, као и у процесу доношења одлуке о повлачењу лека из промета, одређивања корективних и превентивних мера и других мера за смањење ризика, треба да се примене принципи управљања ризиком квалитета. Принципи управљања ризиком квалитета дати су у Поглављу 1.

Надлежне институције треба да буду благовремено обавештене о утврђеном дефекту квалитета лека (грешка у производњи лека, неодговарајући квалитет лека, откривање фалсификованог лека, неусаглашеност са дозволом за стављање лека у промет или спецификацијом производа, или неки други озбиљан проблем у вези са квалитетом), односно лека намењеног за клиничко испитивање, због кога може да се повуче лек из промета или може да дође до поремећаја у снабдевању леком. Када се за лек који је у промету утврди да није у складу са дозволом за стављање у промет, не постоји захтев да се о томе обавесте надлежне институције уколико степен неусаглашености одговара ограничењима наведеним у Анексу 16 у погледу поступања код непланираних одступања.

У случају поверених активности, закључени уговор треба да дефинише улогу и одговорности произвођача лека, носиоца дозволе за стављање лека у промет и/или спонзора, као и свих трећих релевантних страна, у вези процене, доношења одлуке, достављања информација и спровођења мера за смањење ризика од неусаглашеног производа. Смернице у вези уговора дате су у Поглављу 7. Ти уговори треба да обухвате и начин на који се контактирају одговорне особе за поступање у случају дефекта квалитета и повлачења лека из промета сваке од уговорних страна.

Особље и организација

8.1 За управљање истрагом у случају рекламација и дефекта квалитета, као и доношење одлуке о мерама које је потребно предузети у случају потенцијалног ризика, треба да се одреди особље са одговарајућом обуком и искуством. Ове особе треба да буду независне од служби продаје и маркетинга, осим ако другачије није оправдано. Ако ни једна од ових особа није Квалификовано лице одговорно за пуштање у промет предметне серије или серија лека, QP треба званично и благовремено да буде обавештено о свим истрагама, мерама за смањење ризика и повлачењу из промета.

8.2 Треба да постоји довољно особља и ресурса за одговарајуће поступање, процену, истрагу и преглед рекламација и дефекта квалитета, као и за спровођење свих мера за смањење ризика. Треба да постоји и довољно обученог особља и ресурса за управљање узајамном комуникацијом са надлежним институцијама.

8.3 Треба узети у обзир учешће мултидисциплинарних тимова укључујући и одговарајуће обучено особље службе за управљање квалитетом.

8.4 У случају када се поступање са рекламацијама и дефектом квалитета управља на централном нивоу у оквиру организације, треба да се документују улоге и одговорности укључених страна. Међутим, управљање на централном нивоу не сме да доведе до кашњења у истрази и управљању истрагом.

Процедуре за поступање и истрагу рекламација и потенцијалних дефеката квалитета

8.5 Треба да постоји писана процедура са описаним мерама које треба предузети у случају пријаве рекламације. Свака рекламација треба да буде документована и процењена како би се утврдило да ли представља потенцијални дефект квалитета или је друге природе.

8.6 Посебна пажња треба да се посвети утврђивању да ли се рекламација или сумња у дефект квалитета односи на фалсификовање.

8.7 Рекламације које не указују на потенцијални дефект квалитета треба да се документују на одговарајући начин и проследи тим или особи задуженој за истрагу и поступање са рекламација те врсте (нпр. пријаве сумње на нежељена дејства лека).

8.8 Треба да постоје процедуре за олакшавање поступања по захтеву за испитивање квалитета серије лека, као подршка за истрагу пријављеног нежељеног дејства.

8.9 Када се покрене истрага дефекта квалитета, треба да постоји процедура која обухвата најмање следеће:

- i) опис пријављеног дефекта квалитета;
- ii) одређивање класе дефекта квалитета. У том циљу може да се изврши провера или контрола квалитета референтних и/или резервних узорака, а у неким случајевима треба да се изврши преглед документације о производњи серије лека, документације о контроли квалитета серије лека, као и записа о дистрибуцији (нарочито за производе осетљиве на температуру);

iii) потребу да се тражи узорак или повраћај из промета производа на који се односи рекламација, а када је узорак доступан, потребу да се изврши одговарајућа процена;

iv) процену ризика који представља дефект квалитета, на основу озбиљности и класе дефекта квалитета;

v) процес доношења одлуке који ће се користити у вези са потенцијалном потребом за предузимање мера за смањење ризика у ланцу дистрибуције, као што су повлачење лека или његове серије из промета или друге мере;

vi) процену утицаја повлачења лека из промета на доступност лека пацијентима/за животиње на било ком захваћеном тржишту, као и потребу обавештавања надлежних институција о таквом утицају;

vii) достављање обавештења унутар и ван компаније о дефекту квалитета и спроведеној истрази;

viii) утврђивање потенцијалног основног узрока дефекта квалитета;

ix) потребу да се утврде и спроведу одговарајуће корективне и превентивне мере (САРА), као и за процену ефективности тих мера.

Истрага и доношење одлуке

8.10 Све информације о могућем дефекту квалитета треба да буду документоване, укључујући све изворне податке. Оправданост и обим свих пријављених дефеката квалитета треба да буду документовани и процењени у складу са принципима управљања ризиком квалитета, као подршка за доношење одлуке о обиму истраге и мерама које је потребно предузети.

8.11 Ако се открије или се сумња у неисправност једне серије производа, потребно је проверити и друге серије тог лека, а у неким случајевима и друге лекове, како би се утврдило да ли су и оне неисправне. Посебно треба испитати оне серије лека које садрже делове неисправне серије или неисправне компоненте.

8.12 Истрага дефекта квалитета треба да обухвати и преглед претходних извештаја о дефекту квалитета или друге релевантне информације које могу да укажу на специфичне или проблеме који се понављају, а који захтевају пажњу и евентуално даље регулаторне мере.

8.13 Све одлуке донете у току и после истраге дефекта квалитета треба да одговарају нивоу ризика који дефект квалитета представља, као и озбиљности сваке неусаглашености са захтевима дозволе за стављање лека у промет/спецификације производа или Смјерницама добре производњачке праксе. Одлуке треба да буду донете на време, како би се сачувала безбедност пацијената/животиња, као и да су сразмерне нивоу ризика.

8.14 Иако у раним фазама истраге нису увек доступне свеобухватне информације о природи и обиму дефекта квалитета, неопходно је да процени доношења одлука обезбеде предузимање одговарајућих мера за смањење ризика у одговарајућем тренутку током те истраге. Све одлуке и мере предузете у вези са дефектом квалитета треба да буду документоване.

8.15 Произвођач лекова треба о дефекту квалитета благовремено да обавести носиоца дозволе за стављање лека у промет/спонзора и све надлежне институције у случају када дефект квалитета може да проузрокује повлачење лека из промета или поремећај у снабдевању.

Анализа основног узрока и корективне и превентивне мере

8.16 Током истраге дефекта квалитета потребно је применити одговарајући ниво анализе основног узрока. У случајевима када не може да се утврди прави узрок (узроци) настанка дефекта квалитета, пажња треба да се усмери на утврђивање највероватнијег основног узрока.

8.17 У случају када се сумња или је доказано да је људска грешка узрок дефекта квалитета, то треба да буде образложено водећи рачуна да се не превиде процесне, процедуралне или системске грешке или проблеми, ако постоје.

8.18 Треба да се дефинишу и предузму одговарајуће корективне и превентивне мере (САРА) у вези са дефектом квалитета. Ефективност ових мера треба да се прати и процењује.

8.19 Потребно је да се врши преглед записа о дефекту квалитета и редовно да се врши анализа тренда у случају сваке појаве специфичних или проблема који се понављају, а који захтевају пажњу.

Повлачење производа из промета и друге мере за смањење ризика

8.20 Треба да се успоставе писане процедуре које се редовно прегледају и ажурирају по потреби, како би се предузеле било које активности повлачења лека из промета или спровеле друге мере за смањење ризика.

8.21 После пуштања серије лека у промет, сваки повраћај из промета због дефекта квалитета треба да се посматра и у вези са њим поступа као да је у питању повлачење из промета (ова одредба се не примењује у случају повраћаја или враћања из промета узорака лека ради истраге дефекта квалитета).

8.22 Треба да се обезбеди могућност тренутног започињања поступка повлачења лека у било које време. У одређеним случајевима поступак повлачења лека из промета треба да се покрене у циљу заштите здравља људи или животиња, пре утврђивања узрока и класе дефекта квалитета.

8.23 Записи о дистрибуцији серије/производа треба да буду лако доступни особама одговорним за спровођење поступка повлачења и да садрже довољно информација о veleprodajama и купцима којима се лек директно испоручује (адресе, бројеви телефона/факса у радно време и ван радног времена, испоручене серије и количине), укључујући и податке о извезеним производима и достављеним узорцима.

8.24 У случају лекова намењених за клиничко испитивање, треба да буду позната сва места испитивања и наведене земље и дестинације у којима се налазе места испитивања. Када се клинички испитују лекови за које је издата дозвола за стављање у промет, произвођач лека треба, у сарадњи са спонзором, да обавести носиоца дозволе за стављање лека у промет о сваком дефекту квалитета који може да се доведе у везу са леком за који је издата дозвола. Када је потребно хитно повлачење лека спонзор треба да спроведе процедуру за хитно откривање идентитета лека (дешифровање). Спонзор треба да обезбеди да се током ове процедуре открива идентитет маскираног производа у оној мери у којој је то потребно.

8.25 Након консултација са надлежним институцијама, треба да се размотри до ког нивоа у ланцу дистрибуције ће се вршити повлачење лека, узимајући у обзир потенцијални ризик за здравље људи или животиња и сваки утицај који предложено повлачење лека може да има. Надлежне институције треба обавестити и у случајевима када се предлаже повлачење из промета серије лека којој је истекао рок употребе (у случају лекова са кратким роком употребе).

8.26 О намери повлачења лека из промета треба унапред да буду обавештене све надлежне институције земаља у којима је производ дистрибуиран. За озбиљне случајеве (нпр. случајеви који могу озбиљно да утичу на здравље пацијената или животиња), хитне мере за смањење ризика (као што је повлачење лека из промета) могу да се предузму пре обавештавања надлежних институција. Кад год је могуће, пре спровођења, треба да се покуша да се контактирају надлежне институције и са њима успостави договор.

8.27 Треба размотрити да ли предложена мера повлачења лека из промета може на различите начине да утиче на разна тржишта, а када је то случај, потребно је, у договору са надлежним институцијама, предузети одговарајуће мере за смањење ризика специфичне за свако тржиште. У зависности од терапијских индикација, треба да се размотри ризик од несташице одређеног лека за који не постоји терапијска алтернатива, и то пре доношења такве одлуке за смањење ризика као што је повлачење лека из промета. Свака одлука да се не предузме мера за смањење ризика у случају када је она потребна, треба претходно да буде договорена са надлежним институцијама.

8.28 До доношења одлуке о даљем третману, лекови повучени из промета треба да се обележе на одговарајући начин и чувају одвојено у обезбеђеном и за то предвиђеном простору. Званичан распоред свих повучених серија лекова треба да буде документован. Образложење за доношење одлуке о евентуалној доради/преради лекова повучених из промета треба да буде документовано и размотрено са надлежним институцијама. У случају разматрања могућности за стављање у промет серије лека која је дорађена/прерађена, треба да се размотри преостали рок употребе те серије лека.

8.29 Поступак повлачења лека из промета треба да се документује у свим фазама до његовог завршетка, а завршни извештај,

у писаној форми, треба да обухвати и обрачун дистрибуираних количина и количина лека повучених из промета.

8.30 Ефективност поступка повлачења лека из промета треба периодично да се проверава у циљу потврђивања да је он и даље одговарајући и свеобухватан. Ова провера треба да обухвати ситуације у току и ван радног времена, а треба размотрити и потребу да се изврши симулација поступка повлачења из промета у циљу провере његове ефективности. Провера ефективности поступка повлачења треба да буде документована и образложена.

8.31 Осим повлачења из промета, могу да се размотре и друге мере за смањење потенцијалног ризика у случају дефекта квалитета. Такве мере могу да обухватају достављање писаног упозорења здравственим радницима о употреби серије лека за коју постоји могућност да је неисправна. Овакве мере за смањење ризика треба, за сваки појединачан случај, да се размотре са надлежним институцијама.

ПОГЛАВЉЕ 9: ИНТЕРНЕ ПРОВЕРЕ

Принцип

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

9.1 У циљу потврђивања усаглашености са принципима обезбеђења квалитета, потребно је периодично, по унапред дефинисаном плану, проверавати особље, просторије, опрему, документацију, производњу, контролу квалитета, дистрибуцију лекова, решавање рекламација и повлачење лекова из промета и интерне провере.

9.2 Интерне провере, независно и детаљно, треба да обавља компетентна особа(е) запослена код произвођача лекова. Независне провере извршене од стране спољних експерата могу такође да буду корисне.

9.3 О свим интерним проверама треба да се води запис. Извештај треба да садржи сва запажања уочена током провере, као и предлоге корективних мера. Такође, треба да се воде записи о накондно предузетим мерама.

АНЕКС 1 ПРОИЗВОДЊА СТЕРИЛНИХ ЛЕКОВА

Принцип

Производња стерилних производа подлеже посебним захтевима у циљу минимизације ризика од микробиолошке контаминације, контаминације честицама и пирогеним супстанцама. Производња стерилних производа у многоме зависи од вештина, обучености и понашања особља. Обезбеђење квалитета је од посебног значаја, тако да се при овој врсти производње морају строго поштовати пажљиво успостављене и валидиране методе израде и процедуре. У погледу стерилности и других аспеката квалитета, не сме се ослањати искључиво на завршне поступке производње и завршну контролу квалитета готовог производа.

Напомена:

Анекс не даје детаљне методе за одређивање микробиолошке и честичне чистоће ваздуха, површина и др. Овај анекс садржи референце, односно упућује на друга документа као што су EN/ISO стандарди.

Опште одредбе

1. Производњу стерилних производа треба обављати у чистим просторима („чистим собама“) са обезбеђеним уласком особља и/или опреме и материјала преко ваздушних пропусника. Чисти простори треба да се одржавају према одговарајућем стандарду чистоће, а довод ваздуха треба да буде преко филтера одговарајуће ефикасности.

2. Различите поступке припреме компоненти, израде производа и пуњења треба обављати у одвојеним просторима у оквиру чистог простора. Производни поступци су подељени у две категорије: прва – они у којима се производ стерилише на крају процеса (завршна, односно терминална стерилизација), и друга – они који се, у некој или у свим фазама, спроводе асептично.

3. Чисти простори за производњу стерилних производа су класификовани у складу са захтеваним карактеристикама окружења. Сваки производни поступак захтева одговарајући ниво чистоће окружења у току рада, како би се минимизирао ризик од микробиолошке и честичне контаминације производа или материјала којима се рукује.

Да би се задовољили услови „стања у раду“, ови простори треба да буду дизајнирани тако да се постигне одговарајући дефинисан ниво чистоће ваздуха у „стању мировања“. „Стање мировања“ је оно стање при коме су све инсталације постављене и у оперативном су стању, производна опрема је комплетно постављена, али особље које треба да ради није присутно. „Стање у раду“ је оно стање при коме инсталације функционишу на дефинисан начин, уз присуство и рад претходно одређеног броја особља.

„Стање у раду“ и „стање мировања“ треба дефинисати за сваку чисту собу или више функционално повезаних чистих соба.

Постоје 4 класе чистих простора за производњу стерилних лекова:

Класа А: ограничена зона у којој се врше високо ризични поступци, нпр. простор у којем се врши поступак пуњења, затварања бочица, простор у коме се налазе отворене ампуле и бочице, простори у којима се успостављају асептичне везе. По правилу се такви услови постижу у радном простору са ламинарним протоком ваздуха. Системи ламинарног протока ваздуха треба да обезбеде уједначену брзину ваздуха од 0,36 m/s – 0,54 m/s (препоручена вредност) на радним позицијама у чистим просторима са директно изложеним материјалом, односно производом.

Одржавање ламинарног протока ваздуха треба да буде доказано и валидирано.

Модел једносмерног протока ваздуха који је мање брзине од препоручених вредности може да се користи у затвореним изолаторима и кабинетима чијем радном простору може да се приђе само преко система рукавица/рукав.

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

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

Класификација чистих соба и уређаја за чист ваздух

4. Чисте собе и уређаји за чист ваздух се класификују према стандарду EN/ISO 14644-1. Класификација треба јасно да се разликује од радног процеса амбијенталног мониторинга. Максимално дозвољена концентрација честица у ваздуху за сваку класу је дата у следећој табели:

максималан број дозвољених честица/m³ једнак или изнад вредности из табеле				
	„стање мировања“		„стање у раду“	
класа	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	није дефинисано	није дефинисано

5. Приликом одређивања броја честица у сврху класификације, за зону класа А запремина узорка не сме да буде мања од 1 m³ по месту узорковања. За класу А број честица одговара класи ISO 4.8 а класификација је одређена лимитом за честице величине ≥ 5,0 µm. За класу В (у „стању мировања“), број честица одговара класи ISO 5 за обе величине честица. За класу С (у „стању мировања“ и у „стању у раду“), класификација одговара ISO 7 и ISO 8. Број честица у зони класа D (у „стању мировања“) одговара класи ISO 8. За потребе класификације, стандард EN/ISO 14644-1 дефинише минималан број места узорковања, као и запремину узорка у зависности од максималног броја честица највеће величине за сваку класу и начина процене добијених резултата.

6. За потребе класификације, треба да се користи преносиви бројач са кратким цревом за узорковање, због релативно веће брзине таложења честица величине ≥ 5,0 µm код система даљинског узорковања са дугачким цревом. У системима са једносмерним протоком ваздуха треба да се користе сонде за узорковање намењене за примену у изокинетичким условима.

7. Класификација у условима „стања у раду“ може да се доказује у нормалним радним условима, симулираним радним

условима или током теста симулације асептичног процеса (*media fill*) као симулација најгорег случаја. У стандарду EN/ISO 14644-1 дате су информације о тестирању како би се доказала континуирана усаглашеност за сваку одређену класу чистоте.

Мониторинг чистих соба и уређаја за чист ваздух

8. Чисте собе и уређаје за чист ваздух треба рутински пратити током рада, а позиције се одређују на основу званичне одобрене анализе ризика и резултата добијених током класификације чистих соба и/или уређаја за чист ваздух.

9. За зону класе А мониторинг честица треба да се врши током целокупног периода трајања критичног процеса, укључујући и склапање опреме, осим у случају када је доказано да контаминант из процеса може да оштети бројач честица или када представља опасност, нпр. живи организми или радиолошка опасност. У том случају мониторинг током рутинског подешавања опреме треба да се изврши пре излагања ризику. Мониторинг честица треба да се обавља и током симулације процеса. За зону класе А треба да се обезбеди таква учесталост мониторинга и одговарајућа запремина узорка, да могу да се обухвате све интервенције, пролазни догађаји и било какво погоршање система, као и активирање аларма за прекорачење упозоравајућих лимита. Прихватљиво је да, када је процес пуњења у току, није увек могуће доказати ниске нивое честица величине $\geq 5,0 \mu\text{m}$ на месту пуњења због стварања честица или капљица из самог производа.

10. За зону класе В препоручује се сличан систем мониторинга, мада учесталост узорковања може да буде мања. Значај мониторинга честица је одређен ефективношћу раздвајања између зоне класе А и класе В. За зону класе В треба да се обезбеди таква учесталост мониторинга и одговарајућа запремина узорка, да може да се обухвати свака промена нивоа контаминације и погоршање система, као и активирање аларма за прекорачење упозоравајућих лимита.

11. Системи за мониторинг честица у ваздуху могу да чине независни бројачи честица; мрежа секвенцијално доступних места узорковања повезаних помоћу разводника на један бројач честица; или комбинација ова два система. Изабрани систем мора да буде одговарајући за величину честица која се прати. Када се користе даљински системи узорковања, дужина црева и пречник било које кривине у цреву мора да се узме у обзир у контексту губитака честица у цреву. Приликом избора система за мониторинг треба да се узме у обзир сваки ризик који потиче од материјала који се користе у производним операцијама, на пример материјали који садрже живе организме или радиофармацевтике.

12. Количина узорка за потребе мониторинга коришћењем аутоматизованих система обично зависи од брзине узорковања тог система. Није неопходно да запремина узетог узорка буде иста као запремина коришћена за званичну класификацију чистих соба и уређаја за чист ваздух.

13. У зонама класе А и В, од изузетног значаја је мониторинг концентрације честица величине $\geq 5,0 \mu\text{m}$, као важан алат за рано откривање отказа система. Повремено повећање броја честица величине $\geq 5,0 \mu\text{m}$ може да буде лажно због електронске буке, свелости, случајности итд. Међутим, узастопни или редовни резултати ниских нивоа концентрације ових честица указују на могућу контаминацију коју је неопходно истражити. Овакви случајеви могу да указују на почетак отказивања *HVAC* система, опреме за пуњење, или на лошу праксу током склапања и подешавања опреме и рутинских операција.

14. Максималан број честица наведен у табели за „стање мировања” треба да се достигне након кратког периода измене ваздуха („испирања”) које износи 15–20 минута (препоручена вредност) после завршетка процеса, без присуства оператора.

15. Мониторинг у зонама С и Д класе у „стању у раду” треба да се врши у складу са принципима управљања ризиком квалитета. Захтеви и упозоравајући/акциони лимити зависе од природе операција које се обављају, али треба да се достигне препоручени период „испирања”.

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

17. Примери операција које се врше у различитим класама чистоте дати су у табели (такође, видети и тачке 28. и 35).

класа	за производе који се стерилишу на крају процеса (видети тачке 28–30)
A	Пуњење производа, уз неубичајени ризик
C	Припрема раствора, уз неубичајени ризик. Пуњење производа
D	Припрема раствора и компонента за следеће пуњење

класа	за асептичне поступке (видети тачке 31–35)
A	Асептична припрема и пуњење
C	Припрема раствора за филтрацију
D	Руковање компонентама након прања

18. Кад се обављају асептични процеси, треба да се врши учестао мониторинг уз употребу метода као што су: таложне плоче, волуметријско узорковање ваздуха, као и узимање узорака са површина (нпр. брисеви и контактне плоче). Методе узорковања које се користе у „стању у раду” не треба да нарушавају заштиту простора. Резултати мониторинга обавезно треба да се размотре при прегледу документације о производњи серије, како би се одбрило њено пуштање у промет. Мониторинг површина и особља треба да се спроведе након извршења критичних процеса. Потребно је спроводити додатни микробиолошки мониторинг и ван производног процеса, нпр. после валидације система, чишћења и санитизације.

19. У следећој табели дати су препоручени лимити за микробиолошка испитивања чистих простора у „стању у раду”.

препоручени лимити микробиолошке контаминације (а)				
класа	узорак ваздуха cfu/m ³	таложне плоче (пречник 90 mm) cfu/4 дата (b)	контактне плоче (пречник 55 mm) cfu/плата	отисак рукавице, 5 прстију cfu/рукавица
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Напомене:

а) дате су средње вредности.

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

20. За мониторинг честица и микробиолошки мониторинг треба да се успоставе одговарајући упозоравајући и акциони лимити. Стандардним оперативним процедурама треба да се пропишу корективне мере за случајеве прекорачења ових лимита.

Технологија изолатора

21. Коришћење технологије изолатора у циљу минимизације интервенције људи у производним просторима, може да доведе до значајног смањења ризика од микробиолошке контаминације из окружења производа који се израђују асептично. Постоји велики број различитих типова изолатора и уређаја за пренос, односно трансфер, у и из изолатора. Изолатор и његово непосредно окружење треба да буду дизајнирани тако да се у свакој од ових зона постиже одговарајући квалитет ваздуха. Изолатори се праве од различитих материјала, који су више или мање подложни пуцању и пропуштању. Уређаји за пренос, односно трансфер, могу да буду различити, од оних са једним или двоструким вратима до потпуно затворених система у чијем саставу постоје механизми стерилизације.

22. Пренос, односно трансфер материјала из изолатора и у изолатор је један од највећих потенцијалних извора контаминације. Генерално, простор унутар изолатора је локализована зона за обављање високоризичних операција, мада се прихвата да у радном простору код свих типова изолатора не мора да постоји ламинарни проток ваздуха.

23. Класа чистоте ваздуха која се захтева за непосредно окружење зависи од дизајна изолатора и његове примене. Чистоћа ваздуха у непосредном окружењу изолатора треба да се контролише, а код асептичног процеса она треба да буде најмање D класе.

24. Изолатори могу да се користе тек након спроведене одговарајуће валидације. Валидација треба да обухвати све критичне факторе изолаторске технологије, на пример, квалитет ваздуха унутар и изван изолатора, санитизацију изолатора, процес преноса и интегритет изолатора.

25. Мониторинг треба да се обавља рутински и треба да обухвати често испитивање пропустљивости изолатора и система рукавица у саставу изолатора.

26. Уређаји за формирање/пуњење/затапање су наменски направљене машине, у којима се током једног континуираног процеса формира контејнер од термопластичног гранулата, пуни и онда затапа, помоћу једне аутоматске машине. Опрема за формирање/пуњење/затапање која се користи за асептичан поступак производње и која има ефикасан „ваздушни туш” А класе чистоће, може да се инсталира у простору најмање С класе чистоће, под условом да се користи заштитна одећа прописана за класу А/В. У „стању мировања” окружење треба да задовољава лимите за живе и неживе честице, а у току рада само лимите за живе честице. Опрему за формирање/пуњење/затапање која се користи за израду производа који се термилно стерилишу, треба инсталирати у окружењу који је најмање D класе чистоће.

27. Због ове специјалне технологије, посебну пажњу треба обратити најмање на следеће:

- дизајн и квалификацију опреме,
- валидацију и поновљивост чишћења „на лицу места” (CIP) и стерилизације „на лицу места” (SIP),
- услове окружења чистог простора у коме је опрема смештена,
- обуку и облачење особља,
- све интервенције на критичним деловима опреме, укључујући и асептично монтирање пре почетка пуњења.

Производи који се стерилишу на крају процеса

28. Како би ризик од микробиолошке и честичне контаминације био низак, припрема компоненти и већине производа погодних за филтрацију и стерилизацију, треба да се обавља у простору најмање класе D. Када за производ постоји висок или неубичајен ризик од микробиолошке контаминације (нпр. када производ активно потпомаже раст микроорганизама, када мора дуго да се чува пре стерилизације, или када производ није могуће производити у потпуности у затвореним судовима), припрема треба да се врши у простору класе C.

29. Пуњење производа који се стерилишу на крају процеса производње, треба да се обавља у окружењу најмање класе C.

30. Када је производ изложен неубичајеном ризику од контаминације из окружења, на пример зато што се пуњење обавља споро или када контејнери/бочице за пуњење имају широко грло или када је потребно да буду изложени утицају окружења дуже од неколико секунди пре затварања, пуњење треба да се врши у простору класе А, у окружењу које одговара најмање класи C. Припрема и пуњење масти, крема, суспензија и емулзија по правилу треба да се обавља у простору класе C пре завршне, односно терминалне стерилизације.

Асептична припрема

31. После прања, компонентама треба да се рукује у окружењу које је најмање класе D. Руковање стерилним полазним материјалима и компонентама, осим ако касније током производње подлежу стерилизацији или филтрацији кроз филтере који задржавају микроорганизме, треба да се обавља у простору класе А, са окружењем класе B.

32. Припрема раствора који се стерилно филтрирају током процеса, треба да се врши у простору класе C, а уколико се не врши стерилна филтрација, припрема материјала и производа треба да се врши у простору класе А, са окружењем класе B.

33. Руковање и пуњење асептично припремљених производа треба да се врши у простору класе А, са окружењем класе B.

34. Пре завршетка затварања, пренос делимично затворених контејнера, као што је случај код лиофилизације, треба да се обавља у простору класе А, са окружењем класе B, или у потпуно затвореним тацнама за пренос у простору класе B.

35. Припрему и пуњење стерилних масти, крема, суспензија и емулзија треба вршити у простору класе А, са окружењем класе B, када је производ изложен утицају амбијенталних услова, а не подлеже накнадној филтрацији.

Особље

36. У чистим просторима треба да буде присутан само минималан број особа, што је посебно важно у току асептичног

процеса. Инспекције и контроле треба обављати што је могуће даље изван чистих простора.

37. Сво особље (укључујући и оно задужено за чишћење и одржавање) које ради у овим просторима треба редовно обучавати о свим важним аспектима битним за исправну производњу стерилних производа. Ова обука треба да обухвати и хигијену, као и основне елементе микробиологије. Када спољно особље, које није прошло такву обуку, треба увести у чист простор (нпр. уговорни извођачи неких радова или редовног одржавања), посебну пажњу треба посветити упутствима која им се дају и њиховом надзору.

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

39. Високи стандарди личне хигијене и чистоће су веома битни. Особљу, укљученом у производњу стерилних производа, треба дати упутства да пријаве свако стање које може да доведе до расипања великог броја или различитих врста контаминаната; потребни су периодични здравствени прегледи за таква стања. Одговорна особа за стерилну производњу треба да предузме одговарајуће мере у вези особља које може да представља непримерену микробиолошку опасност.

40. Ручни сатови, шминка и накит не треба да се носе у чистим просторима.

41. Пресвлачење и прање треба да се обавља у складу са писаном процедуром која је установљена тако да се минимизира контаминација одеће која се носи у чистом простору или преношење контаминаната у чисте просторе.

42. Одећа и њен квалитет треба да одговарају процесу и класи чистоће радног простора. Исту треба носити тако да производ буде заштићен од контаминације.

43. Опис одеће која је захтевана за сваку класу:

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

– **Класа C:** Коса и кад је то применљиво брада и бркови треба да буду покривени. Треба да се носи заштитна одећа из једног или два дела, која је скупљена на зглобовима, и са високим окочним, као и одговарајућа обућа или назувци. Са заштитне одеће и обуће практично не треба да опадају влакна или честице.

– **Класа A/B:** Капуљача треба у потпуности да покрива косу и кад је то применљиво браду и бркове; треба је увући у окочни одел; маска за лице треба да се носи како би се спречило распривање капљица. Треба да се носе одговарајуће стерилисане гумене или пластичне рукавице које нису посуте пудером, као и стерилисана или дезинфикована обућа. Ногавице панталона треба да буду увучене у обућу, а рукави одеће у рукавице. Заштитна одећа практично не треба да одаје влакна или честице, и треба да задржи честице са тела.

44. У просторије за пресвлачење које воде у просторије класе чистоће B и C не треба уносити одећу која се носи напољу. За сваког радника који улази у простор класе A/B, треба да се обезбеди чисто, стерилно (стерилисано или на одговарајући начин санитизовано) заштитно одело за сваки улазак. Рукавице треба редовно да се дезинфикују током рада. Маске и рукавице треба да се мењају најмање при сваком уласку.

45. Одећа за чисте просторе треба да се пере и њоме се поступа на такав начин да се не скупљају додатни контаминанти који касније могу да се расипају у простор. Ове радње треба да се врше у складу са писаним процедурама. Пожељно је да постоје одвојене перионице за заштитну одећу за чисте просторе. Неадекватно поступање са одећом оштећује влакна и повећава ризик од расипања честица.

Просторије

46. У чистим просторима све изложене површине треба да буду глатке, непропусне и без пукотина како би се расипање или накупљање честица или микроорганизама минимизирало и како би се омогућила поновљена примена средстава за чишћење и дезинфекцију, тамо где се они користе.

47. Да би се смањило накупљање прашине и да би се олакшало чишћење, не треба да постоје удубљења која се не могу очистити, а присуство избочина, полица, ормара и прибора треба да буде минимално. Врата треба да буду тако дизајнирана тако да се избегну удубљења која се не могу очистити; из тог разлога су клизна врата непожељна.

48. Спунтене таванице треба да буду потпуно затворене како не би дошло до контаминације из простора изнад њих.

49. Цеви, канали и други водови треба да буду тако инсталирани да се не стварају удубљења, незаптивени отвори и површине које се тешко чисте.

50. Сливници и одводи у просторима класе А/В у којима се обавља асептичан поступак производње нису дозвољени. У другим просторима између машине или сливника и одвода треба да постоји ваздушни прекид који раздваја одводну цев и одвод. У чистим собама ниже класе чистоће треба поставити подне одводе са поклопцем или бесповратним системом за воду како би се спречило враћање течности.

51. Просторије за пресвлачење треба да су направљене као ваздушни пропусници који се користе тако да обезбеђују физичку развојеност различитих фаза пресвлачења и тако да се контаминација заштитне одеће микроорганизмима и честицама минимизира. Треба их ефективно „испирати“ филтрираним ваздухом. Последња фаза простора за пресвлачење треба, у стању мировања, да буде исте класе чистоће као и просторија у коју тај простор води. Понекад је пожељно да постоје одвојене просторије за пресвлачење при уласку и изласку из чистих простора. Уређаји за прање руку, углавном, треба да постоје само у првој фази просторије за пресвлачење у објекту.

52. Не треба да се истовремено отварају обоје врата ваздушног пропусника. Треба поставити систем међусобног блокирања (*interlock system*) или систем визуелног и/или звучног упозорења, како би се спречило отварање више од једних врата у истом тренутку.

53. Довод филтрираног ваздуха треба да одржава надпритисак и проток ваздуха у односу на околне просторе ниже класе чистоће под свим радним условима, и треба ефективно да „испира“ простор. Повезане просторије различитих класа чистоће треба да имају разлику у притиску од 10–15 paskala (препоручене вредности). Посебну пажњу треба обратити заштити зоне највећег ризика, односно где су производ и чисте компоненте које долазе у контакт са производом изложени утицају непосредног окружења. Бројне препоруке у вези са доводом ваздуха и диференцијалним притиском могу се модификовати тамо где је неопходно да се задрже поједини материјали као што су патогени, високо токсични, радиоактивни или материјали, односно производи са живим вирусима или бактеријама. За неке операције може да буде неопходно да се изврши деконтаминација простора и третман ваздуха који излази из чистог простора.

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

55. Треба да се обезбеди систем упозорења који указује на грешку у доводу ваздуха. Индикатори разлике притисака треба да буду постављени између простора у којима су те разлике важне. Ове разлике притиска треба редовно да се записују или документују на неки други начин.

Опрема

56. Транспортна трака не треба да пролази кроз преграду између простора класе А или В и производног простора ниже класе чистоће ваздуха, осим ако се трака стално стерилише (нпр. у тунелу за стерилизацију).

57. Колико год је то могуће, опрема, техничке инсталације, уређаји и прибор треба да буду тако дизајнирани и инсталирани да поступак одржавања и поправке могу да се врше изван чистог простора. Уколико је потребна стерилизација, треба је извршити након комплетног поновног монтирања, кад год је то могуће.

58. Када се одржавање опреме обавља унутар чистог простора, тај простор треба да буде очишћен, дезинфикован и/или стерилисан, како је одговарајуће, пре поновног започињања производње, ако су захтевани стандарди чистоће и/или асептични услови током активности одржавања опреме нарушени.

59. Постројења за третман и систем за дистрибуцију воде треба да буду тако дизајнирани, направљени и одржавани да обезбеде поуздан извор воде одговарајућег квалитета. Они не треба да раде изван дизајнираног капацитета. Вода за ињекције треба да се производи, складишти и дистрибуира на начин који спречава раст микроорганизама, на пример, уз сталну циркулацију на температури изнад 70° C.

60. Сва опрема као што су стерилизатори, системи за вентилацију и филтрирање ваздуха, филтери за ваздух и гасове, постројења за третман воде, производњу, складиштење и дистрибуцију воде, треба да се валидирају и одржавају према плану; њихова поновна употреба треба да буде одобрена.

Санитизација

61. Санитизација у чистим просторима је од посебне важности. Чишћење треба да се обави у складу са писаним програмима. Када се користе дезинфекциона средства, треба користити више од једне врсте. Мониторинг треба спроводити редовно како би се открио развој резистентних сојева.

62. Микробиолошка чистоћа дезинфекционих средстава и детерџената треба да се прати; разблажене растворе треба држати у претходно очишћеним контејнерима и треба их складиштити само у оквиру дефинисаног временског периода, осим ако су стерилисани. Дезинфекциона средства и детерџенти који се користе у просторима класе А и В треба пре употребе да буду стерилни.

63. За смањење микробиолошке контаминације на недоступним местима може да буде од користи фумигација чистих простора.

Производни процес

64. Мере предострожности треба да се предузму како би се минимизирала контаминација током свих процеса, укључујући и фазе пре стерилизације.

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

66. Валидација асептичног процеса треба да укључи тест симулације процеса уз коришћење хранљиве подлоге (*media fill*). Избор хранљиве подлоге треба да се заснива на фармацеутском облику производа, као и селективности, бистрини, концентрацији и погодности за стерилизацију саме хранљиве подлоге.

67. Тест симулације процеса треба, у што је могуће већој мери, да подражава рутински асептичан поступак производње и да обухвати све критичне кораке који потом следе у производњи. Такође, треба да се узму у обзир различите интервенције за које се зна да се догађају током редовне производње, као и ситуације најгорег случаја.

68. Тест симулације процеса треба обавити као почетну/иницијалну валидацију на три узастопна задовољавајућа теста симулације по смени и понављати га у дефинисаним интервалима, као и након сваке значајне измене *HVAC* система, опреме, процеса и броја смена. Уобичајено, тест симулације треба поновити два пута годишње по смени и процесу.

69. Број контејнера напуњених подлогом треба да буде довољан да омогући ваљану процену. За мале серије, број контејнера напуњених подлогом треба да буде најмање једнак величини серије производа. Циљ теста треба да буде нула раста, и треба узети у обзир и следеће:

– када се пуни мање од 5000 контејнера, не сме да се покаже контаминација ни у једном контејнеру;

– када се пуни 5000–10000 контејнера:

а) једна (1) контаминирана јединица треба да буде предмет истраге, укључујући разматрање понављања теста симулације;

б) две (2) контаминирани јединице представљају разлог за ревалидацију уз истрагу.

– када се пуни више од 10000 контејнера:

а) једна (1) контаминирана јединица треба да буде предмет истраге;

б) две (2) контаминирани јединице представљају разлог за ревалидацију уз истрагу.

70. За било коју величину серије, повремена појава контаминације може да указује на низак ниво контаминације коју треба истражити. Истрага појаве контаминације већих размера треба да обухвати и могући утицај на обезбеђење стерилности серија које су произведене од последњег успешно обављеног теста симулације (*media fill*).

71. Треба да се води рачуна да било која валидација не угрози саме процесе.

72. Потребно је да се врши редован мониторинг извора воде, опреме за третман воде и прерађене воде, на хемијску и биолошку контаминацију, и кад је то одговарајуће, на ендотоксине. Треба да се чувају записи са резултатима мониторинга и мерама које су предузете.

73. Активности у чистим просторима, посебно када су асептични поступци у току, треба свести на минимум, а кретање особља треба да буде контролисано и дефинисано, како би се избегло повећано расипање честица и организама услед превелике активности. Амбијентална температура и влага не треба да буду непријатно високе, због природе одеће која се носи.

74. Микробиолошка контаминација полазних материјала треба да буде минимална. Спецификације треба да обухватају и захтеве за микробиолошки квалитет када је потреба за тим утврђена током мониторинга.

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

76. Где је применљиво, треба да се предузму мере да се минимизира честична контаминација крајњег производа.

77. Компонентама, контејнерима и опремом треба, после завршног чишћења, да се рукује тако да не дође до њихове поновне контаминације.

78. Временски период између прања и сушења и стерилизације компоненти, контејнера и опреме, као и између њихове стерилизације и употребе треба свести на минимум и треба да се постави временско ограничење одговарајуће за услове складиштења.

79. Временски период између почетка припреме раствора и његове стерилизације или филтрације кроз филтер који задржава микроорганизме треба свести на минимум. Треба да се установи максимално дозвољено време за сваки производ, имајући у виду његов састав и прописан начин складиштења.

80. Претходно биолошко оптерећење треба да се прати пре стерилизације. Треба да постоје радни лимити за микробиолошку контаминацију непосредно пре стерилизације, који су везани за ефикасност методе која се користи. Испитивање претходног биолошког оптерећења треба да се изврши на свим серијама, како оних који су произведени асептичним поступком, тако и завршно, односно терминално стерилисаних производа. Када су постављени претерани параметри стерилизације (*overkill*) за производе који се стерилишу на крају процеса, дозвољено је праћење претходног биолошког оптерећења у одговарајућим, дефинисаним интервалима. У случају параметарског пуштања серија, претходно биолошко оптерећење треба да се испитује на свакој серији и сматра се процесном контролом. Где је примерено, треба да се прати ниво ендотоксина. Све растворе, а посебно парентералне растворе велике запремине (инфузиони раствори), треба пропустити кроз филтер који задржава микроорганизме, а који је, уколико је могуће, постављен непосредно пре пушења.

81. Компоненте, контејнере, опрему и други прибор који су неопходни у чистом простору у ком се обавља асептични поступак, треба да буду стерилисани и пребачени у простор кроз пролазне стерилизаторе који су потпуно затворени у зиду, или неким другим поступком којим се постиже исти циљ спречавања контаминације. Незапаљиви гасови треба да се пропусте кроз филтере који задржавају микроорганизме.

82. Ефикасност сваке нове процедуре треба да се валидира, а валидацију треба потврдити у планираним интервалима, који се одређују на основу историјских података или када се изврше значајне промене у процесу, или на опреми.

Стерилизација

83. Сви стерилизациони процеси треба да се валидирају. Посебну пажњу треба обратити када усвојена метода стерилизације која се примењује није описана у важећем издању Европске фармакопеје, или када се користи за производ који није обичан водени

или уљани раствор. Кад год је то могуће, стерилизација топлотом је метода избора. У сваком случају, метода стерилизације мора бити у сагласности са дозволом за производњу и дозволом за стављање лека у промет.

84. Пре примене било ког поступка стерилизације треба да се покаже његова погодност за одређени производ и ефикасност у постизању жељених услова стерилизације у сваком делу било ког типа терета подвргнутог процесу, и то физичким мерењима и биолошким индикаторима, кад је то применљиво. Валидност поступка стерилизације треба да се потврди у прописаним интервалима, а најмање једанпут годишње, као и када се изврше значајне измене на опреми. Потребно је да се чувају записи о овим резултатима.

85. Да би стерилизација била ефективна, комплетан материјал мора да се подвргне захтеваном третману и процесу, што може да се постигне одговарајућим дизајном процеса.

86. Треба да се успоставе валидиране позиционе шеме терета за све стерилизационе процесе.

87. Као додатну методу мониторинга стерилизације треба размотрити употребу биолошких индикатора. Они треба да се чувају и користе у складу са упутством произвођача, а њихов квалитет да се проверава позитивном контролом. Ако се користе биолошки индикатори, треба да се предузму строге мере опреза да се избегне преношење микробиолошке контаминације са њих.

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

89. Записи о стерилизацији треба да постоје за сваки циклус стерилизације. Они треба да буду одобрени као саставни део процедуре за пуштање серије лека у промет.

Стерилизација топлотом

90. За сваки циклус стерилизације топлотом треба да се обезбеди запис у форми дијаграма у функцији време/температура са довољно великим опсегом, или помоћу друге адекватне опреме одговарајуће тачности и прецизности. Позиције температурних сонди које се користе за контролу и/или записивање треба одредити током валидације, и кад је применљиво, треба их проверити у односу на другу независну температурну сонду смештену у исти положај.

91. Такође, могу да се користе и хемијски или биолошки индикатори, али не уместо физичког мерења.

92. Мора да се омогући довољно времена да цео терет достигне захтевану температуру, пре него што започне мерење времена стерилизације. То време се мора одредити посебно за сваки тип терета који се стерилише.

93. Након фазе високе температуре циклуса стерилизације топлотом, треба да се предузму мере за спречавање контаминације стерилисаног материјала током хлађења. Свака течност или гас за хлађење који долази у контакт са производом треба да се стерилише, осим ако се докаже да сваки контејнер који цури неће бити одобрен за даљу употребу.

Стерилизација „влажном топлотом”

94. За праћење процеса треба мерити и температуру и притисак. Контролни инструменти су по правилу независни од инструмената за праћење и бележење дијаграма. Када се користе аутоматски системи за контролу и мониторинг у ову сврху, они треба да буду валидирани како би се обезбедило да су задовољени захтеви за критичне процесе. Поремећаје у систему и циклусу треба да региструје сам систем и треба да буду уочени од стране оператора. Очитавање независног индикатора температуре треба да се рутински проверава у односу на графикон забележен током периода стерилизације. За стерилизаторе који имају дренажу на дну коморе, може бити потребно да се бележи температура и у тој позицији током трајања стерилизације. Када као део циклуса постоји вакуум фаза на комори треба често спроводити испитивање на „тест цурења”.

95. Предмете које треба стерилисати, осим производа у затвореним контејнерима, треба умотати у материјал који омогућава

уклањање ваздуха и продирање паре, али и спречавање поновне контаминације после стерилизације. Сви делови терета треба да буду у контакту са агенсом за стерилизацију на захтеваној температури и током захтеваног временског периода.

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

Стерилизација сувом топлотом

97. Поступак који се користи треба да обухвати циркулацију ваздуха у комори и одржавање позитивног притиска да би се спречило улазак нестерилног ваздуха. Сав улазни ваздух мора да пролази кроз *HEPA* филтер. Ако је намера да се уклоне и пирогени овим поступком, као део валидације треба да се користи тест изазова уз коришћење ендотоксина, односно тест оптерећења ендотоксинима.

Стерилизација зрачењем

98. Стерилизација зрачењем се углавном користи за стерилизацију материјала и производа који су осетљиви на топлоту. Многи лекови и неки материјали за паковање су осетљиви на зрачење, тако да је ова метода дозвољена само у случајевима када је експериментално потврђено да неће имати штетан утицај на производ. Ултравиолетно зрачење по правилу није прихватљива метода стерилизације.

99. Током поступка стерилизације треба да се мери доза зрачења. У ту сврху, треба да се користе индикатор дозиметри независно од дозе која се користи, а који приказују квантитативно мерење дозе зрачења коју је сам производ примио. Дозиметре треба поставити у терет стерилизатора у довољном броју и довољно близу, како би се обезбедило да је дозиметар увек у опсегу зрачења. Када се користе пластични дозиметри, они треба да се користе у оквиру временског периода њихове калибрације. Алсорбације дозиметра треба да се читају у кратком року након излагања зрачењу.

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

101. При валидацији треба да се сагледа утицај разлика у густини паковања производа при стерилизацији.

102. Упутства за руковање материјалима треба да спрече мешање озрачених и неозрачених материјала. Дискови у боји осетљивој на зрачење треба да се користе на сваком паковању да би се разликовала паковања која су подвргнута зрачењу од оних која нису.

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

Стерилизација етилен оксидом

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

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

106. Пре излагања гасу, материјале треба довести на уравнио-тежене услове у погледу влаге и температуре захтеване за поступак. Време које је за то потребно треба да се уравнио-тежи у односу на потребу да се време пре стерилизације сведе на минимум.

107. Сваки стерилизациони циклус треба да се прати помоћу одговарајућих биолошких индикатора, уз употребу одговарајућег броја комада за тестирање распоређених по терету. Добијени подаци чине саставни део документације о серији.

108. За сваки стерилизациони циклус треба да се воде записи о укупном времену које је потребно да се спроведе циклус, о притиску, температури и влази у самој комори током процеса, о концентрацији гаса, као и о укупној искоришћеној количини гаса. Притисак и температура треба да се бележе током целог циклуса

на дијаграму. Ови записи чине саставни део Евиденције о производњи серије лека.

109. Након стерилизације, терет треба чувати на контролисаним начин, у условима такве вентилације која ће омогућити да се преостали гас и продукти реакције смање на дефинисани ниво. Овај поступак треба да буде валидиран.

Филтрација медицинских производа који не могу да се стерилишу у финалном паковању

110. Филтрација се не сматра довољном када је стерилизација у финалном паковању могућа. Предност се даје стерилизацији паром. Уколико производ не може да се стерилише у финалном контејнеру, раствори или течности могу да се филтрирају у претходно стерилисан контејнер кроз стерилни филтер номиналне величине пора од 0,22 микрона (или мање), или кроз филтер који има најмање еквивалентне особине задржавања микроорганизама. Такви филтери могу да уклоне већину бактерија и плесни, али не и све вирусе и микроплазме. Треба да се размотри могућност да се процес филтрације у извесној мери допуни третманом топлотом.

111. Због потенцијалних додатних ризика методе филтрације у поређењу са осталим методама стерилизације, препоручује се додатна филтрација, кроз други стерилисан филтер који задржава микроорганлизме, непосредно пре пуњења. Завршну стерилну филтрацију треба обавити што је могуће ближе месту на ком се врши пуњење.

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

113. Интегритет стерилисаног филтера треба да се провери пре употребе, и потврди непосредно после употребе помоћу одговарајућих метода, као што су „bubble point” (тачка избијања мењурна), тест дифузије, или тест смањења притиска. Време које је потребно да се филтрира позната запремина *bulk* раствора и разлика притисака на филтеру треба да се одреде у току валидације, а било каква значајна разлика од тога током редовне производње, треба да се забележи и истражи. Резултати ових провера треба да буду саставни део Евиденције о производњи серије лека. Интегритет критичних филтера за гасове и ваздух треба да се потврди након употребе. Интегритет осталих филтера треба да се потврђује у одговарајућим интервалима.

114. Исти филтер не треба да се користи дуже од једног радног дана, осим ако је таква употреба валидирана.

115. Филтер не треба да утиче на производ тако што из њега уклања састојке или тако што ослобађа супстанце у њега.

Финализација стерилних производа

116. Делимично затворене бочице са производом за лиофилизацију треба да буду у условима класе А све време док се чеп у потпуности не утисне у бочице.

117. Контејнери треба да се затварају у складу са одговарајућим, валидираним методама. Контејнери који се затварају затпањем, нпр. стаклене или пластичне ампуле, треба да се подвргну 100%-тном испитивању интегритета. Интегритет узорака других врста контејнера треба контролисати у складу са одговарајућом процедуром.

118. Систем затварања контејнера код асептично напуњених бочица није потпуно целовит док се не причврсте и алуминијумске капице на бочице са чепом. Из тог разлога алуминијумске капице треба да се причврсте што је пре могуће након утискивања чепа у бочице.

119. Како машина за причвршћивање капица може да ствара значајну количину неживих честица, она треба да буде постављена на одвојеном месту са обезбеђеним одговарајућим извлачењем ваздуха.

120. Монтирање и затварање капица на бочице може да се обавља као асептични поступак коришћењем стерилисане капице или као чист процес изван асептичне зоне. У овом другом случају, до напуштања зоне у којој се обавља асептичан поступак бочице треба да буду заштићене у условима класе А, односно бочице са чепом треба да се заштите доводом ваздуха класе чистоће А до причвршћивања капица.

121. Бочице код којих чеп недостаје, или није добро постављен треба да се одбаце пре причвршћивања капица. Када је код

позиције затварања капица неопходна интервенција оператера, треба да се обезбеди одговарајућа технологија како би се спречио директан контакт са бочицама и минимизирала микробиолошка комтаминација.

122. Баријере које ограничавају приступ (*RABS*) и изолатори могу да буду корисни за обезбеђивање захтеваних услова и минимизацију директних интервенција оператера током затварања бочица капицама.

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

124. Напуњене контејнере парентералних производа треба индивидуално проверавати на честичну комтаминацију или на друге недостатке. Када се провера обавља визуелно, треба да се спроводи под погодним и контролисаним условима осветљења и позадине. Оператери који обављају проверу треба да буду подвргнути редовним прегледима вида, са наочарима ако их носе и треба им омогућити честе паузе током провере. Када се користе друге методе провере, оне треба да буду валидиране, а рад опреме треба проверавати у претходно утврђеним интервалима. Треба да постоје записи са резултатима.

Контрола квалитета

125. Тест стерилности који се врши на готовом производу треба посматрати само као последњу у низу контролних мера, помоћу којих се обезбеђује стерилност. Тест треба да буде валидиран за сваки појединачан производ.

126. У случајевима када је одобрено параметарско пуштање серије, посебна пажња треба да се обрати на валидацију и мониторинг целокупног производног процеса.

127. Узорци који су узети за тест стерилности треба да буду репрезентативни за целу серију, али посебно треба да обухвате и узорке оних делова серије који се сматрају најризичнијим у погледу комтаминације, нпр:

а) за производе који су пуњени асептично, узорци треба да обухвате и контејнере напуњене на почетку и на крају сваке серије и након свих значајних интервенција,

б) или за производе који су стерилисани топлотом у контактним контејнерима (унутрашњем паковању), треба да се узму у обзир узорци из потенцијално најхладнијих делова терета.

АНЕКС 2 ПРОИЗВОДЊА БИОЛОШКИХ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ И ЛЕКОВА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

Подручје примене

Методе које се користе у производњи биолошких активних супстанци и лекова представљају критичан фактор за припрему одговарајуће регулаторне контроле. Биолошке активне супстанце и лекови највећим делом могу да се дефинишу на основу поступка њихове производње. Овај анекс даје смернице за све активне супстанце и лекове који се дефинишу као биолошки.

Овај анекс је подељен у два дела:

а) део А садржи додатне смернице за производњу биолошких активних супстанци и лекова, од контроле извора семена и банке ћелија до финализације и тестирања;

б) део Б садржи додатне смернице за одређене типове биолошких активних супстанци и лекова.

Заједно са још неколико анекса, овај анекс даје смернице које допуњавају Први и Други део смернице добре произвођачке праксе. У оквиру овог анекса постоје два аспекта:

а) фаза производње – за биолошке активне супстанце до фазе непосредно пре њихове стерилизације примењује се Други део смернице, док су смернице за даље кораке у производњи биолошких лекова дате у Првом делу смернице;

б) врста производа – овај анекс даје смернице за читав низ лекова који су дефинисани као биолошки.

Ова два аспекта су приказана у табели 1. Треба напоменути да је ова табела само илустративна и да не приказује прецизан обим овог анекса. Такође, треба узети у обзир да се, у складу са одговарајућом табелом у Другом делу смернице, ниво захтева добре произвођачке праксе повећава од раних ка каснијим фазама производње биолошких активних супстанци, али се увек треба придржавати принципа добре произвођачке праксе. Укључивање неких раних фаза производње у оквиру овог анекса не значи да ће те фазе да буду предмет рутинске инспекције надлежних органа.

Антибиотици нису дефинисани као биолошки лекови, међутим, када се примењују биолошке фазе производње могу да се користе смернице овог анекса. смернице за лекове добијене из фракционисане крви или плазме хуманог порекла дате су у Анексу 14, а за нетрансгене биљне лекове у Анексу 7.

У неким случајевима се на полазне материјале примењују други прописи:

а) За ткива и ћелије које се користе за индустријску производњу лекова: примењује се Директива 2004/23/ЕС за успостављање стандарда за квалитет и безбедност за донирање, набавку, тестирање, производњу, чување, складиштење и дистрибуцију хуманог ткива и ћелија, док се Директива 2006/17/ЕС примењује само на донирање, набавку и тестирање хуманог ткива и ћелија. Таква ткива и ћелије постају биолошки активне супстанце за неколико врста биолошких лекова (инжењеринг), када се примењује Добра произвођачка пракса и други прописи за лекове;

б) Када се крв или компоненте крви користе као полазни материјал за производњу лекова за напредну терапију, Директива 2002/98/ЕС прописује стандарде квалитета и безбедности за прикупљање, тестирање, производњу, складиштење и дистрибуцију крви и компонената крви хуманог порекла, као и измене и допуне Директиве 2001/83/ЕС и остале директиве које прописују техничке захтеве за селекцију давалаца и прикупљање и тестирање крви и компонената крви.

ц) На производњу и контролу генетски модификованих организама примењују се национални прописи. У складу са Директивом 2009/41/ЕС успостављају се и одржавају изолација и одговарајуће заштитне мере у објектима у којима се рукује генетски модификованим микроорганизмима. За успостављање и одржавање одговарајућег нивоа биолошке безбедности примењују се национални прописи који не треба да буду у супротности са захтевима добре произвођачке праксе.

Тип и порекло материјала	Примери производа	Примена анекса на производне кораке је оесечена сиво			
1. животињског или биљног порекла: не-трансгени	хепарини, инсулин, ензими, протеини, екстракти алергена, <i>ATMPs</i> , имуносеруми	сакупљање биљака, органа, ткива или флуида ⁹	сечење, мешање и/или иницијални процес	изоловање и пурификација	формулација, пуњење
2. вирус или бактерија/ ферментација/ ћелијска култура	вирусне или бактеријске вакцине, ензими, протеини	успостављање и одржавање <i>MCB</i> ¹⁰ , <i>WCB</i> , <i>MVS</i> , <i>WSL</i>	ћелијска култура и/или ферментација	инактивација и када је примењиво и пурификација	формулација, пуњење
3. биотехнологија – ферментација / ћелијска култура	рекомбинантни производи, <i>Mab</i> , алергени, вакцине, генска терапија (вирусни и невирусни вектори, плазмиди)	успостављање и одржавање <i>MCB</i> ¹⁰ , <i>WCB</i> , <i>MVS</i> , <i>WSL</i>	ћелијска култура и/или ферментација	изоловање, пурификација, модификација	формулација, пуњење
4. животињског порекла: трансгени	рекомбинантни протеини, лекови за напредне терапије <i>ATMPs</i>	главна или радна трансгена банка	сакупљање, сечење, мешање и/или иницијални процес	изоловање, пурификација и модификација	формулација, пуњење
5. биљног порекла: трансгени	рекомбинантни протеини, вакцине, алергени	главна или радна трансгена банка	гајење, берб ¹¹	иницијална екстракција, изоловање, пурификација и модификација	формулација, пуњење
6. хуманог порекла	ензими добијени из урина, хормони	сакупљање флуида ¹²	мешање и/или иницијални процес	изоловање и пурификација	формулација, пуњење

Тип и порекло материјала	Примери производа	Примена анекса на производне кораке је ојасана сиво			
7. хуманог и/или животињског порекла	генска терапија, генетски модификоване ћелије	донирање, набавка и тестирање полотног ткива/ћелија ¹³	производња вектора и ћелијска пурификација и производња ¹⁴	ex-vivo генетска модификација ћелија, успостављање главне банке ћелија (MCB), радне банке ћелија (WCB) и ћелијског stoka	формулација, пуњење
	терапија соматским ћелијама	донирање, набавка и тестирање полотног ткива/ћелија ¹³	успостављање главне банке ћелија (MCB), радне банке ћелија (WCB) и ћелијског stoka	изоловање ћелија, пурификација култура, комбиновање са нећелијским компонентама	формулација, комбиновање пуњење
	производи инжењеринга ткива	донирање, набавка и тестирање полотног ткива/ћелија ¹³	иницијални процес, изоловање и пурификација, успостављање главне банке ћелија (MCB), радне банке ћелија (WCB) и примарног ћелијског stoka	изоловање ћелија, пурификација култура, комбиновање са нећелијским компонентама	формулација, комбиновање пуњење

повећање затева GMP

9 Видети одељак Б1 за област на коју се примењују стандарди добре производњачке праксе

10 Видети део „Систем извора семена и систем банке ћелија” за област на коју се примењују стандарди добре производњачке праксе

11 HMPC „Смернице добре пољопривредне и праксе у сакупљању” – ЕМЕА/HMPC/246816/2005 може да се примењује на гајење, бербу и иницијалне процесе на месту бербе

12 Примењују се принципи добре производњачке праксе, видети текст објашњења у „Подручје примене”

13 Хумана ткива и ћелије морају да буду у складу са директивом 2004/23/ЕС и имплементираним директивама у тим фазама

14 За вирусне векторе, главна контрола је као за производњу вируса (ред 2)

Принцип

Производња биолошких активних супстанци и лекова обухвата одређена специфична разматрања која су условљена природом ових производа и процесима производње. Начин на који се биолошки лекови производе, контролишу и примењују, захтева примену посебних мера предострожности.

За разлику од конвенционалних лекова који се производе употребом хемијских и физичких метода код којих је могућ висок ниво доследности, производња биолошких активних супстанци и лекова подразумева употребу биолошких процеса и материјала, као што су култивација ћелија или екстракција материјала из живих организама. Ове биолошке процесе може да карактерише својеврсна променљивост, тако да опсег и природа узгред насталих производа (нус производа) варирају. Из тог разлога су принципи Управљања ризиком квалитета (QRM) од посебног значаја за ову врсту производа и треба да се користе за успостављање контролне стратегије у свим фазама производње, како би се смањили варијабилност и могућност контаминације и унакрсне контаминације.

Пошто су материјали који се користе у процесима култивације и услови производње дизајнирани тако да обезбеђују услове за раст појединих ћелија и микроорганизама, они су погодни и за развој микробиолошких контаминаната. Осим тога, многи производи имају ограничену способност да издрже широк спектар техника пречишћавања нарочито оних за инактивацију и уклањање случајних нежељених (nus) вирусних контаминаната. Дизајн процеса, опреме, објеката, помоћних система, услови за производњу и додавање пуфера и реагенса, узорковање и обука особља су кључни фактори за минимизирање појаве такве контаминације.

Спецификације производа (из монографија фармакопеја, дозволе за стављање лека у промет, или одобрења за клиничко испитивање лека), одређују да ли и у којој фази супстанце и материјали могу да имају одређени ниво претходног биолошког оптерећења (bioburden), или морају да буду стерилни. Такође, производња мора да буде у складу са другим спецификацијама постављеним у упутствима за издавање дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање (нпр. број пасажа између извора семена или банке ћелија).

За биолошки материјал који не може да се стерилише (нпр. мембранском филтрацијом), мора да се обезбеди асептичан поступак производње како би се смањило преношење контаминаната. Када постоје контаминанти, треба користити смернице Комитета за лекове за хуману употребу (CHMP) за валидацију специфичних метода производње, нпр. уклањање или инактивација вируса. Одговарајућа контрола и мониторинг амбијенталних услова и, када је

изводљиво чишћење и стерилизација „на месту” (in-situ), заједно са употребом затворених система производње, могу значајно да смање ризик од случајне контаминације и унакрсне контаминације.

Контрола по правилу обухвата биолошке аналитичке методе које карактерише већа варијабилност од физичко хемијских испитивања. Робустан процес производње је од кључног значаја, а процесна контрола има значајну улогу у производњи биолошких активних супстанци и лекова.

Биолошки лекови који садрже хумано ткиво или ћелије, као што су неки лекови за напредну терапију (ATMPs), морају да буду у складу са Директивом 2004/23/ЕС, Директивом 2006/17/ЕС. У складу са Директивом 2006/86/ЕС и 2004/23/ЕС захтеви о следљивости, пријављивању озбиљних нежељених реакција и догађаја и одређени технички захтеви за шифрирање, производњу, чување, складиштење и дистрибуцију хуманих ткива и ћелија, сакупљање и тестирање, морају да буду у складу са одговарајућим системом квалитета који су дефинисани овим анексом. Осим тога, захтеви Директиве 2006/86/ЕС и 2004/23/ЕС у погледу следљивости, пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја и одређени технички захтеви за кодирање, производњу, чување, складиштење и дистрибуцију хуманих ткива и ћелија, примењују се од даваоца, преко банака ткива кроз прописе о лековима до установе где се лекови употребљавају.

Биолошке активне супстанце и лекови морају да буду у складу са последњом верзијом „Упутства за смањење ризика од преношења трансмисивне животињске спонгиформне енцефалопатије (TSE) хуманим и ветеринарским лековима”.

ДЕО А. ОПШТА УПУТСТВА

Особље

1. Особље које ради у просторима у којима се производе и контролише квалитет биолошких лекова (укључујући и запослене задужене за чишћење, одржавање или контролу квалитета) треба да прође обуку, као и периодичну поновљену обуку специфичну за процес производње, односно испитивање квалитета у складу са њиховим задужењима и одговорностима и обуку о посебним мерама заштите производа, особља и животне средине.

2. Здравствено стање запослених је важно за безбедност производа. Сво особље ангажовано у производњи, одржавању, контроли квалитета и бризи о животињама (укључујући и инспекцију) треба да се вакцинише одговарајућим специфичним вакцинама када је то неопходно и треба да буду подвргнути редовној здравственој контроли.

3. Запослени промењеног здравственог статуса који би могао штетно да утиче на квалитет производа, треба да се искључе из рада у производним просторима, о чему се води одговарајући запис. Производња BCG вакцине и туберкулинских производа треба да се ограничи на особље које се пажљиво контролише редовном провером имунолошког статуса или рендгенским снимањем плућа. Праћење здравственог стања особља треба да буде сразмерно ризику, а за ангажовање особља у активностима са опасним микроорганизмима, треба да се тражи медицински савет.

4. Када је потребно да се минимизира ризик од унакрсне контаминације, ограничавање кретања свих запослених (укључујући и особље задужено за контролу квалитета, одржавање опреме и чишћење) треба да се контролише у складу са принципима Управљања ризиком квалитета. Особље не треба да прелази из простора где постоји изложеност живим микроорганизмима, генетски модификованим организмима, токсинима или животињама у просторе где се користе други производи, инактивисани производи или различити микроорганизми. Ако прелаз није могуће избећи, мере контроле контаминације треба да буду засноване на принципима Управљања ризиком квалитета.

Просторије и опрема

5. Степен контроле амбијенталних услова у погледу честичне и микробиолошке контаминације просторија за производњу треба да буде примерен активној супстанци, међупроизводима и готовом производу и одговарајућој фази производног процеса, при чему треба да се води рачуна о нивоу контаминације полазних материјала и ризику у односу на готов производ. Када је то одређено у процесу Управљања ризиком квалитета, у програм мониторинга амбијенталних услова треба да се укључе и методе за детекцију присуства специфичних микроорганизама (организам домаћина, гљивице, плесни, анаероби и др.).

6. Производни и складишни простор, процеси и класификација простора треба да буду дизајнирани тако да се спречи спољња контаминација. Иако је вероватно да ће доћи до контаминације током процеса ферментације и култивације ћелија, прихватљивије је спречавање контаминације него њена детекција и уклањање. У случају када није обезбеђен затворени систем производње, због чега је производ непосредно изложен амбијенталним условима (нпр. приликом додавања компоненти, хранљиве подлоге, пуфера, гасова, руковање приликом производње лекова за напредне терапије – *ATMPs*), треба да се примене контролне мере, укључујући техничку контролу и мониторинг амбијенталних услова у складу са принципима Управљања квалитетом ризику. Принципи Управљања квалитетом ризику треба да узму у обзир принципе и смернице одговарајућих делова Анекса 1.¹⁵

Смернице Добре произвођачке праксе, приликом планирања одговарајућих класа чистоће у оквиру простора за производњу, као и одговарајућих контрола.

7. Када се у производњи користе живи микроорганизми који могу да опстану у производном простору, треба да се користе наменски производни простори. Такође, за производњу патогених микроорганизама треба да се обезбеди наменски производни простор са одговарајућом биолошком безбедношћу (нпр. ниво биолошке безбедности (*biosafety*) 3 или 4).

8. Производња више производа у истом објекту је прихватљива само ако су за контролу и спречавање унакрсне контаминације предузете следеће наведене или еквивалентне мере, или је узето у обзир следеће:

а) Познавање основних карактеристика свих ћелија, микроорганизама и било којих других споредних агенаса (нпр. патогеност, детектабилност, отпорност, подложност инактивацији) у истом објекту;

б) У случају када се производи већи број мањих серија производа од различитог полазног материјала (нпр. производи на бази ћелија), приликом разматрања прихватљивости истовремене производње у планирању одговарајуће контролне стратегије треба да се узму у обзир фактори као што су здравствени статус даваоца и ризик од потпуног губитка производа од или за специфичне пацијенте;

¹⁵ Иако се Анекс 1 односи на производњу стерилних лекова, у овом случају не постоји намера да се захтева производња стерилних производа у фази када је ниско претходно биолошко оптерећење прихватљиво и одобрено. На Анекс 1 се упућује из разлога што је то једина ЕУ смерница добре произвођачке праксе у којој су дате смернице за класификацију производних простора укључујући оне ниже класе чистоће (класа D и C).

ц) Спречавање преноса живих микроорганизама или спора у друге просторе или опрему утврђивањем свих потенцијалних путева контаминације, употребом прибора за једнократну употребу, као и применом затворених система производње;

д) Предузимање контролних мера за уклањање микроорганизама и спора пре узастопне производње више производа, а које обухватају и систем за грејање, вентилацију и хлађење ваздуха (*HVAC*). Чишћење и деконтаминација микроорганизама и спора треба да буду валидирани;

е) У случају микроорганизама који имају способност да опстану у производном простору, током производње као и после чишћења и деконтаминације, у околним просторима се примењују методе за мониторинг амбијенталних услова специфичне за микроорганизме који се производе. У просторима у којима се рукује живим и/или спонгиформним микроорганизмима треба да се обрати пажња на ризике у вези са употребом опреме за мониторинг амбијенталних услова (нпр. бројач честица у ваздуху);

ф) Производи, производна и помоћна опрема (нпр. опрема за калибрацију и валидацију) и делови који се расклапају, треба да се уносе и износе из производног простора на такав начин да се спречи контаминација других простора, производа и различитих фаза производа (нпр. да се спречи контаминација инактивисаних или токсодних производа неинактивисаним производима);

г) кампањска производња.

9. Приликом разматрања потребе да се у оквиру истог објекта обезбеде наменске просторије за завршне операције производње¹⁶, осим наведеног у тачки 8. овог одељка, треба да се узму у обзир и специфичне потребе биолошког лека и карактеристике других производа, укључујући и лекова који нису биолошки. Друге контролне мере у завршним операцијама укључују потребу додавања специфичних активности, контролу брзине мешања, контролу времена трајања и температуре, контролу излагања светлости и контаминантима и поступак чишћења у случају проливања.

10. Мере и процедуре неопходне за изолацију (нпр. за околину и безбедност оператера) не треба да буду у супротности са мерама за заштиту квалитета производа.

11. Уређаји за филтрацију ваздуха треба да буду специфични за одређену зону и да буду дизајнирани, конструисани и одржавани тако да се минимизира ризик од унакрсне контаминације између различитих производних зона. Треба да се, у складу са принципима Управљања ризиком квалитета, размотри употреба система за филтрацију ваздуха без рецикулације.

12. За производњу стерилних производа треба да се користе просторије/простори у надпритиску, док је у циљу изолације неопходно обезбедити негативан притисак у посебним зонама у којима постоји изложеност патогенима. Кад се простори под негативним притиском или сигурносних кабинети користе за асептичан поступак производње производа који су ризични (нпр. патогени), они треба да буду окружени зонама одговарајуће класе чистоће које су у надпритиску. Ове каскаде притисака треба да буду јасно дефинисане и да се континуирано прате са одговарајућим подешавањем аларма.

13. Опрема која се користи у току руковања живим микроорганизмима и ћелијама, укључујући и опрему за узорковање, треба да буде дизајнирана тако да се спречи контаминација током употребе.

14. Примарна изолација треба да буде дизајнирана и периодично тестирана тако да се спречи излазак биолошких агенаса у непосредно окружење.

15. Кад год је могуће морају да се користе системи за „чишћење и стерилизацију на месту” („*clean in place*” и „*sterilisation in place*”). Вентили на судовима за ферментацију треба да буду такви да могу да се потпуно стерилишу воденом паром.

16. Филтери за ваздух треба да буду хидрофобни и валидирани за прописани рок употребе, и да се испитивање интегритета ових филтера врши у одговарајућим временским интервалима одређеним у складу са принципима Управљања ризиком квалитета.

17. Системи за одвод морају да буду тако дизајнирани да отпадни материјали могу ефективно да се неутралишу или деконтаминирају у циљу минимизације ризику. Да би се минимизирао ризик од контаминације спољашње средине отпадним материјалом биохазардне природе, системи за одвод морају да одговарају захтевима националних прописа.

¹⁶ Формулација, пуњење и паковање

18. Због варијабилности биолошких производа или процеса производње, релевантни/критични материјали (као што су хранљиве подлоге и пуфери) треба да се одмеравају током производног процеса. У тим случајевима, мале залихе ових материјала могу да се чувају у производном простору током временског периода одређеног на основу дефинисаних критеријума као што су трајање производње једне серије или кампање.

Животиње

19. За производњу многих биолошких производа употребљава се широк спектар животињских врста. У односу на порекло оне могу да се поделе у две велике групе:

а) живе животиње, стада, јата: на пример за полио вакцину (мајмун), за имуносеруме против змијског отрова и тетануса (коњи, овце и козе), за алергене (мачке), за вакцину против беснила (кунићи, мишеви и хрчци), за трансгене производе (козе, говеда);

б) ткива и ћелије добијени од мртвих животиња и из клиника: на пример ксеногене ћелије из животињског ткива и ћелија, хранитељске ћелије које подржавају раст неких лекова за напредне терапије (ATMPs), клинице као извор ензима, антикоагуланаса и хормона (овце и свиње).

Животиње се користе и при испитивању квалитета, као за генеричка испитивања као што је нпр. испитивање пирогености, тако и за специфична испитивања активности, нпр. вакцина против великог кашља (мишеви), испитивање присуства пирогена (кунићи), BCG вакцина (заморци).

20. Осим усаглашености са прописима за TSE и други случајни нежељени агенси који изазивају забринутост (зоонозе, болести изворних животиња) треба да се прате и евидентирају у складу са утврђеним здравственим програмом. Ови програми се успостављају на основу савета специјалиста. Случајеви појаве болести код изворних/донорских животиња треба да се истраже у смислу подобности и погодности наставка коришћења тих животиња (за производњу, као извор полазног материјала, за контролу квалитета и испитивање безбедности) и те одлуке морају да буду документоване. Треба да се успостави процедура следљивости (*look-back*) за информације потребне за процес доношења одлуке о континуираној прикладности биолошке активне супстанце или лека који су произведени од полазних материјала животињског порекла. Овај процес доношења одлуке може да обухвата и ретестирање референтних узорака из претходно сакупљеног материјала од исте донаторске животиње како би се утврдила последња негативна донација. Податак о времену прекида употребе терапијских агенаса за лечење донорских животиња мора да се документује и користи за доношење одлуке о искључењу ових животиња из програма на одређени временски период.

21. Посебно треба да се води рачуна да се спречи, као и да се прати појава инфекција донорских животиња. Мере треба да обухвате набавку, објекте, газдинства, процедуре биолошке сигурности, режиме тестирања, контролу просторике за животиње и хране. Ово је од посебног значаја за животиње без специфичних патогена (SPF) када морају да буду испуњени захтеви монографија фармакопеја. За остале категорије животиња треба да се дефинише праћење здравственог стања и простора за смештај животиња (нпр. здрава стада или крда).

22. За производе који се производе од трансгених животиња, треба да се одржава следљивост у стварању трансгених животиња од изворних животиња.

23. Треба узети у обзир Директиву 86/609/ЕС о хармонизацији закона, прописа административних одреби држава чланица ЕУ у погледу заштите животиња које се користе у експерименталне и научне сврхе, као и услова које треба да испуне просторије за чување, негу и карантин животиња. Простор за смештај животиња које се користе за производњу и контролу биолошких активних супстанци и лекова треба да буде одвојен од простора за производњу и контролу.

24. За различите животињске врсте кључни критеријуми треба да се дефинишу, прате и бележе. У кључне критеријуме спадају старосна доб, тежина и здравствени статус животиња.

25. Систем обележавања треба да се успостави за животиње, биолошке агенсе и тестове у циљу спречавања ризика од забуне, као и у циљу контроле свих утврђених опасности.

26. За полазне материјале може да буде потребна и додатна документација о извору, пореклу, ланцима снабдевања, односно дистрибуције, поступцима производње, методама испитивања које се примењују, како би се обезбедио одговарајући ниво контроле квалитета укључујући и микробиолошку контролу.

27. За неке врсте производа потребно је дефинисати материјале који чине серију, нарочито соматских ћелија у случају производње лекова за напредну терапију (ATMPs). У случајевима аутологно добијених производа и производа добијених од одговарајућег даваоца, произведени производ се сматра серијом.

28. Када се користе ћелије или ткива људских даваоца, неопходна је потпуна следљивост од полазних материјала, укључујући све супстанце које долазе у контакт са ћелијама или ткивима, до потврде пријема производа на месту употребе, уз поштовање приватности појединаца и заштите њихових медицинских података. Записи о следљивости¹⁷ морају да се чувају 30 година након истека рока употребе лека. Посебна пажња треба да се посвети одржавању следљивости лекова за посебне намене као што су ћелије одговарајућег даваоца. Директива 2002/98/ЕС и Директива 2005/61/ЕС која допуњава Директиву 2002/98/ЕС у погледу захтева следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја, примењују се на компоненте крви када се оне користе као полазни материјал за производњу лекова. За лекове за напредне терапије (ATMPs), захтеви у погледу следљивости људских ћелија, укључујући хематопоеетске ћелије, морају да буду у складу са принципима Директиве 2004/23/ЕС и Директиве 2006/86/ЕС. Аранжмани потребни за постизање следљивости и период чувања треба да буду предмет уговора између уговорних страна.

Производња

29. С обзиром на велику варијабилност биолошких активних супстанци и лекова, кораци који се предузимају за повећање робусности процеса у циљу смањења варијабилности и повећање поновљивости у различитим фазама животног циклуса лека, као што је дизајн процеса, треба да се преиспитају у прегледу квалитета производа.

30. Пошто су услови култивације, хранљиве подлоге и реагенси дизајнирани тако да повећавају раст ћелија или микроорганизама, обично у аксеничном стању, нарочита пажња треба да се посвети контролној стратегији како би се обезбедили снажни кораци за спречавање или смањење појаве нежељеног биолошког оптерећења (*bioburden*), као и насталих метаболита и ендотоксина. У случају лекова за напредну терапију на бази ћелија, који се обично производе у малим серијама, ризик од унакрсне контаминације између ћелијских препарата различитих даваоца чији се здравствени статус разликује, треба да се контролише у складу са дефинисаном процедуром и захтевима.

Полазни материјали

31. Извор, порекло и погодност биолошких и других полазних материјала (нпр. криопротектанти, хранитељске ћелије, реагенси, микробиолошке подлоге, пуфери, серуми, ензими, цитокини, фактори раста), треба да буду јасно дефинисани. У случају када неопходна тестирања трају дуго, може да се одобри употреба полазних материјала пре него што се добију резултати тих тестирања, под условом да је ризик од коришћења материјала потенцијално неогдовајућег квалитета и потенцијални утицај на друге серије процењен у складу са Управљањем ризиком квалитета. У таквим случајевима, услов за пуштање у промет готовог производа јесу задовољавајући резултати тих тестирања. Идентификација свих полазних материјала треба да буде у складу са захтевима који одговарају одређеној фази производње. Детаљније смернице за биолошке лекове дате су у Првом делу и Анексу 8, а за биолошке активне супстанце у Другом делу смернице.

32. Мора да се процени ризик од контаминације полазних материјала у ланцу снабдевања, а посебно у односу на TSE. Мора да се обрати пажња на материјале који долазе у директан контакт са производном опремом и производом (као што су хранљиве подлоге које се користе у *media fill* тесту и лубриканси).

17 за више информација о следљивости лекова за напредне терапије намењене за клиничко испитивање, видети ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, Детаљна смерница о доброј клиничкој пракси специфичној за лекове за напредне терапије,

33. С обзиром да су ризици од контаминације и последице на производ исти без обзира на фазу производње, успостављање контролне стратегије у циљу заштите производа и припреме раствора, пуфера и других додатака, треба да се заснива на принципима и смерницама садржаним у одговарајућим деловима Анекса 1. У случајевима када завршена, односно терминална стерилизација није могућа и када је ограничена могућност уклањања микробиолошких нус производа, нарочито за производе на бази ћелија, од изузетног значаја је контрола квалитета полазних материјала и асептичног поступка производње. Када је носилац дозволе за стављање лека у промет или носилац одобрења за клиничко испитивање одредио дозвољену врсту и степен претходног биолошког оптерећења (*bioburden*) код активне супстанце, контролна стратегија треба да буде усмерена на начин одржавања постигнутог степена претходног биолошког оптерећења (*bioburden*) у оквиру дефинисаних лимита.

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

35. За смањење претходног биолошког оптерећења (*bioburden*), код набавке живих ткива и ћелија могу да буду неопходне друге мере, као што је употреба антибиотика у раним фазама производње. Употреба антибиотика треба да се избегне, али када је доказано да је њихова употреба неопходна, они треба да се уклоне у фази процеса производње коју је одредио носилац дозволе за стављање лека у промет или носилац одобрења за клиничко испитивање.

36. За хумана ткива и ћелије који се користе као полазни материјал за производњу биолошких лекова, неопходно је да се обезбеди следеће:

а) Њихова набавка, донирање и тестирање у ЕУ је уређено Директивом 2004/23/ЕС. Места њихове набавке у ЕУ морају да имају одговарајуће дозволе националних надлежних органа, што мора да се потврди у складу са процедуром одобравања/квалификације добављача полазних материјала;

б) Када се та хумана ткива и ћелије увозе из трећих земаља они морају да задовољавају стандарде квалитета и безбедности који су еквивалентни стандардима ЕУ датим у Директиви 2004/23/ЕС. Захтеви у погледу следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја дати су Директиви 2006/86/ЕС;

ц) Када је потребно, обрада ћелија и ткива који се користе као полазни материјали за производњу биолошких лекова, врши се у банци ткива нпр. извођење раних ћелијских линија или банке пре успостављања главне (*master*) банке ћелија. За ове производне кораке, који су дефинисани директивом 2004/23/ЕС, одговорно је именовано Одговорно лице у банци ћелија, односно ткива;

д) Пре испоруке произвођачу лекова, Одговорно лице у банци одобрава ткива и ћелије, након чега се примењују уобичајене контроле квалитета полазног материјала за производњу лекова. Резултати тестирања свих ћелија и ткива извршених у банци ћелија/ткива, морају да буду доступни произвођачу лекова. Ови подаци су неопходни за доношење одлука о изолацији и складиштењу. У случају када производња лека мора да започне пре него што су у банци ћелија/ткива доступни резултати тестирања, ћелије и ткива могу да се испоруче произвођачу под условом да су обезбеђене мере за спречавање унакрсне контаминације;

е) Начин транспорта/превоза ћелија и ткива до места производње лекова мора да буде дефинисан уговором између уговорних страна. Произвођач лекова треба да располаже доказима да су прописани услови одржавани током складиштења и транспорта;

ф) Треба да се обезбеди наставак испуњавања захтева у погледу следљивости који су успостављени у банци ћелија/ткива, укључујући и податке о материјалима који долазе у контакт са ћелијама и ткивима;

г) Треба да постоји уговор закључен између уговорних страна (нпр. произвођача, банке ткива, спонзора, носиоца дозволе за стављање лека у промет) којим су дефинисане одговорности сваке стране, укључујући и Одговорног лица у банци ћелија/ткива и Квалификованог лица одговорног за пуштање серије лека у промет.

37. За полазне материјале за генску терапију¹⁸, важи следеће:

а) За производе који се састоје од вирусних вектора, полазни материјали су компоненте за добијање вирусних вектора, као што су главни извор вируса или плазмиди за пренос ћелија за паковање и главна банка ћелијских линија за паковање;

б) За производе који се састоје од плазмиди, невирусних вектора или генетски модификованих микроорганизама, осим вируса и вирусних вектора, полазни материјали су компоненте које се користе за производњу ћелија (плазмид, бактеријска ћелија домаћина и главна банка ћелија рекомбинантних ћелија микроорганизама);

ц) За генетски модификоване ћелије полазни материјали су компоненте које се користе за добијање генетски модификованих ћелија, односно полазни материјали за производњу вектора и хуманих и животињских ћелијских препарата;

д) Принципи добре произвођачке праксе се примењују од банке система који се користе за производњу вектора или плазмиди за трансфер гена.

38. Када се за производњу користе хумане или животињске ћелије, треба да се успоставе одговарајуће мере контроле порекла, тестирања, складиштења и транспорта, укључујући и контролу усаглашености са Директивом 2004/23.

Систем извора семена (сеед лот) и систем банке ћелија

39. Да би се спречила нежељена одступања особина која могу да произађу из поновљених субкултура или вишеструких генерација, производња биолошких супстанци и лекова добијених из микробиолошких култура, ћелијских култура или размножавањем у ембрионима и животињама, треба да се заснива на систему главних/матичних и радних извора семена, односно систему банке ћелија. Ови системи не могу да се примењују на све типове лекова за напредне терапије.

40. Број генерација (дуплирања, пасажа) између примарног извора семена или банке ћелија, биолошке активне супстанце и готовог производа треба да буде у складу са спецификацијама, односно документацијом достављеном за добијање дозволе за стављање лека у промет.

41. У оквиру управљања животним циклусом лека, успостављање извора семена и банке ћелија, укључујући и њихове главне и радне генерације, треба да се врши под условима који су доказано одговарајући. Припремање извора семена и банке ћелија треба да се врши у одговарајуће контролисаној средини, како би се они заштитили, као и особље које рукује са њима. У поступку припремања извора семена и банке ћелија, не треба истовремено да се рукује неким другим живим или инфективним материјалом (нпр. вирусима, ћелијским линијама или ћелијским врстама) у истом простору, нити од стране истог особља. У фазама пре успостављања извора семена и банке ћелија, када су применљиви само принципи добре произвођачке праксе, треба да буде доступна документација којом се обезбеђује следљивост, између осталог и компоненти које су коришћене током развоја, а које имају потенцијални утицај на безбедност производа (нпр. реагенси биолошког порекла), и то података о пореклу и генетском развоју ако је применљиво. За вакцине се примењују захтеви монографије Европске фармакопеје 2005; 153 „Вакцине за хуману употребу”.

42. У фазама после успостављања главних и радних банки ћелија и извора семена, треба да се обезбеде процедуре карантина и одобравања за употребу. Ово подразумева адекватну карактеризацију и испитивање на присуство контаминаната. Њихова погодност за употребу треба да буде доказана на основу доследности особина и квалитета узастопних серија лека. Подаци о стабилности и обнављању извора семена и банки ћелија треба да буду документовани, а записи да се воде на начин који омогућава пређење тренда.

43. Извори семена и банке ћелија треба да се чувају и користе на такав начин да се минимизира ризик од контаминације (нпр. чување у затвореним контејнерима у гасној фази течног азота) или замене. Код чувања различитих извора семена и/или ћелија у истом простору или опреми, примењују се контролне мере у циљу спречавања замене, као и спречавања контаминације која потиче од инфективности материјала.

44. Лекови на бази ћелија се производе од ћелија добијених кроз ограничен број пасажа у односу на ћелијски *stock*. За разлику од система главне и радне банке ћелија, број производних поступака од ћелијског *stock-a* је ограничен бројем аликвота добијених после експанзије и не покрива цео животни циклус производа. Протокол валидације треба да обухвати промене ћелијског *stock-a*.

45. Контејнери за чување треба да буду херметички затворени, јасно обележени и на одговарајућој температури. Мора да се

води запис о попису ћелијског *stock-a*. Температура складиштења треба континуирано да се евидентира и стално да се проверава течни азот, када се он користи. Свако одступање од постављених лимита, као и предузете корективне и превентивне мере треба да се забележе.

46. Пожељно је да се ћелијски *stock*-ови раздвајају и да се чувају на различитим местима, како би се смањило ризик од потпуног губитка. Контроле на тим местима треба да обезбеде испуњење захтева наведених у претходним тачкама овог дела анекса.

47. Руковање ћелијским *stock*-овима треба да се врши у складу са истим процедурама, и да се обезбеде исти параметри услова чувања. Сви контејнери са главним или радним банкама ћелија и изворима семена треба да се складиште и да се њима рукује на идентичан начин. Кад се једном изнесу из складишта, односно ван система управљања ћелијским *stock*-ом, контејнери више не треба да се враћају у складиште.

Принципи производње

48. Периодично треба да се размотре ефекти управљања изменама (контрола измена), укључујући кумулативне ефекте измена (нпр. процеса) на квалитет, безбедност и ефикасност лека.

49. Критични операциони (процесни) параметри, или други улазни параметри који утичу на квалитет производа, треба да се идентификују, валидирају и документују, као и да се докаже да могу да се одржавају у оквиру дефинисаних захтева.

50. Контролна стратегија приликом уношења компоненти и полазних материјала у производни простор треба да се заснива на принципима управљања ризиком квалитета. За асептичне процесе, уношење компоненти и полазних материјала који су термо стабилни у чист или чист/изолиран простор, треба да се врши кроз пролазне аутоклаве или стерилизаторе са двоје врата. Компоненте и материјали који нису отпорни на топлоту се уносе кроз ваздушни пропусник са *inter-lock* системом блокирања врата, у коме се врши санитизација њихових површина у складу са дефинисаном процедуром доказане ефикасности. Прихватљиво је да се стерилизација компоненти и полазних материјала изврши на другом месту, под условом да су након стерилизације заштићени са онолико слојева омотача колико је прелазак у чист простор, као и да се уносе кроз ваздушни пропусник уз примену одговарајућих мера санитизације површина.

51. Треба да се докаже да су карактеристике промоције раста у хранљивим подлогама одговарајуће за њихову намену. Кад год је могуће хранљиве подлоге треба да се стерилишу „на месту” (*in situ*). За рутинско увођење гасова, односно додавање подлога, киселина, база или антипенећих средстава у ферменторе, кад год је то могуће треба да се користе тзв. „*in-line*” стерилизациони филтери који су повезани са ферментором.

52. Додавање материјала или култура у ферменторе и друге судове, као и узимање узорка, треба да се врши под пажљиво контролираним условима, како би се спречила контаминација. Када се додају материјали у ферменторе или када се врши узорковање треба да се води рачуна да су судови исправно повезани.

53. Документација о производњи серије треба да садржи податак о томе да ли је потребан континуиран мониторинг неких производних процеса (нпр. ферментација). Када се користи континуирана култура посебна пажња треба да се обрати на оне захтеве испитивања квалитета који проистичу из ове врсте производње.

54. Центрифугирање и мешање производа може да доведе до стварања аеросола, због чега је неопходно изолovati ове производне операције, ради спречавања унакрсне контаминације.

55. Случајно просипање, нарочито живих организама мора брзо и безбедно да се санира. За сваки микроорганизам, или групу сродних микроорганизма треба да се обезбеде квалификоване мере деконтаминације. У случају различитих сојева једне бактеријске врсте или код врло сличних вируса, процес деконтаминације може да се валидира на репрезентативном соју, осим ако постоји разлог због кога се верује да се они значајно разликују у погледу отпорности на средство које се користи за деконтаминацију.

56. Материјал из производње или контроле као и документа у папирној форми, који су очигледно контаминирани путем проливања или аеросола који садрже потенцијално опасан микроорганизам, морају да се дезинфикују на одговарајући начин, или да се подаци сачувају на други начин.

57. У случајевима кад се процеси инактивације или уклањања вируса изводе у току производње, треба да се предузму посебне мере предострожности којима се спречава ризик поновне контаминације третираних производа производима који нису претходно третирани.

58. Када се инактивација микроорганизама врши додавањем реагенса (нпр. микроорганизми у току производње вакцине), поступак треба да обезбеди потпуну инактивацију живог микроорганизма. Осим интензивног мешања културе и средства за инактивацију, треба да се обрати пажња на контактне површине производа које су изложене живој култури, и када је потребно да се производ пренесе у други суд.

59. За хроматографију може да се користи веома разноврсна опрема. Планирање контролне стратегије за матрице, кућишта и пратећу опрему треба да се врши у складу са принципима управљања ризиком квалитета, у случају када се они користе у кампањској производњи и када се налазе у окружењу више производа. Треба да се избегава поновно коришћење исте матрице у различитим фазама производње. Треба да се дефинишу критеријуми прихватљивости, процесни услови, методе регенерације, рок употребе, методе дезинфекције или стерилизације колоне.

60. Када се користи озрачен материјал или опрема, детаљна упутства су дата у Анексу 12 смернице.

61. У случају када готови производи или међупроизводи представљају посебан ризик, треба да постоји систем који обезбеђује интегритет и затварање контејнера након пуњења, као и процедуре за поступање у случају цурења или изливања. У току пуњења и паковања производа треба да се одржавају услови у оквиру постављених лимита, нпр. време и/или температура.

62. Бочицама које садрже живе биолошке агенсе мора да се рукује на такав начин да се спречи контаминација других производа или контаминација радне или животне средине овим агенсима. У оквиру управљања овим ризицима треба да се узме у обзир способност ових агенаса да остану као и њихова биолошка класификација.

63. Треба да се води рачуна приликом припреме, штампања, чувања и лепљења етикета, као и о свим специфичним информацијама о производу за одређене пацијенте, или напомени на унутрашњем или спољњем паковању да је садржај произведен генетским инжењерингом. У случају када се лекови за напредну терапију (*ATMPs*) користе за аутологу примену, на спољњем паковању, или на унутрашњем паковању када не постоји спољње паковање, треба да се наведе јединствена идентификација пацијента и напомена „само за аутологу примену”.

64. Треба да се провери компатибилност етикета са ултра ниским температурама складиштења, ако се оне користе.

65. Када су након набавке доступне информације о здравственом стању давалаца (хуманог или животињског) које могу да утичу на квалитет производа, такве информације треба да се узму у обзир ради процедуре повлачења производа.

Контрола квалитета

66. Процесна контрола има већи значај за обезбеђење конзистентности квалитета биолошких активних супстанци и биолошких лекова, него што је то случај код конвенционалних лекова. Процесна контрола треба да се врши у одговарајућим фазама производње ради контроле оних услова који су важни за квалитет готовог производа.

67. Када међупроизводи могу да се складиште током дужег временског периода (више дана, недеља или дуже), приликом разматрања њихове употребе за производњу серија готовог производа треба да се узме у обзир максимално време стајања пре наставке производње, које је одређено у програму испитивања стабилности.

68. Одређене врсте ћелија (нпр. аутологне ћелије које се употребљавају за производњу лекова за напредну терапију) могу да буду доступне у ограниченим количинама, и када је то одобрено у поступку издавања дозволе за стављање лека у промет, успоставља се и документује модификовано тестирање и стратегија узимања и чувања референтних узорака.

69. У случају лекова за напредне терапије (*ATMPs*) на бази ћелија, тест стерилности треба да се спроведе на култури ћелија или банци ћелија која не садржи антибиотике, како би се обезбедио доказ одсуства бактеријске и гљивичне контаминације, као и

да би се омогућила детекција организама са специфичним потребама, када је то потребно.

70. За биолошке лекове са кратким роком употребе, а што према сврси овог анекса износи 14 дана или краће, као и када је потребно да се серија лека одобри за употребу пре завршетка свих тестова контроле квалитета (нпр. тест стерилности), мора да се успостави одговарајућа контролна стратегија. Ова стратегија мора да се заснива на добром познавању перформанси производа и процеса и мора да се узме у обзир контрола и карактеристике полазних материјала и сировина. Посебно је значајно да писана процедура за пуштање серије лека у промет буде прецизна и детаљна, као и да дефинише одговорности запослених који врше процену података о производњи и контроли квалитета. Мора да се обезбеди стална процена ефективности система обезбеђења квалитета, укључујући и вођење записа на такав начин који омогућава процену тренда. У случају када резултати тестова за готов производ не могу да буду доступни због кратког рока употребе лека, треба да се размотре алтернативне методе за добијање еквивалентних података ради иницијалног одобравања серије лека (нпр. методе брзе микробиолошке контроле). Процедура пуштања серије лека у промет може да се одвија у две или више фазе:

а) процена документације о производњи серије, резултата мониторинга амбијенталних услова (када је применљиво) која укључује услове производње, сва одступања од нормалних процедура, као и преглед доступних аналитичких података, коју врши лице одређено за обављање тих послова у поступку припреме за доношење иницијалне одлуке од стране Квалификованог лица за пуштање серије лека у промет;

б) процена коначних аналитичких резултата и других података доступних за доношење коначне одлуке од стране Квалификованог лица за пуштање серије лека у промет.

Треба да се успостави процедура којом су дефинисане мере које треба да се предузму (укључујући везу са клиничким особљем), у случају добијања резултата ван спецификације. Такви догађаји треба да се у потпуности истраже, као и да се предузму и документују одговарајуће корективне и превентивне мере у циљу спречавања њиховог понављања.

ДЕО Б. СПЕЦИФИЧНА УПУТСТВА ЗА ОДРЕЂЕНЕ ТИПОВЕ ПРОИЗВОДА

Б1: ПРОИЗВОДИ ЖИВОТИЊСКОГ ПОРЕКЛА¹⁹

Ова упутства се односе на животињске материјале у које спадају и материјали из клиника. Како ланци снабдевања могу да буду обимни и сложени, контрола треба да се базира на принципима управљања ризиком квалитета, као и захтевима монографија Европске фармакопеје укључујући и потребу за специфичним тестовима у одређеним фазама. Треба да се обезбеди документација која пружа податке о следљивости у ланцу снабдевања²⁰ и јасним одговорностима свих учесника у том ланцу и која треба да садржи довољно детаљан и ажуран дијаграм процеса.

1. За болести животиња које могу да утичу на здравље људи треба да се успостави програм мониторинга. Приликом процене фактора ризика и планирања мера за њихово смањење треба да се узму у обзир извештаји из проверених извора о националној распрострањености болести (нпр. Светска организација за здравље животиња, *OIE*, итд). Поред наведеног треба да се узму у обзир и информације о здрављу животиња и програмима мониторинга и контроле на националном и локалном нивоу одакле потичу животиње (нпр. фарме или клинице), као и предузете контролне мере током транспорта до клинице.

2. У случају када су животињска ткива пореклом из клиника, треба да се потврди да оне раде по стандардима који су једнаки европским. Треба да се узму у обзир и извештаји организација као што је Европска управа за ветерину (*FVO*) која утврђује усаглашеност регулативе трећих земаља које извозе у земље ЕУ са европском регулативом у погледу захтева за квалитет и безбедност хране, као и заштиту здравља животиња и биља.

3. Мере контроле полазног материјала и сировина на месту њиховог порекла (нпр. у клиникама) треба да садрже одговарајуће

елементе Система управљања квалитетом како би се обезбедио задовољавајући ниво обучености оператера, следљивости материјала, контроле и конзистентности. Ове мере не морају да буду из европске смернице добре произвођачке праксе, већ из других еквивалентних извора који обезбеђују еквивалентан ниво контроле.

4. Треба да се имплементирају такве мере контроле полазног материјала и сировина да се спрече интервенције које могу да утичу на квалитет материјала, или које бар обезбеђују записе о таквим активностима током производње и у ланцу снабдевања. Ови записи треба да обухвате кретање материјала од места почетног прикупљања, преко места делимичног и финалног пречишћавања, места складиштења, консолидатора и посредника. Детаљи о овим кретањима треба да се идентифицирају у оквиру система следљивости, а било какво одступање треба да се документује, истражи и да се предузму одговарајуће мере.

5. Треба да се врше редовне провере (*audit*) добављача полазног материјала или сировина како би се потврдила усаглашеност контроле материјала у различитим фазама производње. Све запажања морају да буду истражена у складу са њиховим значајем, о чему се води потпуна документација. Такође, треба да се успоставе системи који обезбеђују спровођење ефективних корективних и превентивних мера.

6. За добијање ћелија, ткива и органа намењених за производњу лекова на бази ксеногених ћелија треба да се користе само животиње које су узгајане у изолованим условима (изолованом објекту) посебно за ту сврху и у условима у којима не постоји могућност да се узимају ћелије, ткива и органи од дивљих животиња или из клиника. Такође, не треба да се користе ни ткива изворне животиње. Здравствено стање животиња треба да се прати и документује.

7. За лекове на бази ксеногених ћелија примењују се одговарајуће смернице у погледу набавке и тестирања животињских ћелија, као што је упутство Европске агенције за лекове које се односи на лекове на бази ксеногених ћелија.

Б2: АЛЕРГЕНИ

Материјали могу да се производе екстракцијом из природних извора или технологијом рекомбинантне ДНК.

1. Изворни материјал треба да се опише са довољно детаља како би се обезбедила доследност њихове набавке, нпр. уобичајено и научно име, порекло, природа, лимити контаминатата, начин прикупљања. Изворни материјали животињског порекла треба да буду пореклом од здравих животиња. Одговарајућа контрола биолошке сигурности треба да се успостави на месту колонија (нпр. гриња, животиња) које се користе за екстракцију алергена. Алергени треба да се чувају под одређеним условима да би се смањило њихово пропадање.

2. Производни кораци који укључују пред-третман, екстракцију, филтрацију, дијализу, концентрацију или лиофилизацију, треба да се детаљно опишу и валидирају.

3. Процеси модификације у производњи модификованих екстраката алергена (нпр. алергоиди, коњугати) треба да се опишу. Међупроизводи у процесу производње треба да се идентификују и опишу.

4. Смеше екстраката алергена треба да се припремају од појединачних екстраката из истог изворног материјала. Сваки појединачан екстракт треба да се третира као једна активна супстанца.

Б3: ЖИВОТИЊСКИ ИМУНОСЕРУМИ

1. Посебна пажња треба да се обрати на контролу антигена биолошког порекла, како би се обезбедио квалитет, доследност и одсуство случајних нежељених агенаса. Припрема материјала који се користи за имунизацију изворне животиње (нпр. антигена, носача хаптена, адјуванаса, стабилизатора), као и чување тог материјала до имунизације, треба да се врши у складу са писаном процедуром.

2. Имунизација, тест крварења и шема крварења ради бербе треба да буду у складу са подацима из дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање.

3. Производни услови за припрему субфрагмената антители (нпр. Fab или F(ab)2) или било коју даљу модификацију морају да буду у складу са валидираним и одобреним параметрима. У

¹⁹ Видети захтеве из монографије 0333 Европске фармакопеје

²⁰ Видети Поглавље 5, Први део Смернице Добре произвођачке праксе

случају када се ензими састоје од неколико компоненти треба да се обезбеди њихова конзистентност.

B4: ВАКЦИНЕ

1. У случају када се користе јаја, треба да се потврди здравствено стање јаја од којих се добијају јаја (да ли је потврђено одсуство патогена или здрава јаја).

2. Мора да се валидира интегритет контејнера у којима се чувају међупроизводи и време чувања међупроизвода до следеће фазе производње.

3. Контејнери са инактивисаним производима не треба да се отварају или узоркују у просторима који садрже живе биолошке агенсе.

4. Редослед и начин додавања активних састојака, адјуванаса и ексципијенаса приликом производње међупроизвода или готових производа мора да буде у складу са спецификацијама.

5. У случају када се за производњу или тестирање користе микроорганизми који захтевају виши ниво биолошке безбедности (нпр. сојеви пандемијске вакцине), морају да се обезбеде одговарајуће мере изолације. За овакве мере треба да се обезбеди сагласност/одобрење националних институција и одобрења треба да буду доступна као доказ.

B5: РЕКОМБИНАНТНИ ПРОИЗВОДИ

1. Услови процеса током раста ћелија, експресије протеина и пречишћавања морају да се одржавају у оквиру валидираних параметара како би се обезбедио конзистентан производ са опсегом нечистоћа дефинисаним у оквиру способности процеса да их смањи на прихватљив ниво. У зависности од типа ћелија које се користе за производњу може да буде неопходно повећање мера које треба да се предузму како би се обезбедило одсуство вируса. За производњу која подразумева вишеструку бербу период континуиране култивације треба да буде у оквиру дефинисаних лимита.

2. Процес пречишћавања ради уклањања протеина ћелије домаћина, нуклеинских киселина, угљених хидрата, вируса и других нечистоћа треба да се врши у оквиру дефинисаних валидираних граница.

B6: ПРОИЗВОДИ МОНОКЛОНСКИХ АНТИТЕЛА

1. Моноклонска антитела могу да се производе од хибридома мишева, хибридома људи или технологијом рекомбинантне ДНК. Треба да се успоставе контролне мере које су одговарајуће за различите изворе ћелија (укључујући хранитељске ћелије, ако се користе) и материјале који се користе за успостављање хибридома/ћелијских линија, како би се обезбедио квалитет и безбедност производа. Треба да се потврди да су безбедност и квалитет производа у оквиру одобрених лимита. Посебна пажња треба да се обрати на ослобађање од вируса. Треба напоменути да су подаци који потичу од производа добијених истом производном технологијом прихватљиви за доказивање подобности.

2. Треба да се потврди да су критеријуми које треба пратити на крају производног циклуса и за рани престанак производног циклуса, у оквиру одобрених граница.

3. Услови за производњу субфрагмената антитела (нпр. Fab, F(ab)₂, scFv) и свако даље модификовање (нпр. радио обележавање, коњугација, хемијско повезивање) мора да буде у складу са валидираним параметрима.

B7: ПРОИЗВОДИ ТРАНСГЕНИХ ЖИВОТИЊА

Доследност полазних материјала трансгеног порекла обично представља већи проблем него у случају не-трансгених материјала биотехнолошког порекла. Сходно томе, повећани су захтеви да се покаже потпуна конзистентност производа од серије до серије.

1. Читав низ врста може да се користи за производњу биолошких лекова, а оне се могу наћи у телесним течностима (нпр. млеку) које се прикупљају и пречишћавају. Животиње треба да буду обележене на јасан и јединствен начин и треба да се обезбеди систем за чување (*backup*) података у случају губитка примарног маркера.

2. Простор за смештај и негу животиња треба да буде тако уређен да се минимизира изложеност животиња патогенима или зоогеним агенсима. Треба да се успоставе мере за заштиту спољашње средине. Треба да се успостави програм здравствене контроле и да се документују сви резултати, као и да се испита сваки инцидент и његов утицај како на даљу употребу животиње тако и на претходне серије производа. Неопходно је да се обезбеди да лекови који се користе за лечење животиња не контаминирају производ.

3. Родослов од родитељске до животиње која се употребљава у производњи мора да се документује. Пошто се трансгене ћелије изводе из једне родитељске животиње, материјали из различитих трансгених линија не треба да се мешају.

4. Услови под којима се производи прикупљају треба да буду у складу са условима дефинисаним у документацији дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање. Распоред бербе и услови под којима се животиње уклањају из производње треба да се одреде према одобреној процедури и да се одреде лимити прихватљивости.

B8: ПРОИЗВОДИ ТРАНСГЕНИХ БИЉАКА

Доследност полазних материјала трансгеног порекла обично представља већи проблем него у случају не-трансгених материјала биотехнолошког порекла. Сходно томе, повећани су захтеви да се покаже потпуна конзистентност производа од серије до серије.

1. Осим мера наведених у у делу А, могу да буду неопходне и додатне мере за спречавање контаминације главних или радних трансгених банака страним биљним материјалом или релевантним помоћним агенсима. Треба да се прати стабилност гена у оквиру одређеног броја генерација.

2. Биљке треба да буду обележене на јасан и јединствен начин и да се у оквиру културе у дефинисаним интервалима потврде кључне карактеристике биљке, укључујући и здравствено стање, како би се обезбедила доследност приноса у оквиру једне културе.

3. Кад год је могуће, треба да се дефинишу мере безбедности за заштиту културе, као што је смањење изложености микробиолошкој контаминацији или унакрсној контаминацији несродним биљкама. Треба да се успоставе мере за спречавање контаминације материјала пестицидима или ђубривом. Треба да се успостави програм контроле и да се документују сви резултати, као и да се испита сваки инцидент и његов утицај на даљу употребу културе за производњу.

4. Треба да се одреде услови под којима се уклањају биљке из производње. Треба да се успоставе критеријуми прихватљивости за материјале (нпр. протеини домаћина) који могу да учествују у процесу пречишћавања. Треба да се потврди да су резултати у оквиру лимита прихватљивости.

5. Треба да се воде записи о спољашњим условима (температура, киша) који могу да утичу на карактеристике квалитета и принос рекомбинантног протеина од сајења, преко гајења до бербе и привременог складиштења материјала. Приликом успостављања ових критеријума треба да се узму у обзир принципи одређени у документима Комитета за биљне лекове као што су смернице добре пољопривредне и праксе у сакупљању полазног материјала биљног порекла.

B9: ПРОИЗВОДИ ЗА ГЕНСКУ ТЕРАПИЈУ

Постоји неколико типова лекова за генску терапију (лекови за генску терапију који садрже секвенце рекомбинантних нуклеинских киселина или генетски модификованих организама или вируса, лекови за генску терапију који садрже генетски модификоване ћелије) и сви су обухваћени овим одељком смернице. За лекове за генску терапију на бази ћелија, применљиве су смернице дате у одељку B10 Дела Б.

1. Потенцијални ризик од контаминације случајним нежељеним агенсима потиче од ћелија које се користе за производњу производа за генску терапију, а које се добијају или од људи (аутологна или алогенска), или од животиња (ксеногенска). Нарочито мора да се обрати пажња на сегрегацију аутологног материјала који је добијен од зараженог донора. Обим контролних мера и испитивања за такве полазне материјале, криопротектанте, хранљиве подлоге, ћелије и векторе треба да се заснива на принципима

управљања ризиком квалитета, као и да буде у складу са дозволом за стављање лека у промет или одобрењем за клиничко испитивање. Такође, образоване ћелијске линије које се користе за производњу вирусних вектора и њихову контролу, као и мере за тестирање треба да се заснивају на принципима управљања ризиком квалитета.

2. Фактори као што су природа генетског материјала, врста вектора (вирусни или невирусни) и тип ћелија имају утицај на садржај потенцијалних нечистоћа, помоћне агенсе и унакрсну контаминацију, и треба да се узму у обзир у оквиру стратегије минимизације ризика. Ова стратегија треба да се користи као основ за дизајн процеса, простора и опреме за производњу и складиштење, процедура чишћења и деконтаминације, паковање, обележавање и дистрибуцију.

3. Производња и испитивање лекова за генску терапију представљају специфична питања у погледу безбедности и квалитета готовог производа, као и сигурности за примаоце и особље. Треба да се примени приступ заснован на ризику за оператера, животну средину и безбедност пацијената, као и спровођење контроле на основу класе биолошког ризика/биохазарда. Треба да се примене националне или међународне законске сигурносне мере.

4. Ток кретања особља (укључујући и особље контроле квалитета и техничко особље) и материјала, укључујући и оних за складиштење и контролу квалитета (нпр. полазних материјала, узорак процесне контроле, готових производа и узорака за мониторинг амбијенталних услова), треба да се контролише у складу са принципима управљања ризиком квалитета и кад год је могуће да се примењује ток кретања у једном смеру. Овај принцип треба да се узме у обзир у случају тока кретања између простора који садрже различите генетски модификоване организме и простора који садрже организме који нису генетски модификовани.

5. Приликом дизајна простора и опреме треба да се узме у обзир потреба за посебним методама чишћења и деконтаминације које су неопходне за микроорганизме којима се рукује. Када је могуће програм мониторинга амбијенталних услова треба да укључи методе за детекцију присуства специфичних организама који се обрађују.

6. Када се користи репликација ограничених вектора треба да се примене мере за спречавање увођења дивљих вируса, што може да доведе до формирања репликације компетентних рекомбинантних вектора.

7. Треба да се установи план за хитно поступање у ситуацијама случајног ослобађања живих организама. Овим планом треба да буду обухваћене методе и процедуре изолације, заштита оператера, чишћење, деконтаминација и сигурно враћање у употребу. Такође, треба да се изврши и процена утицаја на околне и друге производе у тој зони.

8. Простори за производњу вирусних вектора треба да буду одвојени од других применено специфичних мера. Ефективност мера одвајања треба да буде доказана. Кад год је могуће треба да се користе затворени системи, приликом узорковања, додавања и преноса узорака како би се спречило ослобађање вирусног материјала.

9. Није прихватљиво да се у истом простору врши истовремена производња различитих вирусних вектора за генску терапију. Истовремена производња невирусних вектора у истом простору треба да се контролише у складу са принципима управљања ризиком квалитета. Треба да се докаже ефективност промене процедуре између производних кампања.

10. Треба да постоји довољно детаљан опис производње вектора и генетски модификованих ћелија како би се обезбедила следљивост производа од полазних материјала (плазмиди, гени од интереса и регулаторне секвенце, банке ћелија и залихе вирусних и невирусних вектора) до готовог производа.

11. Испорука производа који садрже или се састоје од генетски модификованих организама треба да се прилагоди захтевима одговарајуће регулативе.

12. За *ex vivo* трансфер гена до ћелије примаоца треба да се узме у обзир следеће:

Треба да се обавља у објектима намењеним за те активности у којима су обезбеђене одговарајуће мере изолације;

а) Неопходно је предузимање мера за смањење потенцијалне унакрсне контаминације и замене ћелија различитих пацијената, а које поред мера наведених у одељку 10 Дела А, укључују и

валидиране процедуре чишћења. Код истовремене употребе различитих вирусних вектора примењују се контролне мере засноване на принципима управљања ризиком квалитета. Неки вирусни вектори (нпр. *Retro*-вируси или *Lenti*-вируси) не треба да се користе за производњу генетски модификованих ћелија осим ако је доказано да не садрже контаминирајуће векторе који су способни за репликацију;

б) Следљивост мора да се одржава. Серија треба да буде јасно дефинисана од извора ћелије до паковања готовог производа;

ц) За производе који користе неболошка средства за пренос гена треба да се документују и испитају њихове физичко-хемијске особине.

Б10: ПРОИЗВОДИ ЗА СОМАТСКУ И КСЕНОГЕНСКУ ЋЕЛИЈСКУ ТЕРАПИЈУ И ПРОИЗВОДИ ДОБИЈЕНИ ИНЖИЊЕРИНГОМ ТКИВА

У тачки 2.2, IV Дела Анекса I директиве 2001/83/ЕС дата је дефиниција лекова за терапију соматским ћелијама (*SCT*), а дефиниција лекова добијених инжењерингом ткива је дата у члану 2 (1) (b) Уредбе (EC) 1394/2007 Европског парламента и Савета, од 13. новембра 2007, о лековима за напредну терапију којим су допуњене Директива 2001/83/ЕС и Уредба (EC) 726/2004. За производе на бази генетски модификованих организама који нису класификовани као производи за генску терапију (*GT*), применљиви су неки елементи из одељка B9 ове смернице.

1. када су доступни одобрени извори (лекови за које је издата дозвола или медицинска средства са CE знаком), додатне супстанце (као што су производи ћелија, био-молекули, биоматеријали, носачи (*scaffold*) и матрикси треба да се користе за производњу ових производа.

2. Када су као део производа уграђена медицинска средства, укључујући и она израђена за одређеног пацијента:

а) треба да постоји писани уговор између произвођача лека и произвођача медицинског средства, који садржи довољно информација о медицинском средству, како би се избегла промена његових својстава током производње лекова за напредне терапије (*ATMPs*). Треба да буду доступне информације о захтевима контроле измене које су предложене за медицинско средство;

б) Уговор треба да садржи захтев за размену информација о неусаглашеностима у производњи медицинског средства.

3. Како се соматске ћелије добијају од људи (аутологне или алогене) или животиња (ксеногенске), постоји потенцијални ризик од контаминације случајним нежељеним агенсима. Посебна пажња мора да се обрати на сегрегацију аутологних материјала добијених од инфичиранних донаора. Потребно је обезбедити опсежне контролне мере и тестирања које су успостављене за овај извор материјала.

4. У случају када стерилизацију готовог производа није могуће извршити коришћењем стандардних метода као што је стерилна филтрација, производња треба да се обавља у асептичним условима.

5. Треба да се обрати пажња на посебне захтеве за све фазе криоконзервирања, нпр. брзина промене температуре током замрзавања или одмрзавања. Врста коморе за складиштење/чување, поступак постављања и враћања, треба да буду такви да се минимизира ризик од унакрсне контаминације, да се одржи квалитет производа и да се олакша њихово прецизно проналажење. Треба да се успоставе документоване процедуре за безбедно руковање и чување производа са позитивним серолошким маркерима.

6. Тест стерилности треба да се изводи на ћелијским културама или банкама ћелија које су без антибиотика како би се обезбедио доказ одсуства бактеријске или гљивичне контаминације и размотрило откривање посебних организама на које треба обратити пажњу.

7. Када је то релевантно, треба да се успостави програм праћења стабилности, и обезбеди довољна количина референтних и резервних узорака потребних за даље испитивање.

РЕЧНИК ЗА АНЕКС 2

У тексту Анекса 2 употребљени су изрази који захтевају даља објашњења. За дефиниције које већ постоје у прописима или другим изворима извршена су упућивања на њих. У том смислу,

примењују се значења речи смернице добре произвођачке праксе, осим уколико није другачије назначено.

А уванс: Хемијска или биолошка супстанца која појачава имуни одговор на антиген.

Активна супстанца: Видети члан 1.(3а) Директиве 2001/83/ЕС.

Алергоид: Алергени који су хемијски модификовани тако да умањују активност IgE.

Антигени: Супстанце (нпр. токсини, страни протеини, бактерије, ћелије ткива) способне да изазову специфичан имуни одговор.

Антитело: Протеини које производе В лимфоцити и који су везани за специфичне антигене. Антитела могу да се поделе на два главна типа на основу кључних разлика у начину производње.

Банка ћелија: скуп одговарајућих контејнера, чији је садржај једнаког састава, који се чувају под дефинисаним условима. Сваки контејнер је аликвот једног ћелијског пула.

Без специфичних патогена (SPF): Животињски материјали (нпр. пилићи, ембриони или ћелијске културе) који се користе за производњу или контролу квалитета биолошких лекова који се добијају из група (нпр. јата, стада) животиња без специфичних патогена. Таква јата или стада су дефинисани као животиње које деле заједничко окружење и имају своје неговатеље који немају контакте са групама које нису SPF.

Биолошки лек: Видети 3. став тачке 3.2.1.1.б. Дела I Анекса 1. Директиве 2001/83/ЕС.

Вектор: преносник генетских података од једне ћелије или организма на други, нпр. плазмиди, липозоми, вируси.

Вирусни вектор: вектор који се добија из вируса и који је модификован молекуларном биолошком методом на начин да задржи неке, али не све, родитељске вирусне гене; Уколико се уклоне гени одговорни за вирусну репликацију вектор је неспособан за репликацију.

Вишенаменски погон: Погон за производњу, било у истовременом или кампањском режиму, различитих биолошких медицинских супстанци или лекова у којој опрема може или не мора бити намењена специфичној супстанци или производу.

Ген: секвенца ДНК која кодира један или више протеина.

Генетски модификовани организм (GMO). Видети члан 2(2) Директиве 2001/18/ЕС.

Генски трансфер: Процес преноса гена у ћелије, укључујући систем експресије који је садржан у систему испоруке познат као вектор. Вектор може да буде вирусног или невирусног порекла. После генског трансфера, генетски модификоване ћелије се називају „трансдуковане ћелије”.

Главна банка ћелија (MCB): аликвот једног ћелијског пула која је по обично припрема од одабраног клона ћелија под одређеним условима, подељен на више контејнера и који се чува под дефинисаним условима. MCB се користи за добијање свих радних банки ћелија.

Главна трансгена банка – као напред наведено, али за трансгене биљке или животиње.

Главни извор семена вируса – MVS – као напред наведено, али у вези са вирусима.

Експисијенс: Видети члан 1(3б) Директиве 2001/83/ЕС.

Ex-vivo: Када се процедуре спроводе на ткивима или ћелијама изван живог организма и враћају у живи организм.

Затворени систем. Када супстанца или производ није изложен утицају непосредне околине за време производње.

Зоонозе: Болести животиња које се могу пренети на људе.

In-vivo. Поступци који се спроводе у живим организмима.

Кампањска производња: Производња низа серија истог производа узастопно у оквиру одређеног временског периода уз строго придржавање прописаних мера контроле пре преласка на други производ. Производи се не производе у исто време, али могу да се производе на истој опреми.

Међупроизвод: Видети значење у речнику смернице добре произвођачке праксе, Други део.

Моноклонска антитета (Mab) – популација хомогених антитета која се добија из једног клона лимфоцита или рекомбинантном технологијом и која се узмеу за појединачни епитоп.

Моносепа (aksenic): појединачни организм из културе који није контаминиран другим организмима.

Намерно ослобађање: Видети члан 2(3) Директиве 2001/18/ЕС којом се укида Директиве Савета 90/220/ЕЕС од 12. марта

2001. године, о намерном ослобађању у околину генетски модификованих организама.

Ниво биолошке безбедности (biosafety level – BSL): испуњење одређених услова који се захтевају за безбедно руковање микроорганизмима различитих хазардних нивоа од BSL1 (најнижи степен ризика за изазивање обољења код људи) до BSL4 (највиши степен ризика за изазивање озбиљних обољења код људи, са могућим и вероватним ширењем и без доступне ефективне профилаксе и лечења).

Носач (scaffold): носач, посредник за испоруку или матрикс, који може да обезбеди структуру или омогући миграцију, везивање или транспорт ћелија и/или биоактивних молекула.

Ограничена употреба: Видети члан 2(ц) Директиве 2009/41/ЕС за све генетски модификоване организме.

Одговорна особа (RP) Особа именована у складу са чланом 17. Директиве 2004/23/ЕС-

Плазмид: део ДНК, обично присутан у бактеријској ћелији као циркуларни део, одвојен од ћелијског хромозома; он може да буде измењен молекуларним биолошким методама, пречишћен од бактеријске ћелије и употребљен за пренос ДНК у другу ћелију.

Полазни материјал: Видети став 4. тачке 3.2.1.1.б. Дела I Анекса 1 Директиве 2001/83/ЕС.

Поликлонска антитета – добијају се из једног броја лимфоцитних клонова који су људског или животињског порекла као одговор на епитопе већине „страних” молекула.

Полазни материјал: Видети одељак 1. и 2. тачке 3.2.1.1. Дела I Анекса 1 Директиве 2001/83/ЕС.

Процедура следљивости (look-back): документована процедура којом се истражује негативан утицај употребе материјала хуманог или животињског порекла у производњи биолошког лека, који није испунио захтеве за одобрење због присуства контаминирајућих агенаса или када узроци забринутости постају очигледни на изворној животињи или човеку.

Простор: Посебне просторије у оквиру објекта у коме се обавља производња једног или више производа, а које имају заједнички уређај за филтрацију ваздуха.

Претходно биолошко оптерећење (bioburden): Степен и врста нежељених микроорганизма присутних у полазним материјалима, подлози, биолошким супстанцама, међупроизводима или производима. *Bioburden* се сматра контаминацијом када степен и/или врста прекорачују спецификације.

Радна банка ћелија (WCB) – хомогени скуп микроорганизма или ћелија, који је уједначено подељен у више контејнера добијен из главне банке ћелија и који се чува тако да се обезбеди стабилност и за употребу у производњи. **Радни извор вируса (working virus seed – WVS)** – као напред наведено, али у вези са вирусима, **радна трансгенска банка** – као напред наведено, али за трансгене биљке или животиње.

Соматске ћелије: ћелије, изузев репродуктивних ћелија, од којих се састоји тело човека или животиње. Ове ћелије могу бити аутологне (од пацијента), алогене (од другог људског организма) или ксеногене (од животиња) соматске живе ћелије које су обрађене или измењене *ex vivo*, да би се примениле на људима у циљу терапијског, дијагностичког или превентивног деловања

Трансгени: организм који садржи страни ген у свом нормалном генетском саставу за експресију биолошког фармацеутског материјала.

Ћелијски stock (cell stock): примарне ћелије проширене на одређен број ћелија како би биле аликвот и употребљене као полазни материјал за производњу ограниченог броја серија лека на бази ћелија.

Хранитељске ћелије: Ћелије које се користе у ко-културама за одржавање плурипотентних матичних ћелија. За људске ембрионалне матичне ћелијске културе, типични хранитељски слојеви укључују мишије ембрионске фибробласте (*MEFs*) или хумане ембрионске фибробласте који се претходно третирају да би се спречила њихова деоба.

Хаптен: Молекул ниске молекулске масе који сам по себи није антигенски, све док се не коњугује са молекулом „носачем”.

Хбридом: бесконачно живећа ћелијска линија која ствара жељена (моноклонска) антитета и која се типично добијају фузијом В лимфоцита са туморским ћелијама.

Принцип

Производња радиофармацеутика треба да се обавља у складу са принципима датим у Првом и Другом делу Смерница Добре производјачке праксе. Овај анекс се посебно односи на неке принципе који су специфични за радиофармацеутике.

Напомена i. овај анекс се не односи на припрему радиофармацеутика која се, у болницама или апотекама, врши употребом генератора или китова за које је издата дозвола за стављање у промет или одобрење националног надлежног органа, осим ако то није захтев националних прописа.

Напомена ii. према прописима за заштиту од јонизујућих зрачења потребно је обезбедити да свако медицинско излагање јонизујућем зрачењу буде под клиничком одговорношћу лекара – специјалисте нуклеарне медицине. Медицинско излагање у дијагностичкој и терапијској нуклеарној медицини обавља се уз обавезно учешће стручњака из области физике примењене у медицини.

Напомена iii. овај анекс се односи и на радиофармацеутике намењене за клиничко испитивање.

Напомена iv. транспорт радиофармацеутика је регулисан важећим прописима за заштиту од јонизујућег зрачења.

Напомена v. осим метода које су описане у овом анексу, познато је да постоје и друге прихватљиве методе помоћу којих је могуће достизање принципа обезбеђења квалитета. Те друге методе треба да буду валидиране и да омогућавају достизање нивоа обезбеђења квалитета који је бар еквивалентан нивоу који је прописан овим анексом.

Увод

1. Производња и руковање радиофармацеутицима је потенцијално опасно. Ниво ризика нарочито зависи од активности извора јонизујућег зрачења, врсте и енергије емитованог зрачења и времена полураспада радиоизотопа. Посебна пажња мора да се обрати на спречавање унакрсне контаминације, задржавање радионуклидних контаминаната и одлагање отпада.

2. Неки радиофармацеутици се, због кратког времена полураспада њихових радионуклида, стављају у промет и пре завршетка неких од прописаних испитивања контроле квалитета. У том случају је веома важно да целокупна процедура пуштања радиофармацеутика у промет буде прецизно и веома детаљно описана, укључујући и одговорности особља које је укључено у ову процедуру. При томе је веома важна и континуирана процена ефективности система обезбеђења квалитета.

3. Овај анекс се примењује на индустријску производњу радиофармацеутика, као и на производњу и контролу квалитета у нуклеарним центрима/институтима и *PET* центрима, и то следећих производа:

- радиофармацеутских лекова,
- радиофармацеутских лекова за позитронску емисиону томографију (*PET*),
- радиоактивних прекурсора за производњу радиофармацеутика,
- радионуклидних генератора.

врста производње	без GMP ²¹ захтева	I и II део GMP и одговарајући анекси			
радиофармацеутски лекови	производња у реактору/циклотрону	хемијска синтеза	пречишћавање	израда, формулација дељење/расподела	асептичан поступак или завршна, односно терминална стерилизација
PET- радиофармацеутски лекови					
радиоактивни прекурсори					
радионуклидни генератори	производња у реактору/циклотрону	производња			

21 Мета и преносни систем од циклотрона до места синтезе радиофармацеутика може се сматрати као први корак производње активне супстанце

4. Произвођач радиофармацеутика треба да опише и потврди које фазе производње активне супстанце и радиофармацеутског лека су усаглашене са којим захтевима Смернице Добре производјачке праксе (Првог и Другог дела).

5. Припрема радиофармацеутика подразумева усаглашеност са прописима за заштиту од зрачења.

6. Радиофармацеутици који се примењују парентерално треба да одговарају захтевима стерилности за парентералне лекове и, када је то релевантно, условима асептичног поступка производње стерилних лекова, како је описано у Анексу 1 Смернице Добре производјачке праксе.

7. Спецификације и процедуре контроле квалитета које се примењују за радиофармацеутике дате су у Европској фармакопеји или у дозволи за стављање лека у промет.

Клиничка испитивања

8. Производња радиофармацеутика намењених за клиничка испитивања треба да буде у складу са Анексом 13 Смернице Добре производјачке праксе.

Обезбеђење квалитета

9. Обезбеђење квалитета је посебно значајно у случају производње радиофармацеутика због њихових специфичних карактеристика, малих количина и чињенице да их у неким случајевима треба применити и пре завршетка неких испитивања. Контроле квалитета.

10. Као и други лекови, радиофармацеутици морају да се заштите од контаминације и унакрсне контаминације. Међутим, морају да се спроводе прописане мере заштите од јонизујућих зрачења ради заштите живота и здравља професионално изложених

лица као и заштите животне средине од штетног дејства јонизујућих зрачења. Из наведеног се може закључити да је улога ефектив-ног система обезбеђења квалитета од пресудног значаја.

11. Важно је да се подаци добијени током мониторинга производних просторија и процеса обавезно записују и процењују у оквиру процедуре пуштања серије лека у промет.

12. Принципи квалификације и валидације треба да се примењују на производњу радиофармацеутика, а приступ процене ризика који се користи за одређивање обима квалификације/валидације, треба да обухвати и Добру производјачку праксу и заштиту од јонизујућег зрачења.

Особље

13. За обављање свих операција производње одговорно је особље које је додатно компетентно и за заштиту од јонизујућег зрачења. Особље укључено у процесе производње, контроле квалитета и пуштања серије радиофармацеутика у промет треба да има и одговарајућу обуку за аспекте система управљања квалитетом који су специфични за радиофармацеутике. *QP* треба да има свеукупну одговорност за пуштање серије радиофармацеутика у промет.

14. Сви запослени (укључујући и запослене задужене за чишћење и одржавање) у просторима у којима се производе радиоактивни производи треба да прођу додатну обуку специфичну за ову врсту производа.

15. У случају када се производне просторије користе и за обављање истраживачке делатности, особље које обавља истраживачку делатност мора да буде обучено у погледу захтева добре производјачке праксе, а Обезбеђење квалитета мора да прегледа и одобри истраживачке активности како би обезбедило да оне не представљају никакав ризик за производњу радиофармацеутика.

Просторије и опрема

Опште

16. Радиоактивни производи треба да се производе у простору који је контролисан (у погледу амбијенталних услова и радиоактивности). Сви производни кораци треба да се обављају у изолованом погону намењеном за производњу радиофармацеутика.

17. Треба да се дефинишу и имплементирају мере за спречавање унакрсне контаминације од стране особља, материјала, радионуклида и др. Кад год је то могуће треба да се користе затворени системи или изолована опрема. Када се користи отворена опрема или када се опрема отвара, треба да се предузму мере опреза ради минимизације ризика од контаминације. У циљу доказивања да класа чистоће простора одговара врсти радиофармацеутика који се производи, треба да се изврши процена ризика.

18. Приступ производним просторијама треба да се ограничи на овлашћено особље и да се обезбеди улазак кроз просторије за пресвлачење.

19. За радна места и њихово окружење треба да се обезбеди мониторинг радиоактивности, мониторинг честица и микробиолошке чистоће, како је то утврђено током квалификације перформанси (PQ).

20. Програм превентивног одржавања, калибрације и квалификације треба да се спроводи тако да су целокупан производни простор и опрема који се користе за производњу радиофармацеутика, одговарајући и квалификовани. Ове активности треба да обавља квалификовано особље и да води записе и дневнике рада опреме.

21. Потребно је да се предузимају мере за спречавање радиоактивне контаминације у оквиру погона. Треба да се успоставе адекватне контроле за детекцију и најмање радиоактивне контаминације, било директно помоћу детектора радијације, или индиректно техником брисева.

22. Делови производне опреме који долазе у контакт са производом не треба да буду реактивни, адитивни или абсорптивни до границе која може да утиче на квалитет производа.

23. Треба да се избегава рецикулација ваздуха који се одводи из простора у којима се рукује са радиоактивним производима, осим ако је то оправдано. Одводи за ваздух треба да буду пројектовани тако да се избегне могућа контаминација простора радиоактивним честицама и гасовима, као и да се предузму одговарајуће мере за заштиту контролисаног простора од честичне и микробиолошке контаминације.

24. У циљу задржавања радиоактивних честица, може бити неопходно да ваздушни притисак у просторијама у којима су радиофармацеутски производи смештени буде нижи него у просторима у окружењу. Међутим, важан захтев је и да се производи заштитите од контаминације из окружења. Ово може да се постигне, на пример, употребом технологије пропусника, који служе као ваздушне баријере.

Стерилна производња

25. Стерилни радиофармацеутици се производе или асептичним поступком или поступком завршне, односно терминалне стерилизације. У зависности од врсте стерилне производње, у производним просторима треба да се одржава одговарајућа класа чистоће ваздуха. Производни простори за стерилне радиофармацеутике, у којима се лекови или паковни материјал могу наћи изложени утицају окружења, треба да одговарају класификацији простора, прописаној у Анексу 1 Смернице (Производња стерилних медицинских производа).

26. Потребно је извршити процену ризика да би се одредила разлика притисака, модел протока ваздуха и чистоћа ваздуха који су одговарајући за производњу радиофармацеутика.

27. Када се користе затворени и аутоматизовани системи (хемијска синтеза, пречишћавање, „on-line“ стерилна филтрација), одговарајући је простор класе С („врућа хелија“). Вруће хелије треба да задовољавају висок степен чистоће ваздуха, са филтрацијом ваздуха који се убацује у затворене вруће хелије. Асептични поступци производње морају да се обављају у простору класе А.

28. Пре почетка процеса производње, склапање стерилисаних делова опреме и прибора (повезивање црева, стерилисаних

филтера и стерилних затворених и запечаћених бочица у затворен систем) мора да се обавља под асептичним условима

Документација

29. Сва документација у вези са производњом радиофармацеутика треба да буде припремљена, прегледана, одобрена и издата у складу са писаним процедурама.

30. Треба да се успоставе и документују спецификације за полазне супстанце, материјале за паковање, штампани паковни материјал, критичне међупроизводе и готове производе. Такође, треба да постоје и спецификације за све друге критичне материјале који се користе у процесу производње, као што су помоћни прибор за производњу, заптивци, стерилни комплети за филтрацију, који могу да имају критичан утицај на квалитет.

31. Треба да се успоставе критеријуми прихватљивости за готове производе, укључујући критеријуме у спецификацији за пуштање серије у промет и критеријуме у спецификацији у току рока употребе (нпр: радионуклидна чистоћа, радиохемијска чистоћа, радиоактивна концентрација, хемијска чистоћа и специфична активност).

32. Записи о употреби, чишћењу, санитизацији, стерилизацији и одржавању главне опреме, треба, када је то од значаја, да садрже податке о називу радиофармацеутика и броју серије, као и датум и време обављања активности и потписе извршилаца који су укључени у ове активности.

33. Записи треба да се чувају најмање три године, осим ако се другачије није прописано.

Производња

34. Производња различитих радиоактивних производа не треба да се обавља истовремено или узастопно у истом простору (нпр. вруће хелије, ламинарне коморе) како би се минимизирао ризик од радиоактивне унакрсне контаминације или замене.

35. Посебна пажња треба да се обрати на валидације, укључујући и валидацију компјутеризованих система која треба да се спроводи према захтевима Анекса 11 Смернице Добре производљачке праксе. За нове производне процесе треба да се уради проспективна валидација.

36. Критични параметри по правилу треба да се утврде пре или током валидације, као и да се дефинише опсег тих параметара неопходан за поновљивост операција.

37. Тест интегритета мембранских филтера треба да се врши код асептичног поступка пуњења производа, водећи рачуна о потребној заштити од јонизујућег зрачења и одржавању стерилности филтера.

38. Због заштите од излагања јонизујућем зрачењу, прихватљиво је да се већи део контактне амбалаже обележава пре почетка производног процеса. Стерилне празне затворене бочице могу делимично да се обележе пре процеса пуњења тако да овај поступак не угрожава стерилност, нити отежава визуелну контролу напуњених бочица.

Контрола квалитета

39. Неки радиофармацеутици могу да буду испоручени и употребљени на бази процене документације пре завршетка неких од хемијских и микробиолошких испитивања квалитета.

Пуштање у промет серије радиофармацеутика може да се изврши у две или више фаза, пре или после завршетка комплетних испитивања:

а) Одговорна особа, на основу процене документације о производњи серије радиофармацеутика којом су обухваћени услови производње и испитивања која су до тада завршена, дозвољава дистрибуцију радиофармацеутика у статусу карантина до нуклеарно-медицинских центара;

б) Квалификовано лице (QP), пре издавања сертификата за пуштање серије лека у промет, процењује коначне резултате испитивања, под условом да су сва одступања документована, оправдана и прописно одобрена. У случају када резултати неких испитивања нису доступни пре примене производа, Квалификовано лице (QP) може условно да пусти у промет серију радиофармацеутика, а када се комплетирају резултати свих испитивања, издаје коначно званично писано одобрење/сертификат за пуштање серије лека.

40. Већина радиофармацеутика се употребљава у кратком временском периоду. Због кратког времена полураспада, рок употребе мора да се јасно назначи.

41. Радиофармацеутици који садрже радионуклиде са дугим временом полураспада, треба да се испитају како би се доказало да задовољавају све критеријуме прихватљивости пре пуштања серије у промет од стране Квалификованог лица (QP).

42. Пре започињања неких испитивања узорци могу да се чувају како би се омогућио довољан број радиоактивних распада. Сва испитивања, укључујући и тест стерилности треба да се изврше што пре.

43. Треба да постоји писана стандардна оперативна процедура (SOP) којом се прописују сви подаци о производњи и испитивању квалитета, који треба да се размотре пре него што се серија лека испоручи.

44. Производи који не испуњавају захтеве квалитета треба да се одбију. Ако се материјал поново користи (репроцесира), то треба да се ради у складу са претходно одобреном процедуром, а готов производ треба да испуни критеријуме прихватљивости пре пуштања у промет. Производи враћени из промета не смеју да се поново користе и морају да се одлажу као радиоактиван отпад.

45. Такође, треба да постоји процедура која прописује мере које треба да предузме Квалификовано лице за пуштање серије лека у промет (QP) у случају добијања незадовољавајућих резултата испитивања (резултата ван спецификације – OOS) након испоруке лека а пре истека рока његове употребе. У оваквим случајевима треба да се спроведе истрага и да се предузму одговарајуће корективне и превентивне мере како би се спречило понављање оваквих случајева у будућности. Овај поступак мора да се документује.

46. Ако је потребно, информације се достављају одговорном здравственом раднику. Да би се то олакшало, неопходно је да се имплементира систем следљивости за радиофармацеутике.

47. Треба да се успостави систем за проверу квалитета полазног материјала. Одобравање добављача треба да обухвати процену која обезбеђује одговарајуће доказе да материјал доследно испуњава захтеве спецификације. Полазни и паковни материјали, као и критични материјали који се користе у процесу производње треба да се набављају од одобрених добављача.

Референтни и резервни узорци

48. Ако није другачије оправдано на основу управљања ризиком, треба да се чува довољна количина узорака сваке серије радиофармацеутика, и то најмање шест месеци након истека рока употребе лека.

49. Узорци полазних материјала, осим растварача, гасова и воде који се користе у производњи, треба да се чувају најмање две године након пуштања серије радиофармацеутика у промет. Тај период може да буде краћи за оне материјале који нису стабилни, а што се наводи у одговарајућим спецификацијама.

50. За полазне супстанце и радиофармацеутике који се производе појединачно или у малим количинама или када њихово чување може да проузрокује посебне тешкоће, произвођач може у договору са надлежним органом да утврди другачије услове узорковања и чувања.

Дистрибуција производа

51. За радиофармацеутике је прихватљива дистрибуција готових производа под контролисаним условима и пре него што су доступни сви резултати испитивања квалитета, ако се обезбеди да њихова примена у болницама не започне пре него што се добију одговарајући резултати свих испитивања и процену тих резултата изврши за то одговорна особа.

10. Речник

Вруће ћелије: затворено, заштићено радно место (бокс) за производњу и руковање радиоактивним материјалом. Вруће ћелије не морају да буду дизајниране као изолатори.

Квалификовано лице за пуштање серије лека у промет: QP како је то дефинисано у Директиви 2001/83/ЕС и 2001/82/ЕС. Одговорности QP описане су у Анексу 16 Смернице добре производњачке праксе.

Припрема: руковање и радиообележавање китова радионуклидами елуираним из генератора или радиоактивним прекурсорима у болници. Китови, радионуклиди и прекурсори треба да поседују дозволу за стављање у промет или одобрење националних надлежних органа.

Производња: процес производње од активне супстанце и полазних материјала, контрола квалитета, пуштање серије лека у промет и испорука радиофармацеутика.

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

Напомена:

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

Производња предсмеша (премикса) за медицинирану храну за животиње

У овом анексу користе се следећи изрази:

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

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

1. Производња предсмеша за медицинирану храну за животиње (премикса) захтева употребу великих количина полазних супстанци биљног порекла које привлаче инсекте и глодаре. Објекти морају да буду пројектовани, опремљени и функционално оспособљени тако да свде на минимум ризик од загађења (видети 3.4 из основних захтева Смернице Добре произвођачке праксе) и да се редовно контролишу на присуство глодара и инсеката.

2. Због велике количине прашине која се ствара у току производње предсмеша за медицинирану храну за животиње (премикса), посебну пажњу неопходно је посветити потреби да се избегне унакрсна контаминација и да се олакша чишћење (видети 3.14 из основних захтева Смернице Добре произвођачке праксе), нпр. инсталацијом затворених система транспорта и отпашивањем кад год је то могуће. Инсталирање ових система не искључује обавезу редовног чишћења производних простора.

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

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

Производња ектоантипаразитских лекова

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

6. Потребно је применити одговарајуће и валидиране методе чишћења како би се спречила унакрсна контаминација. Неопходно је предузети мере за примену безбедног складиштења ветеринарских лекова у складу са Смерницом Добре произвођачке праксе.

Производња ветеринарских лекова који садрже пеницилине

7. Употреба пеницилина у ветеринарској медицини не подразумева исти ризик од појаве хиперсензитивности код животиња као код људи. Иако су забележени случајеви преосетљивости

код коња и паса, постоје супстанце које су токсичне за поједине животињске врсте, као што је нпр. случај са јонофорним антибиотичким код коња. Иако је пожељно да се ови лекови производе у наменским, одвојеним просторима (видети 3.6. из основних захтева Смернице Добра произвођачка пракса), произвођачи се могу ослободити ове обавезе само ако се ради о просторима намењеним искључиво за производњу ветеринарских лекова. Потребно је у складу са Смерницом добре произвођачке праксе предузети све неопходне мере како би се избегла унакрсна контаминација и било какав ризик за безбедност оператера. Производи који садрже пеницилин морају да се производе кампањски, што мора да буде праћено одговарајућим валидираним поступцима деконтаминације и чишћења.

Чување контролних узорака

(видети 1.4 viii и 6.14 из основних захтева Смернице Дobre произвођачке праксе)

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

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

Стерилни лекови за употребу у ветеринарској медицини

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

АНЕКС 5 ПРОИЗВОДЊА ИМУНОЛОШКИХ ЛЕКОВА ЗА УПОТРЕБУ У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Принципи

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

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

Наведени чиниоци, велики број различитих имунолошких производа и релативна неефективност метода испитивања квалитета готовог производа, указују на то да је систем обезбеђења квалитета од највеће важности. Од великог значаја је да се примене основни захтеви смернице добре произвођачке праксе, као и упутства из овог анекса. Посебно је важно да се врши ригорозна процена свих података добијених праћењем неопходних параметара на основу примене различитих аспеката смернице добре произвођачке праксе (опрема, производни и други простори, квалитет производа итд.) и да се воде записи о свим одлукама и спроведеним активностима на основу процене тих података.

Особље

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

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

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

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

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

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

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

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

Просторије

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

Ово се може постићи употребом изолованих простора, чистих простора (тзв. чистих соба), чистих/изолованих или контролисаних простора.

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

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

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

10. Остале активности, приликом којих се рукује са живим биолошким агенсима (испитивање квалитета производа, истраживачки и дијагностички поступци), морају бити прописно изоловане и издвојене, ако се производни поступци спровode у истом објекту. Ниво изолације би у том случају зависио од патогености биолошког агенса, као и од тога да ли тај агенс припада групи високоинфективних микроорганизма. Приликом спровођења дијагностичких активности увек постоји опасност од уношења

патогених организама. Из тог разлога, ниво изолације мора да буде прикладан степену ризика. Изолација се може захтевати и када се испитивање квалитета и друге активности изводе у објектима који су у непосредној близини производног простора (погона).

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

а) не смеју имати директан одвод у спољашњу средину;

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

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

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

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

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

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

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

13. Производни поступци, као што су одржавање хелија, припрема подлога, вирусна култура, којим изисавају контаминацију, морају да се изводе у посебним одвојеним просторима. Када се у производњи користе животиње и животињски продукти, потребно је предузети одговарајуће мере предострожности.

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

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

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

17. Производња биолошких агенаса може се обављати у контролисаним просторима, у потпуно затвореном систему који је стерилисан топлотом, као и да су сви спојеви појединачних делова опреме који чине тај затворен систем, стерилисани након повезивања и пре расклапања. Прихватљиво је да се повезивање појединачних делова опреме врши под неколико ламинара, под условом

да су коришћене прописане асептичне технике и да не постоји опасност од пропуштања. Параметри стерилизације коришћени пре расклапања затвореног система опреме, морају бити валидирани у односу на организме који се користе у производњи. Различити производи могу бити постављени у различите биореакторе унутар истог простора, ако нема опасности од нехотичне унакрсне контаминације. Микроорганизми који подлежу посебним условима за изолацију, морају бити смештени у посебним просторима намењеним за такве производе.

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

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

20. Документација која се односи на просторије мора увек да буде доступна и представљена у Главној документацији места производње (SMF). Место производње, односно просторни капацитети објекта морају бити детаљно описани (планови, скице и писана објашњења), тако да намена и услови употребе свих простора објекта могу тачно да се идентификују, као и биолошки агенси са којима се рукује у одређеном простору. Ток кретања људи при различитим производним поступцима, мора бити јасно назначен.

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

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

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

Опрема

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

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

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

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

Сви стерилизациони процеси морају бити валидирани.

25. Опрема мора да буде пројектована тако да се спречи било какво мешање различитих микроорганизама или производа. Цеви, вентили и филтери морају да буду идентификовани према њиховој функцији и намени. За инфициране и неинфициране контејнере, као и за различите микроорганизме или хелије, морају да се користе одвојени инкубатори. Инкубатори који садрже више од једног микроорганизма или типа хелије, могу се прихватити само у

случају када су предузети одговарајући кораци да се контејнери запечате, деконтаминирају по површини или одвоје једни од других. Посуде у којима се чувају културе морају да буду појединачно обележене. Чишћење и дезинфекцији делова опреме мора да се посвети посебна пажња.

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

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

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

Животиње и одељења за животиње

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

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

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

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

Дезинфекција – уклањање отпада

32. Дезинфекција и/или уклањање отпада и отпадних вода су од посебног значаја за производњу имунолошких производа. Зато је потребно посветити посебну пажњу производним поступцима и опреми, којима се спречава контаминација околине, односно неопходно је спровести њихову квалификацију и валидацију.

Производња

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

Полазне супстанце

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

35. Резултати испитивања полазних супстанци морају показати усаглашеност са условима из спецификације. Понекад је

неопходно започети производњу са полазним супстанцама и пре него што су резултати испитивања квалитета готови, када процес испитивања захтева дужи временски период. У таквим случајевима, пуштање готовог производа у промет условљено је претходно добијеним задовољавајућим резултатима испитивања квалитета полазних супстанци.

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

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

Подлоге

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

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

Систем извора семена и систем банке ћелија

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

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

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

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

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

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

Радни принципи

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

47. Пренос полазног материјала, нарочито живих микроорганизама, мора се обавити брзо и безбедно. За сваки микроорганизам морају бити установљене валидиране методе деконтаминације. Када су у поступку укључени различити сојеви једне исте врсте бактерија или веома слични вируси, поступак мора да се подвргне

валидации за само једну од бактерија или вируса, уколико не постоје други ваљани разлози да се тако не поступи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

58. Посуде које садрже инактивирани производ не смеју се отварати или узорковати у просторима са живим биолошким агенсима. Свака накнадна прерада инактивираних производа мора се одвијати у чистим просторима класе А-В или у затвореној опреми посебно намењеној за инактивирание производе.

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

60. Пуњење треба да се спроводи одмах након производње. Контејнери за полупроизвод, пре пуњења треба да су запечаћени,

одговарајуће обележени и ускладиштени у тачно наведеним температурним условима.

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

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

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

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

Контрола квалитета

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

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

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

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

АНЕКС 6 ПРОИЗВОДЊА МЕДИЦИНСКИХ ГАСОВА

Принцип

Гасови који одговарају дефиницији лека из Директиве 2001/83/ЕС или Директиве 2001/82/ЕС (у даљем тексту: медицински гасови), подлежу захтевима ових директива, укључујући и захтеве за производњу. У том смислу, овај анекс се односи на производњу активних супстанци гасова и медицинских гасова.

Разлика између производње активне супстанце и производње лека треба јасно да се дефинише у документацији дозволе за стављање лека у промет. По правилу се кораци производње и пречишћавања гаса сматрају производњом активних супстанци. Гасови улазе у поље фармацеутике од првог складиштења гаса намењеног за фармацеутску употребу.

Производња активних супстанци гасова треба да буде усаглашена са основним захтевима смернице добре произвођачке праксе (Други део), одговарајућим деловима овог анекса, као и са другим релевантним анексима Смерница добре произвођачке праксе.

Производња медицинских гасова треба да буде усаглашена са основним захтевима смернице добре произвођачке праксе (Први део), одговарајућим деловима овог анекса, као и са другим релевантним анексима Смерница добре произвођачке праксе.

У изузетним случајевима, код континуираних процеса код којих нема међуфазног складиштења гаса између производње активне супстанце и медицинског гаса, целокупан процес (од полазних материјала за производњу активне супстанце до готовог производа – медицинског гаса) припада области производње лекова. Ово треба да буде јасно наведено у документацији дозволе за стављање лека у промет.

Овај анекс не обухвата производњу и руковање медицинским гасовима у болницама, осим ако се то не сматра индустријском припремом или производњом. Међутим, одговарајући делови овог анекса могу бити основ за такве активности.

Производња активне супстанце за производњу медицинских гасова

Активне супстанце за производњу медицинских гасова могу да се добију хемијском синтезом или из природних извора кроз неколико фаза пречишћавања ако је то потребно (као на пример у постројењу за сепарацију ваздуха).

1. Процеси који одговарају овим начинима добијања активних супстанци медицинских гасова треба да буду усклађени са основним захтевима Смернице Добре произвођачке праксе (Други део). Међутим:

(а) захтеви у погледу полазних материјала, односно сировина за активне супстанце (Одељак 7 Други део Смернице) не примењују се на производњу активне супстанце медицинског гаса која се добија сепарацијом ваздуха (међутим, произвођач треба да осигура да је квалитет полазног ваздуха погодан за процес сепарације и да никакве промене у квалитету полазног ваздуха не утичу на квалитет активне супстанце медицинског гаса);

(б) захтеви у погледу континуираног праћења стабилности (Одељак 11.5 Други део смернице), које се користи за одређивање услова чувања и рока употребе/датума ретестирања (Одељак 11.6 Други део Смернице), не примењују се када су иницијалне студије стабилности замењене библиографским подацима (видети у смерници *Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00*); и

(ц) захтеви у погледу референтних/резервних узорака (одељак 11.7 Други део смернице), не примењују се на активне супстанце медицинских гасова, осим ако није другачије одређено.

2. Производња активних супстанци медицинских гасова кроз континуиран процес (нпр. сепарацијом ваздуха) треба да се континуирано прати у погледу њиховог квалитета. Резултати овог мониторинга треба да се чувају тако да је омогућена процена тренда.

3. Осим наведеног:

(а) транспорт и испоруке активних супстанци медицинских гасова у *bulk*-у треба да буду усклађени са истим захтевима као за медицинске гасове (тачке 19. до 21. овог анекса);

(б) пуњење активних супстанци медицинских гасова у боце или мобилне криогене судове треба да буде усклађено са истим захтевима као за медицинске гасове (тачке 22. до 37. овог анекса) и Одељак 9. Други део Смернице Добре произвођачке праксе.

Производња медицинских гасова

Производња медицинских гасова се углавном врши у затвореним системима. Из тог разлога је контаминација производа минимална. Међутим, до ризика од контаминације (или унакрсне контаминације другим гасовима), може да дође нарочито због понављања употребе боца.

4. Захтеви који се односе на боце треба да се примењују и на батерије боца (осим чувања и транспорта под кровом).

Особље

5. Свом особљу које учествује у производњи и дистрибуцији медицинских гасова треба да буде обезбеђена одговарајућа обука у области добре произвођачке праксе за медицинске гасове. Запослени треба да буду свесни критичних места и потенцијалних опасности за пацијенте од лекова у облику медицинског гаса. Програми обуке треба да обухвате и возаче цистерни.

6. Запослени код примаоца уговора за поверене послове који могу да утичу на квалитет медицинског гаса (као што је на пример особље задужено за одржавање боца или вентила), треба да буду одговарајуће обучени.

Просторије и опрема

Просторије

7. Боце и мобилни криогени контејнери треба да се проверавају, припремају, пуне и чувају у просторима одвојеним од немедицинских гасова и између тих простора не треба да буде размене боца/мобилних криогених контејнера. Међутим, може се прихватити да се провера, припрема, пуњење и чување других гасова врши у истим просторима, под условом да њихов квалитет одговара спецификацијама за медицинске гасове, као и да се процеси

производње обављају у складу са захтевима Смерница добре произвођачке праксе.

8. У просторијама треба да буде довољно простора за различите поступке који се предузимају у производњи, испитивању и складиштењу, како би се избегао било какав ризик од замене. Просторије треба да буду тако дизајниране да обезбеђују:

а) одвојене и обележене просторе за различите гасове;

б) јасно обележавање и одвајање боца и мобилних криогених контејнера у различитим фазама производње (нпр. „чека проверу“, „чека пуњење“, „напуњено“, „карантин“, „одобрено за промет“, „одбијено“, „припремљено за испоруку“).

Начин на који се постижу ови различити нивои раздвојености зависи од врсте, обима и сложености поступака. Прихватљиви су обележавање подне зоне, одељци, рампе, преграде и ознаке или други одговарајући начини.

9. Празне боце/криогени контејнери за кућну употребу након сортирања и одржавања, као и напуњене боце/криогени контејнери за кућну употребу треба да се чувају покривени, заштићени од неповољних временских услова. Напуњене боце/мобилни криогени судови треба да се чувају на такав начин који обезбеђује њихову испоруку у чистом стању, односно у стању које одговара окружењу у коме ће се користити.

10. Треба да се обезбеде услови чувања у складу са захтевима из дозволе за стављање лека у промет (нпр. за мешавине гасова код којих долази до фазне сепарације при замрзавању).

Опрема

11. Опрема треба да буде дизајнирана тако да је омогућено да се одређени гас пуни у одговарајући контејнер. Између цеви које спроводе различите гасове не треба да постоји никаква међусобна веза. Ако су међусобне везе неопходне (опрема за пуњење мешавина гасова), квалификација треба да обезбеди да не постоји ризик од унакрсне контаминације између различитих гасова. Осим тога, разводници (*manifold*) треба да буду опремљени специфичним прикључцима за пуњење. Ови прикључци треба да одговарају националним или међународним стандардима. Употреба прикључака који одговарају различитим стандардима на истом месту пуњења треба да буде под строгим контролом, као и употреба адаптера који су у неким случајевима потребни за повезивање (*bypass*) специфичних прикључака система за пуњење.

12. Резервоари за складиштење и цистерне за испоруку треба да буду наменски за сваку врсту и прописан квалитет тога гаса. Међутим, медицински гасови се могу чувати или транспортовати у истим контејнерима, другим контејнерима који су коришћени за међуфазно складиштење или цистернама, који су коришћени за исти немедицински гас, под условом да је његов квалитет најмање једнак квалитету медицинског гаса и да се одржавају стандарди добре произвођачке праксе. У таквим случајевима треба да се спроведе и документује управљање ризиком квалитета.

13. Заједнички систем разводника за снабдевање за медицински и немедицински гас је прихватљив само ако постоји валидна метода за спречавање повратног тока из цевовода немедицинског гаса у цевовод медицинског гаса.

14. Разводници за пуњење треба да буду наменски за сваки појединачан медицински гас или одређену мешавину гасова. У изузетним случајевима, пуњење гасова који се користе за друге медицинске сврхе на разводнику за медицинске гасове може да буде прихватљиво ако је оправдано и ако се изводи под контролом. У овим случајевима квалитет немедицинског гаса треба да буде најмање једнак захтеваном квалитету медицинског гаса и да се одржавају стандарди добре произвођачке праксе. У таквим случајевима пуњење треба да се спроводи по кампањском принципу.

15. Поступци поправке и одржавања опреме (укључујући чишћење и испирање) не смеју негативно да утичу на квалитет медицинског гаса. Нарочито треба да постоје процедуре које прописују мере које треба да се предузму након поступака поправки и одржавања укључујући нарушавање интегритета система. Посебно треба доказати да је, након поправке и одржавања, опрема без било какве контаминације која може негативно да утиче на квалитет готовог производа пре него што се гас одобри за употребу. О наведеном треба да се воде записи.

16. Треба да постоји процедура која описује мере које треба предузети када се цистерна за испоруку врати у пунионицу

медицинског гаса (након транспорта немедицинског гаса под условима наведеним у тачки 12. или након поступка одржавања). Ове мере треба да укључе и аналитичка испитивања.

Документација

17. Подаци у записима за сваку серију боца/мобилних криогених судова морају да обезбеде следљивост сваке напуњене боце кроз све значајне аспекте одговарајућих поступака пуњења. Документација треба да садржи следеће податке:

- (а) назив производа;
- (б) број серије;
- (ц) датум и време пуњења;
- (д) потпис или параф оператера који су извршили сваку значајну активност (нпр. рашчишћавање линије, пријем, провере пре пуњења, пуњење итд.);
- (е) референцу, односно упућивање на број серије гаса у *bulk*-у који се користи за пуњење, како је наведено у тачки 22, укључујући његов статус;
- (ф) податке о коришћеној опреми (нпр. разводник за пуњење);
- (г) број боца/мобилних криогених контејнера пре пуњења, укључујући и појединачне референце за идентификацију и водене капацитете;
- (х) податке о поступцима припреме извршеним пре пуњења (видети тачку 20);
- (и) кључне параметре потребне за обезбеђење правилног пуњења под стандардним условима;
- (ј) резултате одговарајућих провера којима се утврђује да су боце/мобилни криогени контејнери напуњени;
- (к) узорак етикете са бројем серије;
- (л) спецификацију готовог производа и резултате испитивања контроле квалитета (укључујући референце за калибрациони статус опреме за испитивање);
- (м) број одбачених боца/мобилних криогених контејнера, са појединачним референцама за идентификацију и разлозима њиховог одбацивања;
- (н) детаље о проблемима или неуобичајеним догађајима и потпис одговорне особе за одобравање одступања од упутства за пуњење;
- (о) одлуку о пуштању у промет од стране *QP*, са датумом и потписом.

18. Треба да се воде записи о свакој серији гаса која је намењена за испоруку у болничке резервоаре. Ови записи треба, у зависности од потреба, да садрже следеће (подаци који се записују могу да варирају у зависности од националних прописа):

- (а) назив производа;
- (б) број серије;
- (ц) идентификациона ознака за резервоар (цистерну) у коме је серија за коју је издат сертификат;
- (д) датум и време пуњења;
- (е) потпис или параф оператера који је извршио пуњење резервоара (цистерне);
- (ф) референцу, односно упућивање на ознаку цистерне (резервоара), односно на изворни гас, како је применљиво;
- (г) релевантне податке о пуњењу;
- (х) спецификацију готовог производа и резултате испитивања контроле квалитета (укључујући референце за калибрациони статус опреме за испитивање);
- (и) детаље о проблемима или неуобичајеним догађајима и потпис одговорне особе за одобравање одступања од упутства за пуњење; и
- (ј) одлуку о пуштању у промет од стране *QP*, са датумом и потписом.

Производња

Пренос и испорука криогеног и течног гаса

19. Пренос криогених или течних гасова од примарног складишта, укључујући контроле пре преноса, треба да се обављају у складу са валидираним процедурама које су успостављене како би се избегла могућност контаминације. Линије за пренос гасова треба да буду опремљене неповратним вентилима или другим

одговарајућим средством. Флексибилни прикључци, спојнице и конектори треба да се исперу одговарајућим гасом пре употребе.

20. Цеви за пренос које се користе за пуњење резервоара и цистерни треба да буду опремљене конекцијама специфичним за производ. Коришћење адаптера који омогућавају повезивање резервоара и цистерни, а који нису намењени за исти гас, треба да се контролише на одговарајући начин.

21. Испоруке гаса могу се додавати у резервоаре за складиштење који садрже исти дефинисан квалитет гаса, под условом да се узорак испорученог гаса испита како би се осигурало да је квалитет испорученог гаса прихватљив. Овај узорак се може узети из испорученог гаса пре додавања испоруке; или из резервоара за пријем након додавања.

Напомена: специфичне захтеве за пуњење резервоара који задржавају купци у својим просторијама видети у тачки 42.

Пуњење и обележавање боца и мобилних криогених контејнера

22. Пре пуњења боца и мобилних криогених контејнера, треба да буде одређена серија (серије) гаса (гасова), контролисана у складу са спецификацијама и одобрена за пуњење.

23. У случају континуираног процеса (наведен у одељку „Принцип”) треба да постоје одговарајуће процесне контроле како би се осигурало да је гас у складу са спецификацијама.

24. Боце, мобилни криогени контејнери и вентили треба да буду у складу са одговарајућим техничким спецификацијама и свим релевантним захтевима из дозволе за стављање лека у промет. Они треба да се користе само за појединачан медицински гас или дату мешавину медицинских гасова. Свака боца треба да буде обележена и кодирана бојом у складу са одговарајућим стандардом. Како би се обезбедила одговарајућа заштита од контаминације, боце треба да имају сигурносне вентиле са неповратним механизмом за одржавање минималног притиска.

25. Боце, мобилни криогени контејнери и вентили треба да се провере пре прве употребе у производњи и треба да се одржавају на одговарајући начин. Када се употребљавају медицинска средства са *CE* знаком, одржавање треба да се врши у складу са упутством произвођача.

26. Поступци провере и одржавања не смеју негативно да утичу на квалитет и безбедност медицинског гаса. Вода која се користи за испитивање хидростатичког притиска на боцама треба да буде најмање квалитета воде за пиће.

27. Као део поступка провере и одржавања боце треба да се подвргну унутрашњој визуелној провери пре уградње вентила, како би се осигурало да нису контаминирани водом или другим контаминантима. Ова провера треба да се изврши:

- када су потпуно нове и први пут се стављају у употребу за медицинске гасове;
- у вези са било којим тестирањем на хидростатички притисак или еквивалентном методом, када су вентили уклоњени;
- увек када се вентили мењају.

Након уграђивања вентил треба да се држи на позицији „затворено” како би се спречио улазак било каквих контаминаната у боце. Ако постоји сумња у унутрашње стање боца, вентил треба да се уклони и боца интерно провери како би се осигурало да није контаминирана.

28. За поступке одржавања и поправке боца, мобилних криогених контејнера и вентила одговоран је произвођач медицинског гаса. Ако се ови послови поверавају, примаоци уговора треба да буду одобрени и са њима треба да буду закључени технички уговори. Треба да се врши провера (*audit*) примаоца уговора како би се обезбедило да се одржавају одговарајући стандарди.

29. Треба да постоји систем који обезбеђује праћење боца, мобилних криогених контејнера и вентила.

30. Провере пре пуњења треба да обухвате:

- (а) у случају боца, провера, која се врши у складу са дефинисаном процедуром, којом се потврђује позитиван резидуални притисак у свакој боци;
- код боца са уграђеним вентилом за задржавање минималног притиска, када сигнал не указује да је позитиван резидуалан притисак, треба проверити функционисање вентила и ако се покаже да он не функционише исправно, боца треба да се пошаље на поправку,

– код боца без уграђеног вентила за задржавање минималног притиска, када нема позитивног резидуалног притиска, боце треба оставити са стране ради додатних мера како би се утврдило да ли су контаминирани водом или другим контаминантима; додатне мере могу да обухвате унутрашњу визуелну проверу после које се врши чишћење валидираном методом;

(б) проверу да ли су све етикете од претходних серија уклоњене;

(ц) проверу да ли су све оштећене етикете уклоњене и замењене;

(д) визуелну, спољну проверу сваке боце, мобилног криогеног суда и вентила на механичка оштећења, оштећења од електричног лука, металне опилке и друга оштећења и контаминације уљем или масноћом; ако је потребно треба извршити чишћење;

(е) проверу вентилног споја сваке боце или криогеног суда ради потврђивања да се ради о одговарајућем типу за намењени медицински гас;

(ф) проверу датума следећег испитивања вентила (у случају вентила које треба периодично испитивати);

(г) проверу да ли је за боце и мобилне криогене судове урађено било које испитивање захтевано националним или међународним стандардима (нпр. хидростатичким притиском или слично испитивање), као и да су резултати још увек валидни;

(х) проверу да је свака боца обојена кодирана бојом која је наведена у дозволи за стављање у промет (бојење кодираном бојом у складу са одговарајућим националним/међународним стандардом).

31. За пуњење медицинских гасова треба да буде дефинисана серија.

32. Боце које су враћене на поновно пуњење треба да се припреме веома пажљиво како би се ризик од контаминације минимизирао, у складу са процедурама дефинисаним у дозволи за стављање лека у промет. Ове процедуре које треба да обухвате прањење и/или испирање треба да буду валидиране.

Напомена: За компримоване гасове максимални теоретски ниво нечистоће износи 500 ppm v/v за притисак пуњења од 200 бара на 15 °C (и еквивалентне вредности за друге вредности притиска пуњења).

33. Мобилни криогени судови који су враћени на поновно пуњење треба да се припреме веома пажљиво како би се ризик од контаминације минимизирао, у складу са процедурама дефинисаним у дозволи за стављање лека у промет. Нарочито треба контејнери за транспорт без резидуалног притиска да се припреме валидираним методама.

34. Потребно је спровести одговарајуће провере како би се потврдило да су боце/мобилни криогени контејнери исправно напуњени.

35. Свака напуњена боца пре стављања заштитне фолије треба да се испита на цурење користећи одговарајућу методу (видети тачку 36). Ова метода испитивања не сме да доведе до контаминације излазног вентила, и ако је то применљиво, испитивање треба да се изврши након сваког узорковања за потребе контроле квалитета.

36. Након пуњења вентили на боцама треба да се заштите од контаминације. Боце и мобилни криогени судови треба да буду plombирани заштитним жиговима који су уочљиви.

37. Свака боца и мобилни криогени суд треба да буду обележени. Број серије и рок употребе могу да буду наведени на посебној етикети.

38. У случају медицинских гасова произведених мешањем два или више различитих гасова (у линији пре пуњења или директно у боцама); процес мешања треба да буде валидиран како би се осигурало да су гасови исправно измешани у свакој боци и да је мешавина хомогена.

Контрола квалитета

39. Свака серија медицинског гаса (боце, мобилни криогени контејнери, болнички резервоари) треба да буде испитана у складу са спецификацијом из дозволе за стављање лека у промет и да поседује одговарајући сертификат.

40. Уколико у дозволи за стављање лека у промет нису постављени другачији захтеви, у случају боца план узорковања и контрола квалитета која треба да се изврши, треба да буду у складу са следећим захтевима:

(а) У случају медицинског гаса који се пуни путем вишеступног разводника, треба да се испита идентификација гаса

из најмање једне боце сваког пуњења разводника, као и садржај гаса при сваком мењању боца на разводнику;

(б) У случају медицинског гаса који се пуни у боцу један по један, треба да се испита идентификација и садржај гаса из најмање једне боце сваког непрекидног циклуса пуњења. Пример непрекидног циклуса пуњења је једна производна смена са истим особљем, опремом и једном серијом гаса који се пуни;

(ц) У случају медицинског гаса који се производи мешањем два или више гасова у боци из истог разводника, треба да се испита идентификација и садржај сваког компонентног гаса из најмање једне боце из сваког циклуса пуњења из цевовода. За помоћне супстанце, ако их има, испитивање идентификације треба да се изврши из једне боце по циклусу пуњења разводника (или по непрекидном циклусу пуњења у случају када се боце пуне једна по једна). У случају када је аутоматизовани систем пуњења валидиран, може да се испита мањи број боца;

(д) Када су гасови на линији мешани пре пуњења, за испитивање треба да се примени исти принцип као у случају појединачних гасова, врши се континуирана контрола квалитета мешавине која се пуни.

У случају гасова који се мешају пре пуњења примењује се исти принцип као код медицинских гасова који се производе мешањем гасова у боцама када нема континуираног испитивања мешавине која се пуни.

Треба да се врши испитивање садржаја воде, осим ако другачије није оправдано.

Могу да буду оправдане другачије процедуре узорковања и испитивања којима се постиже бар еквивалентан ниво обезбеђења квалитета.

41. Уколико у дозволи за стављање лека у промет нису постављени другачији захтеви, завршна контрола квалитета садржаја мобилних криогених судова подразумева испитивање идентификације и садржаја сваког суда. Контрола квалитета по серијама може да се врши само ако је доказано да су одржаване критичне карактеристике гаса преосталог у сваком суду пре пуњења.

42. Криогени судови, задржани од стране корисника (болнички резервоари или криогени контејнери за кућну употребу), у које се поново пуне медицински гасови на лицу места из наменских цистерни, не морају се након пуњења узорковати, под условом да се уз испоруку доставља сертификат анализе узорка узетог из те цистерне. Међутим, треба да се докаже да се садржај судова одржава у складу са спецификацијом током узастопних поновљених пуњења.

43. Осим ако није другачије наведено, чување референтних и резервних узорка није потребно.

44. Захтеви у погледу континуираног праћења стабилности не примењују се када су иницијалне студије стабилности замењене библиографским подацима (видети у смерници *Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00*).

Транспорт напуњених боца и криогених контејнера за кућну употребу

45. Напуњене боце и криогени контејнери за кућну употребу треба да буду заштићени током транспорта, тако да се испоручују у чистом стању, односно у стању које одговара окружењу у коме ће се користити.

Речник

Активна супстанца гас

Било који гас који служи као активна супстанца медицинског гаса.

Батерија боца

Више боца које су заједно причвршћене рамом и повезане разводником, а која се транспортује и користи као једна јединица.

Боца

Контејнер који је по правилу цилиндричног облика, погодан за компримовани, течни или растворен гас, опремљен уређајем за регулисање спонтаног испуштања гаса при атмосферском притиску и собној температури.

Вентил

Уређај за отварање или затварање контејнера.

Вентил за одржавање минималног притиска

Вентил на боци, који одржава позитиван притисак изнад атмосферског притиска у боци са гасом после употребе, како би се спречила контаминација унутрашњости боце.

Гас
Супстанца која је у гасовитом стању при притиску од 1,013 bara и температури од +15 °C или која има притисак паре који прелази 3 bara на температури од +50 °C.

Делимично течни гас
Гас који, напуњен под притиском, је делимично у течном стању (или чврстом) на температури изнад –50 °C.

Испирање
Уклањање резидуалног/заосталог гаса из боце/система, прво повећањем притиска а затим испуштањем гаса који се користи за испирање до притиска од 1,013 bara.

Испуштање
Уклањање резидуалног/заосталог гаса из боце/система до притиска од 1,013 bara отварањем боце/система у атмосферу.

Компримовани гас
Гас пуњен под притиском и који је у гасовитом стању на температури изнад –50 °C.

Контејнер
Контејнер је криогени суд (резервоар, цистерна или друга врста мобилног криогеног суда), боца, батерија боца или било које друго паковање које је у директном контакту са гасом.

Криогени гас
Гас који прелази у течно стање на притиску од 1,013 bara и температури испод –150 °C.

Криогени суд за кућну употребу
Мобилни криогени суд за чување течног кисеоника и давање кисеоника у гасовитом стању у кући пацијента.

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

Медицински гас
Било који гас или мешавина гасова класификован као лек (у складу са дефиницијом лека из Директиве 2001/83/ЕС или Директиве 2001/82/ЕС).

Мобилни криогени суд/контејнер
Мобилан термички изолован суд/контејнер конструисан за одржавање садржаја у течном стању. Израз се у овом анексу не односи на цистерне.

Неповратни вентил
Вентил који дозвољава проток само у једном правцу

Прахњење
Уклањање резидуалног гаса из контејнера/система до притиска мањег од 1,013 bara, употребом вакуумског система.

Разводник (manifold)
Опрема или апарат пројектован тако да омогућава истовремено прахњење или пуњење једног или више контејнера гаса.

Резервоар
Фиксиран термички изолован суд/контејнер конструисан за складиштење делимично течног или криогеног гаса. Назива се и „стационарни криогени суд”.

Сепарација ваздуха
Сепарација атмосферског ваздуха на саставне гасове фракцијом дестилацијом на криогеним температурама.

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

Цистерна
Контејнер фиксиран на транспортно средство за пренос делимично течног или криогеног гаса.

АНЕКС 7 ПРОИЗВОДЊА БИЉНИХ ЛЕКОВА

Принцип

Због њиховог често сложеног и променљивог састава, контрола пролазних материјала, њихово складиштење и процес производње заузимају посебно значајно место у производњи лекова биљног порекла.

Полазни материјал у производњи биљних лекова²² може да буде биљна дрога²³ или биљни препарат²² настао обрадом биљне

дрого. Биљна дрога треба да буде одговарајућег квалитета и пратеће податке о квалитету је потребно доставити произвођачу биљног препарата/биљног лека. Обезбеђивање конзистентног квалитета биљне дроге може да захтева детаљније информације о њеној пољопривредној производњи. Избор семена, услови гајења и бербе представљају важне аспекте квалитета биљне дроге и могу да утичу на конзистентност готовог производа. Препоруке за одговарајући систем обезбеђења квалитета за добру пољопривредну и праксу сакупљања су дате у смерници *HPMC* „Смернице добре пољопривредне и праксе у сакупљању полазног материјала биљног порекла”.

Овај анекс се примењује и на све полазне материјале биљног порекла: биљке, биљне дроге и биљне препарате.

Табела која илуструје примену Добрих пракси у производњи биљних лекова²⁴

активност	Добра пољопривредна и пракса сакупљања (GACP) ²⁵	II део GMP смернице*	I део GMP смернице*
гајење, сакупљање и берба биљака, алги, гљивица и лишјаева и сакупљање ексудата			
сечење и сушење биљака, алги, гљивица, лишјаева и ексудата **			
издвајање из биљака и дестилација***			
млевење, обрада ексудата, екстракција из биљака, фракционисање, пречишћавање, концентровање или ферментација биљних дрога			
даља обрада у фармацеутски облик, укључујући поступак паковања лека			

Просторије и опрема

Складишни простори

1. Биљне дроге треба да се складиште у одвојеним просторима. Складишни простор треба да буде тако опремљен да пружа заштиту од уласка инсеката и других животиња, нарочито глодара. Треба да се предузму ефективне мере, како би се спречило размножавање споменутих животиња или микроорганизама унетих у складиште са биљним дрогама и биљним сировинама и да би се онемогућила ферментација или развој плесни, као и унакрсна контаминација. Треба користити различите затворене просторе за картин примљених биљних дрога и за одобрене биљне дроге.

2. Складишни простор треба да буде добро проветрен, а контејнери треба да буду распоређени тако да ваздух несметано циркулише.

22 Осим ако није другачије наведено, у овом анексу термин „биљни лек/препарат” обухвата и „традиционални биљни лек/препарат”

23 Термини биљна дрога и биљни препарат, као што је дефинисано у Директиви 2004/24/ЕС, еквивалентни су терминима биљни лек и биљни препарат из Европске фармакопеје.

24 Ово је детаљна табела која се односи на биљне препарате из Другог дела смернице добре производљачке праксе

25 Као што је објавила ЕМА (Европска агенција за лекове)

* *GMP класификација биљног материјала зависи од употребе коју је одредио носилац дозволе за стављање лека у промет. Материјал може да се класификује као активна супстанца, меупроизвод или готов производ. Одговорност је произвођача лека да се обезбеди примена одговарајуће GMP класификације.*

** *произвођачи треба да обезбеде да се ови кораци извршавају у складу са дозволом за стављање лека у промет/регистрацијом. За почетне кораке који се одвијају на месту бербе, како је наведено у дозволи за стављање лека у промет/регистрацији, примењују се стандарди добре пољопривредне и праксе сакупљања биљних материјала биљног порекла (GACP), добра произвођачка пракса се примењује за даље корке резања и сушења.*

*** *У погледу издвајања из биљака и дестилације, ако је за ове активности неопходно да буде саставни део бербе да би се одржао квалитет производа у оквиру одобрене спецификације, прихватљиво је да се оне обављају на месту бербе под условом да је гајење у складу са стандардима добре пољопривредне и праксе сакупљања материјала биљног порекла (GACP). Ове околности треба посматрати као изузетке који су оправдани у документацији дозволе за стављање лека у промет/регистрацији. За активности које се обављају на месту бербе треба да се обезбеди одговарајућа документација, контрола и валидација у складу са принципима добре производљачке праксе. Надлежни органи могу извршити инспекције ових активности у циљу утврђивања усаглашености са Добром производљачком праксом.*

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

4. Складиштење биљних дрога и биљних препарата може захтевати специфичне услове у погледу влаге, температуре или заштите од светла. Прописани услови треба да се обезбеде, одржавају и контролишу.

Производни простор

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

Опрема

6. Опрема, материјал за филтрирање и др. који се користе у процесима производње морају да буду компатибилни са растварачима за екстракцију, како би се спречило било какво отпуштање или нежељена апсорпција супстанци које могу да утичу на производ.

Документација

Спецификације за полазне материјале

7. Произвођачи биљних лекова морају да обезбеде употребу само оних биљних полазних материјала који су произведени у складу са Добром произвођачком праксом и дозволом за стављање лека у промет. Треба да буде доступна свеобухватна документација о проверама (*audit*) произвођача биљних полазних материјала које је извршио произвођач лека или су у његово име извршене. Следиљивост провера активних супстанци су кључни за квалитет полазних материјала. Произвођач треба да обезбеди да су добављачи биљних дрога/препарата усаглашени са Добром пољопривредном и праксом сакупљања материјала биљног порекла (*GACP*).

8. Да би се испунили захтеви за спецификације који су описани у Основним захтевима Смернице Дobre произвођачке праксе (Поглавље 4), документација за биљне дроге/препарате треба да обухвати:

- биноминални научни назив биљке (ботанички назив) род, врста, подврста/сорта, са именом извора класификације – Linnaeus и сл.); по потреби треба обезбедити и друге значајне податке као што су сорта и хемотип;

- појединости о пореклу биљке (земља или регион у ком је биљка прикупљена, а кад је могуће, треба навести начин гајења, време бербе, поступке прикупљања, евентуално употребљене пестициде при гајењу, могућу радиоактивну контаминацију и сл.);

- податак да ли се користи цела биљка или само један њен део;
- кад се набавља прописно осушена дрога, опис методе сушења;

- опис биљне дроге и одговарајућа макроскопска и микроскопска испитивања;

- одговарајуће методе идентификације које укључују, када је могуће, испитивање и идентификацију познатих активних супстанци или карактеристичних састојака. Специфични оригинални тестови су потребни када је биљна дрога подложна злоупотреби/фалсификовању. Референтан оригиналан узорак треба да буде сачуван и доступан за потребе идентификације;

- садржај влаге за биљне дроге у складу са Европском фармакопејом;

- поступак одређивања садржаја активне супстанце која је носилац терапијског дејства или карактеристичног састојка; методе погодне за одређивање могуће контаминације пестицидима и границе прихватљивости, у складу са методама Европске фармакопеје, или ако нема фармакопејских, другим одговарајућим валидираним методама, осим ако другачије није оправдано;

- методе испитивања могуће контаминације гљивицама, односно микроорганизмима (испитивања микробиолошке чистоће), укључујући афлатоксине, друге микотоксине, присутне паразите, као и дозвољене лимите;

- методе испитивања на присуство тешких метала и друге потенцијалне контаминанте или фалсификате дрога;

- методе испитивања на присуство страних материја;

- било који други додатни тест у складу са општим монографијама о биљним дрогама или специфичним монографијама биљних дрога Европске фармакопеје, ако је одговарајуће.

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

Упутства за производњу

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

10. Нарочито треба да постоје писана упутства и записи који потврђују да је сваки контејнер биљне дроге пажљиво проверен у циљу откривања било какве злоупотребе/замене или присуства страних материја као што су честице метала, стакла, делови животиња или њихових излучевина, камена, песка итд, или знакова труљења или распадања.

11. Упутствима за производњу треба да се опишу безбедоносна просејавања или друге методе уклањања страних материјала и одговарајуће процедуре чишћења/селекције биљног материјала пре складиштења одобрене биљне дроге или пре почетка производње.

12. У производњи биљних препарата упутства треба да садрже и детаље о ексципијенсима и растварачу, о трајању и температури екстракције, као и податке и методе евентуално примењеног поступка упаравања и концентровања.

Контрола квалитета

Узорковање

13. Због велике хетерогености лековитих биљака/биљних супстанци њихово узорковање треба врло пажљиво да изводи само стручно особље. Сваку серију треба да прати документација.

14. Неопходан је референтни узорак биљне дроге, посебно у случајевима када биљна дрога није описана у Европској фармакопеји или другој фармакопеји земље чланице. Ако се користе прашкови, потребни су узорци немлевене биљне дроге.

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

16. Идентификација и квалитет биљних дрога, препарата и биљних лекова треба да се одреди према одговарајућем важећем Европском упутству о квалитету и спецификацијама биљних лекова и традиционалних биљних лекова и када је одговарајуће, према специфичним монографијама Европске фармакопеје.

АНЕКС 8 УЗОРКОВАЊЕ ПОЛАЗНИХ СУПСТАНЦИ И МАТЕРИЈАЛА ЗА ПАКОВАЊЕ

Принцип

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

Напомена:

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

Особље

1. Особље које врши узорковање треба да прође редовну почетну и континуирану обуку из области релевантних за исправно узорковање. Обука укључује:

- планове узорковања;
- писане процедуре узорковања;
- методе и опрему за узорковање;
- ризике од унакрсне контаминације;
- мере предострожности које морају да се предузму у односу на нестабилне, и/или стерилне супстанце;
- значај визуелног прегледа материјала, контејнера и етикета;
- значај бележења свих неочекиваних или неуобичајених догађаја.

Полазне супстанце

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

3. Валидација обухвата следеће аспекте:

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

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

- кад се полазне супстанце достављају од произвођача или са места производње на коме се производи само један производ;
- кад се полазне супстанце достављају директно од произвођача у оригиналном запечаћеном контејнеру, у случајевима када постоји историја поузданости произвођача и ако се врши редовна провера система обезбеђења квалитета од стране наручиоца супстанци (произвођача лека) или званичне овлашћене институције.

Није вероватно да поступак може бити задовољавајуће валидиран ако:

- полазне супстанце испоручују добављачи – посредници (брокери и сл.); кад место где се производе полазне супстанце није познато или није извршена провера места производње;
- су полазне супстанце намењене за израду парентералних производа.

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

Материјал за паковање

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

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

АНЕКС 9 ПРОИЗВОДЊА ТЕЧНИХ ФАРМАЦЕУТСКИХ ОБЛИКА, КРЕМА И МАСТИ

Принцип

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

Просторије и опрема

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

2. Резервоари, контејнери, цеоводи и пумпе треба да буду дизајнирани и инсталирати тако да је могућ лако чишћење и санитизација. Од посебног значаја је да је опрема тако дизајнирана, да има што мање неприступачних, „слепих“ места и делова на којима могу да се нагомилавају остаци производа, који могу да подстичу размножавање микроорганизама.

3. Кад год је могуће треба да се избегава употреба стаклених апаратура. Нерђајући челик високог квалитета представља материјал избора за делове опреме који долазе у додир са производом.

Производња

4. Треба да се утврде стандарди хемијског и микробиолошког квалитета воде која се користи у производњи и да се редовно контролише њен квалитет. Посебна брига мора да се води о одржавању система за воду, како би се избегла опасност од размножавања микроорганизама. После сваке хемијске санитизације система за воду, мора да се спроведе валидиран поступак испирања ради ефективног уклањања средстава за чишћење и санитацију.

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

6. Приликом преноса материјала пропуштањем кроз цеви, мора да се обезбеди њихово испоручивање на тачно одређиште.

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

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

9. Кад се готов производ не пакује одмах у одговарајуће паковање, морају да се одреде максималан рок и услови чувања.

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

Принцип

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

Опште одредбе

1. Тренутно постоје две уобичајене методе за производњу и пуњење:

а) Систем пуњења у два корака (пуњење под притиском). Активна супстанца се додаје у пунилац са високом тачком кључања, доза се пуни у боцу, поставља се вентил, а пунилац са нижом тачком кључања се убризгава кроз цев вентила како би се направил финални готов производ. Суспензија активне супстанце у пуниоцу се одржава на хладном, како би се смањило губитак испаравањем;

б) Поступак пуњења у једном кораку (хладно пуњење). Активна супстанца се додаје у мешавину пунилаца и држи се или под високим притиском или на ниској температури, или под оба услова. Суспензија се онда пуни директно у боцу у једном потезу.

Простор и опрема

2. Ако је могуће, производњу и пуњење треба обављати у затвореном систему.

3. Простор у коме се налазе производи или чисте компоненте мора да се снабдева ваздухом преко филтера, који мора да одговара захтевима најмање класе D чистоће и у простор мора да се улази кроз ваздушне пропуснике.

Производња и контрола квалитета

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

5. Сви флуиди (нпр. течни или гасни пуниоци) морају да се филтрирају како би се отклониле честице веће од 0,2 микрона. Ако је могуће, пожељно је и додатно филтрирање непосредно пре пуњења.

6. Чишћење боца и вентила треба да се спроводи по валидираној процедури, која је у складу са наменом производа, како би се обезбедило одсуство непожељних микробиолошких контаминаната или помоћних средстава за израду боца и вентила (нпр. средства за подмазивање). Након чишћења, вентиле треба чувати у чистим, затвореним контејнерима и треба да се предузму посебне мере опреза како не би дошло до контаминације током даљег руковања, нпр. узорковања. Боце треба да се стављају на линију за пуњење у чистом стању или да се чисте на линији непосредно пре пуњења.

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

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

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

АНЕКС 11 КОМПЈУТЕРИЗОВАНИ СИСТЕМИ

Принципи

Овај анекс се односи на све облике компјутеризованих система који се користе као део активности које су регулисане Смерницама добре произвођачке праксе.

Компјутеризовани систем је скуп софтверских и хардверских компонената које заједно обезбеђују одређену функционалност система.

Апликација треба да буде валидирана; ИТ инфраструктура треба да буде квалификована.

Уколико компјутеризовани систем замењује мануелне операције, његова употреба не треба да доведе до смањења квалитета производа, контроле процеса или обезбеђења квалитета. Ови системи не треба да повећавају укупан ризик процеса.

Опште одредбе

1. Управљање ризиком

Управљање ризиком треба да се примењује током целог животног циклуса компјутеризованог система узимајући у обзир безбедност пацијента, интегритет података и квалитет производа. Као део система управљања ризиком, одлуке о обиму валидације и контрола интегритета података треба да се заснивају на оправданој и документованој процени ризика компјутеризованог система.

2. Особље

Треба да постоји блиска сарадња између релевантног особља као што су Власник процеса, Власник система, Квалификована

лица и особље задужено за компјутеризоване системе (ИТ особље). Сво особље треба да има одговарајуће квалификације, ниво приступа и дефинисане одговорности за обављање својих задатака.

3. Добављачи и даваоци услуга

3.1 Када се користе треће стране (нпр. добављачи, даваоци услуга) да нпр. обезбеде, инсталирају, конфигуришу, интегришу, валидирају, одржавају (нпр. преко удаљеног приступа), модификују или чувају компјутеризоване системе или повезане услуге или за обраду података, мора да постоји закључен уговор између произвођача и било које треће стране, којим су јасно дефинисане одговорности треће стране. Аналогно, треба да се размотре одељења која ће се бавити информационим технологијама (ИТ одељења).

3.2 Компетентност и поузданост добављача су кључни фактори при избору даваоца роба или услуга. Потреба за њиховом провером (*audit*), треба да буде заснована на процени ризика.

3.3 Документација достављена са стандардним комерцијалним софтверским (*off-the-shelf*) производима треба да буде прегледана од стране овлашћених корисника који проверавају да ли су испуњени кориснички захтеви.

3.4 Информације о систему квалитета и провери (*audit*) трећих страна које развијају или испоручују софтвер и имплементирани системи треба да буду доступни инспекторима на њихов захтев.

4. Валидација

4.1 Документација о валидацији и извештаји треба да обухвате релевантне кораке животног циклуса. Произвођачи треба да буду способни да оправдају стандарде, протоколе, критеријуме прихватљивости, процедуре и записе засноване на њиховој процени ризика.

4.2 Документација о валидацији треба да обухвати записе о контроли измена (ако је примењиво) и записе о свим одступањима која су забележена током процеса валидације.

4.3 Ажурирана листа са подацима о свим релевантним системима и њиховој *GMP* функционалности (инвентар) треба да буде доступна.

За критичне системе треба да буде доступан ажуриран опис система који детаљно описује физичку и логичку структуру, проток података и интерфејсе са другим системима или процесима, било који хардверски или софтверски предуслов и мере безбедности.

4.4 Спецификације захтева корисника треба да опишу потребну функцију компјутеризованог система и да се заснивају на документованој процени ризика и *GMP* утицају. Кориснички захтеви треба да буду следљиви током целог животног циклуса.

4.5 Овлашћени корисник треба да предузме све разумне кораке, да обезбеди да систем буде развијен у складу са одговарајућим системом управљања квалитетом. Треба да се изврши процена добављача на одговарајући начин.

4.6 За валидацију посебно дизајнираних (*bespoke*) или прилагођених (*customized*) компјутеризованих система треба да постоји установљен процес који омогућава формалну процену и извештавање о мерама везаним за квалитет и перформансе свих фаза животног циклуса система.

4.7 Доказ о одговарајућим методама и поступцима тестирања треба да постоји. Нарочито треба да се размотре лимити параметара система (процеса), лимити података и поступање у случају грешке. За аутоматизоване алате за тестирање и услове тестирања треба да постоји документована процена њихове адекватности.

4.8 Ако се подаци преносе у други формат података или систем, валидација треба да укључи провере да нису промене вредности и/или значење података током овог процеса преноса.

Оперативна фаза

5. Подаци

Компјутеризовани системи који електронски размењују податке са другим системима треба да имају уграђене одговарајуће провере за правилан и безбедан унос и обраду података, да би минимизирали ризике.

6. Провера тачности

За критичне податке који се уносе ручно, треба додатно да се провери тачност података. Ову проверу може да изврши други оператер или се она може обавити валидираним електронским средствима.

Критичност и потенцијалне последице погрешних или неисправно унетих података у систем треба да буду обухваћени управљањем ризиком.

7. Чување података

7.1 Подаци треба да буду обезбеђени од оштећења, како физичким тако и електронским средствима. Треба да се провери доступност, читљивост и тачност сачуваних података. Приступ подацима треба да буде обезбеђен током периода чувања.

7.2 Треба да се обезбеде редовне резервне копије (*back-up*) свих релевантних података. Интегритет и тачност резервних копија и могућност за враћање (*restore*) података треба да се провере током валидације, као и да се периодично провере.

8. Штампани извештаји

8.1 Треба да се омогући добијање читких штампаних копија електронски сачуваних података.

8.2 За записе који подржавају пуштање серије лека у промет, треба да постоји могућност да се генеришу штампани извештаји који указују на то да ли је неки од података промењен у односу на првобитни унос.

9. „Audit trails”

На основу процене ризика треба да се размотри да систем генерише записе о свим *GMP* релевантним променама и брисању (системски генерисан „*audit trail*”). Разлог за промену или брисање *GMP* релевантних података треба да буде документован.

„*Audit trails*” треба да буду расположиви и да могу да се конвертују у разумљив облик и да се редовно прегледају.

10. Измене и управљање конфигурацијом

Било какве измене у компјутеризованом систему, укључујући конфигурације система, могу да се врше само на контролисан начин у складу са дефинисаном процедуром.

11. Периодична процена

Компјутеризовани системи треба периодично да се процењују, како би се потврдио њихов валидациони статус, као и усаглашеност са Добром производњачком праксом. Када је применљиво, овакве процене треба да укључе тренутни обим функционалности, записе о одступањима, инциденте, проблеме, историју ажурирања (*upgrade*), перформансе, поузданост, безбедност и извештаје о валидационом статусу.

12. Безбедност

12.1 Физичке и/или логичке контроле треба да буду у функцији како би се приступ компјутеризованом систему ограничио на овлашћена лица. Одговарајуће методе спречавања неовлашћеног уласка у систем могу да укључе употребу хардверских „кључева”, приступних картица, личних шифри са лозинкама, биометријских података, ограничен приступ рачунарској опреми и простору за чување података.

12.2 Степен безбедносних контрола зависи од критичности компјутеризованог система.

12.3. Креирање, промена и укидање овлашћења за приступ, треба да буду забележени.

12.4. Системи за управљање подацима и документима треба да буду дизајнирани тако да бележе идентитет оператора који унесе, мењају, потврђују или бришу податке укључујући датум и време.

13. Управљање инцидентима

Сви инцидентни случајеви, а не само отказивања система и грешке у подацима, треба да буду пријављене и процењене. Основни узрок критичног инцидента треба да буде идентификован и да буде основа за корективне и превентивне активности.

14. Електронски потпис

Електронски записи могу бити потписани електронски. Од електронског потписа се очекује да:

а. Има исти значај као и својеручни потписи унутар компаније,

б. Буде трајно повезан са одговарајућим записом,

ц. Укључује време и датум када су примењени.

15. Пуштање серије лека у промет

Када се компјутеризовани систем користи за издавање сертификата и пуштање серије лека у промет, систем треба да дозволи само Квалификованим лицима да одобре пуштање серије лека у промет и јасно да идентификује и евидентира особу која издаје сертификат и пушта серију лека у промет. Овај поступак треба да се изврши употребом електронског потписа.

16. Континуитет пословања

За доступност компјутеризованих система који подржавају критичне процесе, треба да се примењују мере како би се обезбедио континуитет подршке за те процесе у случају пада система

(нпр. мануелни или алтернативни систем). Време потребно за активирање алтернативних система треба да буде засновано на процени ризика у односу на одређени систем и пословни процес који подржава. Ови алтернативни системи треба да се адекватно документују и тестирају.

17. Архивирање

Подаци се могу архивирати. За архивирани податке треба да се провери доступност, читљивост и интегритет. У случају када су извршене значајне промене у систему (нпр. рачунарска опрема или програми), треба да се осигура и тестира способност преузимања архивираних података.

Речник

Апликација: Софтвер инсталиран на дефинисаној платформи/хардверу који пружа специфичну функционалност.

Власник процеса: лице одговорно за пословни процес.

Власник система: Особа одговорна за доступност и одржавање компјутеризованог система и за безбедност података који се налазе у том систему.

Животни циклус: Све фазе у животу система од почетних захтева до повлачења укључујући дизајн, спецификацију, програмирање, тестирање, инсталацију, рад и одржавање.

IT инфраструктура: Хардвер и софтвер, као што су софтвер за умрежавање и рад система, што омогућава да апликација функционише.

Посебно дизајниран (*bespoke*)/прилагођен (*customized*) компјутеризовани систем: компјутеризовани систем који је индивидуално дизајниран да одговара одређеном пословном процесу.

Стандардни комерцијални софтвер: Комерцијално доступан софтвер, чија је погодност за употребу демонстрирана широким спектром корисника.

Трећа страна: Стране којим не управља директно носилац дозволе за производњу и/или увоз.

АНЕКС 12 УПОТРЕБА ЈОНИЗУЈУЋЕГ ЗРАЧЕЊА У ПРОИЗВОДЊИ ЛЕКОВА

Напомена:

Носилац или подносилац захтева за добијање дозволе за стављање лека у промет која као део производње укључује зрачење, треба да се позове на смерницу „Јонизујуће зрачење у производњи лекова” дату од стране Комитета за заштићене лекове (CPMP – EMEA).

Принцип

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

Постоје два типа процеса озрачивања: гама озрачивање из радиоактивног извора и озрачивање електронима високе енергије (бета зрачење) применом акцелератора.

Гама озрачивање: могу се применити два различита начина:

i) Стационарни начин: производ је смештен на фиксним местима око извора зрачења и не може се стављати и уклањати док је изложен дејству извора зрачења.

ii) Континуални начин: аутоматским системом производи се преносе у хелију за озрачивање, одређеном путањом и одговарајућом брзином пролазе поред извора зрачења и излазе из хелије. Озрачивање електронима: производ се креће поред континуалног или импулсног снопа електрона високе енергије (бета зрачење), померајући се напред-назад по путањи.

Одговорности

1. Поступак озрачивања може изводити произвођач лекова или оператер на постројењу за зрачење на основу уговора („уговорни произвођач”), при чему оба морају поседовати одговарајућу дозволу за производњу.

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

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

Дозиметрија

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

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

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

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

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

Валидација процеса

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

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

11. Спецификација за процес озрачивања треба да садржи:

а) детаље о паковању производа;

б) шему пуњења производа унутар контејнера за озрачивање. Посебно треба да се обрати пажња када се у контејнер за озрачивање стављају различити производи, да не дође до смањеног дозирања зрачења у производима веће густине или да производ веће густине не закљони друге производе. Свако пуњење контејнера за озрачивање различитим производима мора бити специфицирано и валидирано;

ц) шему постављања контејнера за озрачивање око извора (стационарни начин) или дуж путање кроз хелију (континуални начин);

д) максималне и минималне границе апсорбоване дозе у леку (и одговарајућу рутинску дозиметрију);

е) максималне и минималне границе апсорбоване дозе у контејнеру за озрачивање и одговарајућу рутинску дозиметрију за праћење те апсорбоване дозе;

ф) остале параметре процеса, укључујући јачину дозе, максимално време излагања, број излагања и сл.

Кад се озрачивање врши као поверена активност (по уговору), у уговору треба најмање да буду тачке (д) и (е) спецификације за процес озрачивања.

Квалификација постројења

Опште одредбе

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

13. Квалификација укључује следеће елементе:

а) пројекат/дизајн;

б) израду мапе доза;

ц) документацију;

д) захтев за поновну квалификацију.

Гама радијациона јединица

Пројекат/дизајн

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

а) активности и геометрије извора;

б) раздаљине од извора до контејнера;

ц) трајања озрачивања, контролисаног помоћу тајмера или брзине преношења;

д) састава и густине материјала, укључујући остале производе, између извора и одређеног дела контејнера.

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

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

Израда мапе доза

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

18. Постављање дозиметара зависиће од величине контејнера за озрачивање. На пример, за контејнере до величине од 1x1x0,5 m погодна је тродимензионална решетка странице од 20 cm, дуж контејнера, укључујући спољашње површине. Ако су очекиване вредности максималних и минималних доза познате из претходних карактеризација особина радијационе јединице, неки дозиметри се могу преместити из зона просечних доза и поставити у зоне екстремних доза, тако да образују решетку странице од 10 cm.

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

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

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

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

Радијациона јединица за озрачивање снопом електрона

Пројект/дизајн

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

а) карактеристика снопа: енергије електрона, средње вредности струје снопа, ширине и униформности снопа;

б) брзине конвејера;

- ц) састава и густине производа;
д) састава, густине и дебљине материјала између излазног прозора и одређеног дела производа;
е) раздаљине између излазног прозора и контејнера.
24. Кључни параметри које контролише оператер су карактеристике снопа и брзина конвејера.

Израда мапе доза

25. За процедуру израде мапе доза дозиметри треба да се поставе између слојева хомогених листова апсорбера који чине модел лека, или између слојева репрезентативног лека равномерне густине тако да буде могуће да се обави најмање десет мерења унутар максималног домета електрона. Мора се водити рачуна и о тачкама: 18 до 21.

26. Параметри радијационе јединице треба да се одржавају константним, прате и бележе током израде мапе доза. Записи, заједно са резултатима дозиметрије и свим другим прикупљеним записима, треба да буду сачувани.

Реквалификација

27. Квалификација треба да буде поновљена ако постоји промена у процесу или радијационој јединици која би могла да утиче на дистрибуцију дозе у контејнеру за озрачивање (тј. промена извора). Обим поновне квалификације зависи од степена промене у радијационој јединици или распореду пуњења контејнера. Ако постоји сумња, врши се поновно пуштање у рад.

Просторије

28. Просторије треба да буду пројектоване и коришћене тако да се раздвоје озрачени од неозрачених контејнера, како би се избегла њихова унакрсна контаминација. Кад се рукује са материјалима у затвореним контејнерима за озрачивање, није неопходно да се раздвајају фармацеутски од других материјала, под условом да нема ризика да дође до контаминације фармацеутских материјала другим материјалима.

Мора се искључити свака могућност контаминације производа радионуклидима из извора.

Поступак

29. Контејнери за озрачивање треба да буду постављени према спецификованој шеми пуњења успостављеној током валидације.

30. Током процеса, дозе зрачења у контејнерима за озрачивање треба да се прате применом валидираних поступака дозиметрије. Однос између ове дозе и дозе апсорбоване у производу унутар контејнера мора да буде установљен током валидације процеса и квалификације постројења.

31. Индикатори зрачења треба да се користе као помоћ за разликовање озрачених од неозрачених контејнера. Они не треба да се користе као једино средство за разликовање или као знак задовољавајућег тока процеса.

32. Поступак са мешовитим садржајем контејнера унутар хелије за озрачивање треба да се изведе само када је, после проба током квалификације или на основу других доказа, познато да се доза зрачења коју су примили појединачни контејнери налази у оквиру спецификованих граница.

33. Када је планирано давање захтеване дозе зрачења током више од једног излагања или проласка кроз постројење, то треба да буде уз сагласност носиоца дозволе за стављање лека у промет и да се врши у претходно одређеном временском периоду. О непланираним прекидима током озрачивања, ако они продужавају процес озрачивања преко претходно уговореног периода, треба да буде обавештен носилац дозволе за стављање лека у промет.

34. Неозрачени производи морају бити раздвојени од озрачених производа. Методе којима се ово постиже укључују коришћење индикатора зрачења (видети 31) и одговарајућу конструкцију просторија (видети 28).

Гама радијациона јединица

35. За континуални начин, дозиметри треба да буду постављени тако да су најмање два дозиметра изложена зрачењу све време.

36. За стационарни начин, најмање два дозиметра треба да буду изложена у положајима који одговарају положајима са минималном дозом.

37. За континуални начин треба да постоји недвосмислени знак тачног положаја извора и блокада између положаја извора и кретања преносног система. Брзина преносног система треба стално да се прати и записује.

38. За стационарни начин, кретање и време излагања сваке серије треба да се прате и записују.

39. За дату жељену дозу, подешавање тајмера или брзине преносног система захтевају корекцију због опадања или допуне извора. Рок важности подешавања или брзине треба да буде записан и испоштован.

Радиациона јединица за озрачивање снопом електрона

40. Дозиметар треба да се постави на сваки контејнер.

41. Средња вредност струје снопа, енергија електрона, ширина скенирања и брзина преносног система треба стално да се записују. Ове променљиве, осим брзине преносног система, треба да се контролишу у дефинисаним границама установљеним приликом пуштања у рад, због њихове склоности тренутној промени.

Документација

42. Број примљених, озрачених и отпремљених контејнера треба да буде усклађен међусобно и са припадајућом документацијом. Свака неусаглашеност треба да се пријави и реши.

43. Оператер на постројењу за озрачивање треба писмено да потврди опсег доза које је примио сваки озрачени контејнер у серији или испоруци.

44. Записи о поступку и контроли за сваку озрачену серију треба да буду прегледани, потписани од именоване одговорне особе и сачувани. О начину и месту чувања треба да се договоре оператер постројења и носилац дозволе за стављање у промет.

45. Документација, заједно са документацијом о валидацији и квалификацији постројења треба да се чува годину дана по истеку рока употребе лека или најмање пет година од пуштања у промет последњег производа који је обрађен у постројењу, или било који дужи рок.

Микробиолошки мониторинг

46. Микробиолошки мониторинг је обавеза произвођача лека. Он треба да обухвати праћење услова средине у којој је лек произведен и праћење лека пре озрачивања, као што је назначено у дозволи за стављање у промет.

АНЕКС 13 ПРОИЗВОДЊА ЛЕКОВА НАМЕЊЕНИХ ЗА КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

Принцип

Производња лекова намењених за клиничко испитивање треба да се обавља у складу са принципима и детаљним упутствима смернице добре произвођачке праксе за лекове. Друге смернице и упутства издата од Европске Комисије треба узети у обзир тамо где су она применљива и одговарајућа у односу на фазу развоја лека. Процедуре треба да одговарају фази развоја лека и такве да се могу мењати како се знање о процесу повећава.

У клиничким испитивањима може да постоји додатни ризик за учеснике у испитивању у односу на пацијенте који употребљавају лекове који имају дозволу за стављање у промет. Примена смернице добре произвођачке праксе у производњи лекова у фази испитивања има за циљ да обезбеди да се учесници у испитивању не излажу ризику и да на резултате клиничких испитивања не утичу неодговарајућа безбедност, квалитет или ефикасност лека настали услед непрописне производње. Намера је такође, да се обезбеди доследност серија истог лека које се употребљавају у истом или различитим клиничким испитивањима и да се промене настале током развоја лека адекватно документују и оправдају.

Повећана сложеност поступака производње лекова у фази испитивања, у поређењу са регистрованим лековима, услед недостатка рутинских поступака, разноврсности у дизајну клиничких

испитивања, дизајну материјала за паковање, честе потребе за рандомизацијом и прикривањем идентитета производа и повећаног ризика од унакрсне контаминације и мешања производа. Такође, може постојати недовољно знања о јачини и токсичности лека, недостатак потпуне валидације процеса или се могу испитивати регистровани лекови који су препаковани или модификовани на неки начин. Оваким изазовима може да одговори особље са темељним познавањем и обуком о примени добре производјачке праксе у производњи лекова намењених за клиничко испитивање. Неопходна је сарадња са спонзорима клиничких испитивања који преузимају крајњу одговорност за све аспекте клиничког испитивања укључујући и квалитет лекова намењених за клиничко испитивање. Повећана сложеност производних поступака захтева изузетно делотворан систем квалитета.

Овај анекс садржи и упутства о наручивању, достављању и повраћају лекова који се клинички испитују, која су међусобно повезана и у складу са Смерницом добре праксе у клиничком испитивању.

Напомене

*Лекови који нису намењени за клиничко испитивање**

Учесницима у испитивању могу да се доставе и производи који нису намењени за клиничко испитивање, плацебо или компаративни производи. Ови производи се користе као помоћни или лекови за превентивну, у дијагностичке или терапијске сврхе и/или треба да обезбеде пружање адекватне медицинске неге испитанику. Они такође, у складу са протоколом, могу да се користе како би изазвали физиолошки одговор. Ови производи се не сматрају лековима намењеним за клиничко испитивање и може их доставити спонзор или истраживач. Спонзор треба да обезбеди да су они у складу са одобрењем за спровођење клиничког испитивања, да су одговарајућег квалитета у сврхе испитивања узимајући у обзир порекло материјала, без обзира да ли су или нису регистровани, или су препаковани. За овакве одлуке неопходно је укључивање Квалификованог лица.

Дозвола за стављање лека у промет и реконституисање

Целокупан процес или делови процеса производње лекова намењених за клиничко испитивање, као и разни процеси дељења, паковања и обележавања су предмет одобрења у складу са чланом 13(1) Директиве 2001/20/ЕС и чланом 9(1) Директиве 2005/28/ЕС. Међутим, ово одобрење се не захтева за реконституисање под условима прописаним у члану 9(2) Директиве 2005/28/ЕС. У сврху ове одредбе реконституисање се може сматрати као једноставан процес:

- растварања или дисперговања лека намењеног за клиничко испитивање ради примене лека на испитанику,

- или, разблаживање или мешање лека намењеног за клиничко испитивање са неком другом супстанцом која се користи као помоћно средство за његово давање.

Реконституисање није мешање неколико састојака, укључујући активну супстанцу, ради производње лека намењеног за клиничко испитивање.

Лек намењен за клиничко испитивање мора да постоји пре процеса дефинисаног као реконституисање.

Реконституисање треба да се изврши непосредно пре давања лека.

Овај процес треба да буде дефинисан у захтеву за одобравања клиничког испитивања/досијеу лека намењеног за клиничко испитивање и протоколу клиничког испитивања, или сличном документу који је доступан на месту клиничког испитивања.

Речник

Испитивани производ

Фармацеутски облик активне супстанце или плацебо који се испитује или са којим се испитивана супстанца пореди у клиничком испитивању, укључујући регистрован лек када се он користи или финално обликује (формулација или паковање) на другачији начин од онога који је одобрен у дозволи за стављање у промет, када се испитује за нову неодобрену индикацију или када се испитивање спроводи ради добијања више информација о одобреној употреби лека.

* *Остале информације дате су у Упутству Европске комисије о лековима намењеним за клиничко испитивање (IMPs), као и другим лековима који се користе током клиничког испитивања.*

Испорука

Припрема лекова намењених за клиничка испитивања за транспорт и отпремање у складу са налогом.

Истраживач у клиничком испитивању

Истраживач је особа одговорна за спровођење клиничког испитивања на месту клиничког испитивања. Ако клиничко испитивање спроводи истраживачки тим, један истраживач је одговоран за руковођење тимом истраживача и може се назвати главни истраживач.

Клиничко испитивање

Било које систематско испитивање лекова на људима, с циљем да се открију или потврде клинички, фармаколошки и/или други фармакодинамски ефекти лекова који се испитују или да се идентификују нежељене реакције на те лекове, и/или да се испитају ресорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лекова који се испитују, како би се установила безбедност или ефикасност тих лекова.

Компаративни лек

Лек који се испитује или лек за који је издата дозвола за стављање у промет (активна контрола), или плацебо који се користи као референтни лек у клиничком испитивању.

Налог

Налог је захтев за производњу, паковање, односно испоруку одређене количине паковања лека који се испитује.

Прикривање идентитета лека

Поступак којим се обезбеђује да једна или више страна укључених у клиничко испитивање нема увид у припадност испитаника терапијским групама. Једноструко слеп приступ значи да испитаник нема увид у припадност терапијским групама, а двоструко слепи приступ значи да увид у припадност терапијским групама немају испитаник/испитаници, истраживач/истраживачи, монитор/монитори, а у неким случајевима и особа која врши обраду података у вези са клиничким испитивањем. У односу на лекове намењене клиничком испитивању, слепо клиничко испитивање представља намерно прикривање идентитета тих лекова, у складу са упутствима спонзора. Откривање означава поступак којим се открива идентитет „маскираних” производа.

Произвођач / увозник лека намењеног за клиничко испитивање

Носилац дозволе за производњу/увоз из члана 13(1) Директиве 2001/20/ЕС.

Производни досије лека

Референтна документација која садржи референце, односно упућивање на документацију која садржи све информације неопходне за састављање детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, методе контроле квалитета, критеријуме за пуштање серија у промет и испоруку лекова намењених за клиничко испитивање.

Рандомизација

Поступак сврставања испитаника у терапијску или контролну групу, коришћењем елемента случајног избора при редоследу укључивања, са циљем избегавања пристрасности истраживача.

Спонзор

Спонзор је појединац, предузеће, организација или институција, која сноси одговорност за започињање, спровођење, и/или финансирање клиничког испитивања.

Шифра рандомизације

Списак на коме су назначене терапије додељене сваком од лица која се подвргавају клиничком испитивању.

Управљање квалитетом

1. Систем квалитета, осмишљен, уведен и одобрен од стране произвођача или увозника, треба да буде описан писаним процедурама доступним спонзору, узимајући у обзир принципе добре производјачке праксе и друге смернице применљиве на лекове у фази испитивања.

2. Спецификације производа и упутства за производњу могу се мењати током фазе развоја лека, али треба да се обезбеди пуна контрола и следљивост тих измена.

Особље

3. Сво особље укључено у производњу лекова намењених за клиничко испитивање треба да буде адекватно обучено у складу са захтевима који су специфични за ову врсту лекова.

Чак и у случајевима када је мали број запослених лица, одговорно лице за производњу и контролу квалитета треба да буду независни, за сваку серију лека намењеног за клиничко испитивање.

4. Квалификовано лице за пуштање серије лека намењеног за клиничко испитивање одговорно је, пре свега, да обезбеди постојање система који испуњавају захтеве добре произвођачке праксе и треба да поседује широко знање из области фармацеутског развоја и процеса клиничког испитивања. смернице за сертификавање/пуштање серије лека намењеног за клиничко испитивање од стране Квалификованог лица је дато у тачкама 38–41.

Просторије и опрема

5. Токсичност, јачина и сензибилизирајућа својства лекова у фази испитивања нису у потпуности познати, што повећава потребу за смањењем на најмању могућу меру свих ризика од унакрсне контаминације. Опрема и просторије треба да буду тако пројектоване, а методе испитивања и дозвољене граничне вредности након чишћења треба да буду у складу са природом ових ризика. Када је то неопходно, кампањска производња може бити прихватљива. Приликом одабира средстава за чишћење треба да се води рачуна о растворљивости лековите супстанце и експипијенаса.

Документација

Спецификације и упутства

6. Спецификације (полазних материјала, примарног паковног материјала, међупроизвода, полупроизвода и готових производа), производне формуле, упутства за производњу и упутства за паковање треба да буду што је могуће разумљивије и у складу са фазом развоја производа. Оне током развоја производа треба периодично поново да се процењују и по потреби ажурирају. Свака нова верзија треба да обухвати најновије податке, коришћену технологију и законске и фармакопејске захтеве, уз позивање на претходну верзију, у односу на претходна издања документације. Било каква измена треба да буде спроведена према писаној процедури и са назнаком утицаја спроведених промена на квалитет производа нпр. на стабилност и биоеквиваленцију.

7. Разлози за измене треба да буду записани, а утицај тих измена на квалитет производа и клиничка испитивања која су у току треба да се испита и документује.*

Налог

8. Налог за производњу и/или паковање одређеног броја јединица лека за клиничко испитивање и/или њихову испоруку издаје спонзор испитивања лично, или се у његово име издаје, произвођачу лека намењеног за клиничко испитивање. Налог треба да буде у писаној форми (иако може да се пошаље електронским путем) и довољно прецизан како би се избегла било каква двосмисленост. Налог треба да буде званично одобрен и да упућује на производни досије лека и у одговарајућем случају на одређени протокол клиничког испитивања.

Производни досије лека

9. Производни досије лека (видети речник) треба непрестано да се ажурира у складу са развојем производа, уз обезбеђивање следљивости у односу на претходне верзије. Досије треба да обухвати референце или да упућује на следећа документа:

- Спецификације и методе испитивања полазних и материјала за паковање међупроизвода, производа у *bulk*-у и готових производа,
- Производне поступке,
- Процесну контролу и методе,
- Примерак одобрене етикете,
- Релевантне протоколе клиничког испитивања и шифре рандомизације,
- Релевантне уговоре о пословно техничкој сарадњи са даваоцима уговора,

* Упутство за измене које захтевају одобравање суштинске измене IMP досијеа од стране надлежних институција, дата су у Смерници (CHMP – Комитета за лекове за хуману употребу) о захтевима за документацију о хемијском и фармацеутском квалитету лека намењеног за клиничко испитивање.

- Податке о стабилности,
- Услове чувања и транспорта.

Списак побројаних докумената није коначан и непроменљив.

Садржина списка може да се мења у зависности од врсте производа и фазе развоја производа. Ове информације треба да представљају основу за процену и сертификавање/пуштање одређене серије производа од стране Квалификованог лица и стога треба да му буду доступне. У случају када се различите фазе производње обављају на различитим местима производње под одговорношћу различитих Квалификованих лица, прихватљиво је водити одвојене досијее са информацијама од значаја за активности на појединачним местима производње.

Производна формула и упутства за производњу

10. За сваки производни поступак или испоруку треба да постоји јасно и одговарајуће писано упутство и записи. У случају када производни поступак није поновљив, тада није потребно израдити Главну формулу и упутство за производњу. Записи су нарочито важни за припрему коначне верзије докумената који ће се користити у рутинској производњи након добијања дозволе за стављање лека у промет.

11. Информације из производног досијеа лека треба да се користе за израду детаљних писаних упутстава за производњу, паковање, контролу квалитета, услове чувања и транспорта.

Упутство за паковање

12. Лекови намењени за клиничко испитивање се обично пакују појединачно за сваког испитаника укљученог у клиничко испитивање. Број јединица лека које треба запаковати треба да буде одређен пре почетка паковања, узимајући у обзир и број јединица лека потребних за испитивање квалитета, као и број контролних узорака лека који ће се чувати. Да би се обезбедила тачна количина сваког лека који је потребан, на крају сваке фазе производње треба да се врши обрачун добијених и теоријских приноса.

Евиденције о производњи и паковању серије лека

13. Записи о свакој операцији током производње и паковања серије лека треба да се воде детаљно како би могао прецизно да се следи редослед поступака. Евиденције треба да садрже све важне напомене које оправдавају коришћене поступке и сваку извршену измену, треба да допринесу повећању нивоа знања о производу и да омогуће побољшање производних поступака.

14. Евиденције о производњи и паковању серије лека треба да се чувају најмање током периода прописаног у Директиви 2003/94/ЕС.

Производња

Материјал за паковање

15. Спецификације и испитивање квалитета треба да обухвате мере заштите од ненамерног откривања идентитета производа због различитог изгледа материјала за паковање код различитих серија.

Производни поступак

16. Током фазе развоја лека треба да се одреде критични параметри, а процесна контрола треба да се спроводи првенствено у циљу контроле процеса. Привремени процесни параметри и параметри процесне контроле могу се одредити на основу претходних искустава, укључујући и искуства из раних фаза развоја лека. Кључно особље треба да обрати посебну пажњу при изради неопходних упутстава о производним поступцима, као и њиховог сталног прилагођавања у складу са новим искуствима стеченим у току производње. Одређивање и контрола параметара треба да се базира на знању које је доступно у том тренутку.

17. У току фазе развоја лека, производни поступци не треба да буду валидирани у обиму који је неопходан за рутинску производњу, али је неопходна валидација/квалификација просторија и опреме. Код стерилних производа, валидација процеса

стерилизације треба да буде извршена по истим стандардима као за регистроване лекове. Исто тако, када се до захтева, уз поштовање научних принципа и техника које су дефинисане у смерницама одговарајућим за ову област, треба да се докаже инактивација/уклањање вируса и других нечистоћа биолошког порекла, да би се осигурала безбедност биотехнолошки добијених производа.

18. Валидација асептичних поступака представља посебан проблем када се производи мала серија; у таквим случајевима број асептично напуњених јединица може истовремено да буде и максималан број произведених јединица производа. Ако је то изводљиво у пракси, у току симулације процеса, треба напунити већи број јединица хранљивом подлогом како би се обезбедила већа поузданост добијених резултата. Пуњење и затварање контејнера се често обавља ручно или полуаутоматски што у великој мери представља опасност по стерилност, тако да је неопходно посветити већу пажњу обуци оператера и валидирати асептичне поступке појединачних оператера.

Принципи примењиви на компаративни лек

19. Уколико се за потребе клиничког испитивања мења лек за који је издата дозвола за стављање у промет, треба да буду доступни подаци (нпр. стабилност, компаративна растворљивост, биорасположивост) који потврђују да ове промене не мењају значајно првобитне карактеристике квалитета производа.

20. Рок употребе компаративног лека, назначен на његовом оригиналном паковању, је одговарајући само за лек у том паковању и не мора бити применљив за лек када је он препакован у друго унутрашње паковање које не пружа једнаку заштиту или није компатибилно са производом. Рок употребе компаративног лека, узимајући у обзир природу производа, карактеристике унутрашњег паковања и услове чувања производа, треба да одреди спонзор или то треба да буде одређено у његово име. Рок употребе мора да буде потврђен и не може да буде дужи од рока назначеног на оригиналном паковању. Рок употребе треба да буде компатибилан са трајањем клиничког испитивања.

Поступци прикривања, односно маскирања идентитета лека

21. Потребно је успоставити систем који омогућава откривање идентитета „маскираних” производа када је то потребно, укључујући и број серије производа пре прикривања идентитета лека. Такође, у хитном случају треба да се омогући брза идентификација производа.

Шифра рандомизације

22. Процедуре треба да описују настанак, заштиту, дистрибуцију, руковање и чување сваке шифре рандомизације која се користи при паковању лека који се испитује, као и механизме за откривање шифара. Треба да се воде одговарајући записи.

Поступак паковања

23. Токм паковања лекова који се испитују некада је неопходно истовремено руковати различитим производима на истој линији за паковање. Ризик од замене производа мора да се сведе на минимум, коришћењем одговарајућих процедура и/или специјалне опреме уз одговарајућу обуку особља.

24. Поступак паковања и обележавања лекова који се испитују је много сложенији и подложнији грешкама (које је теже открити) него код регистрованих лекова, а нарочито у случају када се користе „маскирани” производи сличног изгледа. Неопходно је појачати мере опреза у циљу спречавања погрешног обележавања и то обрачуном броја етикета, провером рашчишћености линије за паковање и процесном контролом коју обавља адекватно обучено особље.

25. Паковање мора да обезбеди да лек који се испитује остане у непромењеном стању у току транспорта и складиштења на другим прелазним локацијама. Сваки покушај отварања или оштећења спољашњег паковања треба да буде уочен и евидентиран.

Обележавање

26. У табели 1. резимиране су одредбе чл. 26–30. овог анекса. Обележавање треба да буде у складу са захтевима Директиве 2003/94/ЕС која је допуњена одредбама за лекове намењене за клиничко испитивање. Етикете треба да садрже следеће информације, осим ако њихово изостављање може да се оправда нпр. коришћењем централизованог електронског система рандомизације:

а) име, адресу и број телефона спонзора, уговорне истраживачке организације за клиничко испитивање или истраживача (контакт за информације о леку, клиничком испитивању и хитном откривању шифре рандомизације);

б) фармацеутски облик лека, начин примене, појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив/идентификацију лека и дозу/јачину;

ц) број/шифру серије која идентификује производ и поступак паковања;

д) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификацију испитивања, места клиничког испитивања лека, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;

е) идентификациони број испитаника/терапије и у одговарајућем случају број посете лекара;

ф) име истраживача (ако није наведено под (а) или (д));

г) упутство за употребу (могуће је упућивање на упутство или други одговарајући документ који описује начин употребе, намењен испитанику или лицу које испитанику даје лек);

х) ознаку „само за употребу у клиничком испитивању” или сличну фразу;

и) услове чувања лека;

ј) рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или, у одговарајућем случају датума ретестирања) недвосмислено означен у форми месец/година;

к) напомену „чувати ван домашњај деце”, осим за лекове који се испитују у болничким условима.

27. Адреса и број телефона главне контакт-особе за информације о производу, клиничком испитивању или за сврхе хитног откривања шифре рандомизације не морају да буду назначени на етикети када су испитанику дати ови подаци у писаној форми и када му је наложено да ове информације увек има код себе.

28. Подаци треба да буду написани на службеном језику земље у којој се испитивање спроводи. Подаци наведени у тачки 26. у одговарајућем случају да се налазе на унутрашњем и спољњем паковању (осим у случајевима описаним у тачкама 29. и 30.). Прописан садржај етикете на унутрашњем и спољњем паковању резимиран је у табели 1. Информације могу да буду написане и на другим језицима.

29. Када се испитанику, или лицу које даје лек, лек доставља у унутрашњем паковању заједно са спољњим паковањем на којем се налазе информације из тачке 26, на унутрашњем паковању (или средству за дозирање које је саставни део унутрашњег паковања) треба да буду наведени следећи подаци:

а) име спонзора, уговорне истраживачке организације за спровођење испитивања или истраживача;

б) фармацеутски облик лека, начин примене (може да се изостави за чврсте фармацеутске облике за оралну употребу), појединачну дозу и у случају отвореног испитивања назив/идентификацију лека и дозу/јачину;

ц) број/шифру серије лека ради идентификовања производа и поступка паковања;

д) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;

е) идентификациони број испитаника/терапије и у одговарајућем случају број посете лекара.

30. Ако је унутрашње паковање у облику блистера или малих појединачних јединица паковања као што су ампуле, на којима се подаци из тачке 26. не могу приказати, тада на спољњем паковању треба да се обезбеди етикета са наведеним подацима. Унутрашње паковање треба да садржи бар следеће информације:

а) име спонзора, уговорне истраживачке организације ангазоване за спровођење испитивања или истраживача;

б) начин примене (може да се изостави за чврсте фармацевтске облике за оралну употребу) и у случају отвореног испитивања назив/идентификацију лека и дозу/јачину;

ц) број/шифру серије лека ради идентификовања производа и поступка паковања;

д) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту;

е) идентификациони број испитаника/терапије и у одговарајућем случају број посете лекара.

31. У циљу појашњења поменутих информација могу да се користе симболи и пиктограми. Додатне информације, упозорења и/или упутства за руковање такође се могу приказати.

32. За клиничка испитивања са карактеристикама одређеним у члану 14. Директиве 2001/20/ЕС, треба да се додају следећи подаци на оригиналним контејнер, али се тиме оригинална етикета не сме учинити нејасном:

i) име спонзора, уговорне истраживачке организације ангажоване за спровођење испитивања или истраживача;

ii) референтну шифру протокола испитивања која омогућава идентификовање места испитивања, истраживача и испитаника.

33. Ако је неопходно да се промени рок употребе лека за клиничко испитивање, он треба да се обележи додатном етикетом. Ова додатна етикета треба да садржи нови рок употребе и поновљени број серије. Она може да буде стављена преко старог рока употребе, али због контроле квалитета, не сме да покрива оригинални број серије. Овај поступак додатног обележавања може да се изводи на одобреном месту производње. Међутим, када је то оправдано, овај поступак може да се изврши на месту клиничког испитивања лека под надзором фармацеута из тима који спроводи клиничко испитивање или другог медицинског стручњака у складу са националним прописима. У случајевима када ово није могуће, поступак додатног обележавања може да изврши монитор клиничког испитивања који је одговарајуће за то обучен. Поступак треба да се изврши у складу са принципима добре производњачке праксе, специфичним и стандардним оперативним процедурама, као и у складу са уговором ако је то применљиво и поступак треба да провери друго лице. Ово додатно обележавање треба да буде документовано како у документацији о спровођењу клиничког испитивања тако и у документацији о производњи серије лека намењеног за клиничко испитивање.

Контрола квалитета

34. С обзиром да производни процеси нису стандардизовани и у потпуности валидирани, контрола квалитета готовог производа је од посебног значаја за обезбеђивање усаглашености сваке појединачне серије са спецификацијом.

35. Контрола квалитета треба да се обавља у складу са Производним досијеем лека и у складу са информацијама објављеним у члану 9(2) Директиве 2001/20/ЕС. Треба да се изврши и евидентира потврђивање ефективности прикривања, односно маскирања идентитета производа.

36. Узорци се чувају из два разлога: први – да би се обезбедио узорак за потребе контроле квалитета и други да би се обезбедио резервни узорак готовог производа. Због наведених разлога узорци могу да буду:

Референтни узорци: узорак серије полазног материјала, материјала за паковање, производа у примарном паковању или готовог производа који се чува ради контроле квалитета уколико за тим буде потребе. У случају када њихова стабилност то дозвољава, треба да се чувају и референтни узорци из критичних фаза производње (нпр. они које је потребно лабораторијски испитати и одобрити за даљу употребу), или узорци међупроизвода који су испоручени на место ван контроле произвођача.

Контролни узорци: узорак упакованог готовог производа за сваку серију паковања лека/фазу испитивања. Ови узорци се чувају за потребе идентификације. На пример, изгледа, паковања, обележавања, упутства, броја серије лека, рока употребе, ако се појави потреба за тим током рока употребе дате серије.

У већини случајева референтни и контролни узорци су идентични, односно чувају се као потпуно упаковане јединице паковања лека. У тим случајевима референтни и контролни узорци се могу

сматрати међусобно заменивим. Референтни и контролни узорци сваке серије лека који се испитује, укључујући и „маскиране” производе, треба да се чувају најмање две године након завршетка или званичног прекида последњег клиничког испитивања у коме је коришћена та серија, у зависности од тога шта је од овог дуже.

Потребно је размотрити могућност чувања контролних узорака све док се припреми завршни извештај о клиничком испитивању, како би се омогућило потврђивање идентитета производа у случају истраге неконзистентности резултата клиничког испитивања, као део истраге у вези са тим.

37. Место чувања референтних и контролних узорака треба да буде дефинисано уговором закљученим између спонзора и произвођача, као и да буде омогућен приступ надлежним институцијама, у било које време.

Референтни узорци готовог производа треба да се чувају у земљи у оквиру ЕЕА или у трећој земљи за коју је Европска заједница успоставила одговарајуће споразуме са земљом извозником, како би се обезбедило да произвођач лека намењеног за клиничко испитивање примењује стандарде добре производњачке праксе који су најмање еквивалентни стандардима важећим у ЕУ. У изузетним случајевима референтни узорци готовог производа могу да се чувају код произвођача у некој другој земљи, у ком случају то треба да се оправда и документује у уговору закљученом између спонзора, увозника из земље у оквиру ЕЕА и произвођача из треће земље.

Количина референтног узорка треба да буде довољна да, бар у два наврата, омогући целокупно лабораторијско испитивање те серије, у складу са досијеем лека намењеног за клиничко испитивање (ИМР) приложеним у поступку издавања одобрења за клиничко испитивање.

У случају *контролних узорака*, прихватљиво је чување информација о финалном паковању као писани или електронски запис, ако такав запис пружа довољно информација и ако систем испуњава захтеве Анекса 11.

Пуштање серија лека

38. Пуштање серије лека намењеног за клиничко испитивање (видети тачку 43.) не сме да буде извршено пре него што Квалификовано лице потврди да су испуњени услови из члана 13.3 Директиве 2001/20/ЕС (видети члан 39). Квалификовано лице треба да узме у обзир елементе наведене у тачки 40. овог анекса.

39. Дужности Квалификованог лица у вези са лековима намењеним за клиничко испитивање су условљене различитим околностима које могу да настану, а поменуте су у даљем тексту. У табели 2. резимирају се елементи који се могу сматрати најчешћим околностима:

а) i) Ако је лек произведен у оквиру ЕУ, а нема дозволу за стављање у промет на територији ЕУ, дужности Квалификованог лица су утврђене чланом 13.3 (а) Директиве 2001/20/ЕС;

б) ii) Ако је лек пореклом из промета у оквиру ЕУ у складу са чланом 80(б) Директиве 2001/83/ЕС и има дозволу за стављање у промет ЕУ, без обзира на место производње, дужности су исте као горе наведене, међутим, обим сертификовања може да буде ограничен само на гарантовање да су производи у складу са захтевом за одобрење за спровођење клиничког испитивања и свим каснијим поступцима прикривања, односно маскирања идентитета лека, као и паковања и обележавања специфичним за одређено клиничко испитивање. Обим Производног досијеа лека биће ограничен на сличан начин (видети 9);

ц) Ако је лек увезен директно из треће земље, дужности Квалификованог лица су утврђене чланом 13.3(б) Директиве 2001/20/ЕС. Када је лек који је намењен за клиничко испитивање увезен из треће земље, а предмет је споразума између ЕЗ и те земље, нпр. Споразум о узајамном признавању, примењују се еквивалентни стандарди добре производњачке праксе под условом да се такав споразум односи на лек који је у питању. Када не постоји Споразум о узајамном признавању, Квалификовано лице треба да утврди да се примењују еквивалентни стандарди добре производњачке праксе на основу познавања система квалитета произвођача лека. Ово познавање се по правилу стиче кроз проверу (*audit*) система квалитета произвођача. У сваком случају, Квалификовано лице може да изда потврду на основу документације коју је доставио произвођач из треће земље (видети 40);

д) За увезене компаративне лекове, где се не може добити адекватно уверење ради потврђивања да је свака серија произведена у складу са еквивалентним стандардима добре произвођачке праксе, дужност Квалификованог лица је дефинисана у члану 13.3(ц) Директиве 2001/20/ЕС.

40. Процена сваке серије лека ради сертификавања пре пуштања може да обухвата:

- документацију о производњи серије, укључујући извештаје о контроли, записе о процесној контроли и изјаву о пуштању серије која потврђује усклађеност са производним досијеем лека, налог, протокол и шифру рандомизације. Ова документација треба да буде оверена од стране овлашћених лица и треба да обухвати сва одступања или планиране измене, као и све касније додатне провере или испитивања о којима се, у складу са системом квалитета, воде записи;

- услове производње;
- валидациони статус постројења, процеса и метода;
- контролу квалитета готовог производа;
- резултате сваке анализе или испитивања обављеног након увоза;

- када је то применљиво;
- извештаје о стабилности;
- порекло и потврду услова складиштења и транспорта;
- извештаје провере (*audit*) система квалитета произвођача;
- документу којима се потврђује да произвођач има дозволу за производњу лекова за клиничко испитивање или компаративних лекова намењених извозу, издата од стране надлежних органа земље извоза;

- у одговарајућем случају, законом прописане услове за издавање дозволе за стављање лека у промет, применљиве стандарде добре произвођачке праксе и све званичне потврде о усклађености са добром произвођачком праксом;

- све друге факторе које Квалификовано лице треба да зна, а од значаја су за квалитет серије лека.

Важност поменутих елемената зависи од земље порекла производа, произвођача и статуса лека (има или нема дозволу за стављање у промет у ЕУ или трећој земљи) као и од фазе развоја производа. Спонзор треба да обезбеди да су елементи које је Квалификовано лице узело у обзир приликом сертификавања/пуштања серије лека усклађени са информацијама сходно члану 9(2) Директиве 2001/20/ЕС. Видети такође тачку 44.

41. Када се лекови намењени за клиничко испитивање производе и пакују на различитим местима, под надзором различитих Квалификованих лица, треба да се поштују препоруке наведене у Анексу 16. Смернице добре произвођачке праксе, ако су применљиве.

42. Када се паковање или обележавање, ако је то дозвољено националним прописима, изводи на месту клиничког испитивања под надзором фармацеута из тима за клиничко испитивање или другог медицинског стручњака коме је то дозвољено у складу овим прописима, није неопходно да Квалификовано лице потврди поменуте поступке. Спонзор је одговоран за обезбеђивање адекватног документовања спроведеног поступка и извођења у складу са начелима Смернице добре произвођачке праксе и у вези са тим треба да потражи савет Квалификованог лица.

Испорука

43. Лекови намењени за клиничко испитивање треба да буду под контролом спонзора све до завршетка двостепене процедуре: сертификавања серије лека од стране Квалификованог лица и одобрења за употребу у клиничком испитивању од стране спонзора након испуњења услова из члана 9. (почетак клиничког испитивања) Директиве 2001/20/ЕС. Обе фазе двостепене процедуре треба да се евидентирају* и записи чувају у одговарајућем досијеу о клиничком испитивању, које води спонзор или се води у његово име. Спонзор треба да обезбеди да су детаљи који су наведени у захтеву за одобрење клиничког испитивања и размотрени од стране Квалификованог лица, у складу са оним који су коначно прихваћени од надлежних институција. Треба да се успоставе одговарајући аранжмани за испуњавање овог захтева. Практично, ово се најбоље може постићи кроз процедуру контроле измена Производног досијеа лека намењеног за клиничко испитивање и дефинисањем у уговору између Квалификованог лица и спонзора.

* усаглашена форма одлуке о сертификавању/пуштању серије лека за клиничко испитивање ради олакшавања промета између земаља чланица дат је у прилогу 3.

44. Испорука лекова намењених за клиничко испитивање треба да се изврши у складу са упутствима у налогу за испоруку које даје спонзор, или онај кога је спонзор одредио да то уради у његово име.

45. Начин декодирања треба да буде доступан овлашћеним особама, пре него што се лекови намењени за клиничко испитивање доставе на место клиничког испитивања.

46. Треба да се води детаљна листа испорука које је извршио произвођач или увозник. Листе испорука нарочито треба да садрже наведене адресе свих примаоца испорука.

47. Пренос лекова који се испитују са једног на друго место испитивања треба да се обавља само у изузетним случајевима. Такви преноси треба да буду предвиђени стандардном оперативном процедуром. Историјат у вези производа када је он ван контроле произвођача, кроз нпр. извештаје о мониторингу испитивања и записи о условима складиштења на месту испитивања, треба да се размотре у оквиру процене подобности преноса лека и том приликом треба да се тражи савет Квалификованог лица. Када је потребно извршити додатно обележавање, производ треба да се врати произвођачу тог лека, или другом овлашћеном произвођачу, као и Квалификованом лицу на поновно сертификавање/пуштање. Неопходно је чувати записе о тим поступцима и обезбедити њихову потпуну следљивост.

Рекламације

48. Закључке о спроведеним истрагама у вези са рекламацијама на квалитет лека треба да размотри произвођач или увозник са спонзором (ако нису иста лица). Квалификовано лице и лица одговорна за спровођење клиничког испитивања треба да размотре ове закључке како би се проценио потенцијални утицај на даљи ток испитивања, развоја лека и утицај на испитанике.

Повлачење и повраћај

Повлачење

49. Процедуре повлачења лека који се клинички испитује, као и документовање ових повлачења треба да утврди спонзор у сарадњи са произвођачем или увозником (ако нису у питању иста лица). Истраживач и монитор клиничког испитивања треба да знају своје одговорности у оквиру процедуре повлачења.

50. Спонзор треба да обезбеди да добављач компаративног лека или другог лека који ће се користити у клиничком испитивању поседује систем путем кога може да обавести спонзора о потреби повлачења било ког од лекова које је доставио.

Повраћај

51. Повраћај лекова који се клинички испитују може да се изврши под условима које је дефинисао спонзор, а који су прецизирани у одобреним стандардним оперативним процедурама.

52. Враћени лекови намењени за клиничко испитивање треба да буду јасно обележени као такви и да се чувају у одговарајућем, наменском простору под контролом. Треба да се воде и чувају записи о повраћају лекова.

Уништавање

53. Спонзор је одговоран за уништавање неупотребљених и/или враћених лекова намењених за клиничко испитивање. Ови лекови се не могу уништавати без писаног одобрења спонзора.

54. Спонзор треба да води записе о обрачуну количина испоручених, искоришћених и враћених лекова, или то треба урадити у његово име, за свако место испитивања и сваку фазу испитивања. Уништавање неискоришћених лекова за клиничко испитивање треба да се обави за свако место клиничког испитивања и сваку фазу клиничког испитивања, тек након што се све неусаглашености количина истраже, образложе на одговарајући начин и након што је обрачун количина употребљеног лека одобрен. О уништавању треба да се воде записи тако да сви поступци уништавања буду оправдани у погледу количина. Ове записе треба да чува спонзор.

55. Спонзору треба да се достави потврда са датумом извршеног уништавања лекова за клиничко испитивање или потврда о пријему лекова на уништавање. Ови документи треба да омогуће следљивост серије лека који се испитује и/или бројеве испитаника као и стварне количине лека које су уништене.

Табела 1. Обележавање паковања лекова за клиничко испитивање (тачке 26. до 30.)

(а) име, адреса и број телефона спонзора, уговорне истраживачке организације или истраживача (главни контакт за информације о производу, клиничком испитивању и за хитно откривање); (б) фармацеутски облик лека, начин примене, појединачне дозе, а у случају отвореног испитивања назив/идентификацију лека и дозу/јачину; (и) број/шифра серије лека ради идентификовања производа и поступака паковања; (д) референтна шифра протокола испитивања која омогућава идентификовање испитивања, места где се спроводи испитивање, истраживача и спонзора, ако ти подаци нису приказани на другом месту; (е) идентификациони број испитаника/терапије и у одговарајућем случају број посете; (ф) име истраживача (ако није наведено под (а) или (д)); (г) упутство за употребу (упутство је намењено испитанику или лицу које испитанику даје лек); (х) „само за употребу у клиничком испитивању” или слична фраза; (и) услови чувања лека; (ј) рок употребе (употреба до одређеног датума, датум истека рока употребе или датум ретестирања ако је применљиво) недвосмислено назначен у форми месец/година; (к) „чувати ван домаћаја деце” осим за лекове који се испитују у болничким условима	ОПШТИ СЛУЧАЈ за спољашње и унутрашње паковање (тачка 26.) подаци а²⁶ до к УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ када унутрашње и спољње паковање остају заједно (тачка 29)²⁷ а²⁸ б²⁹ ц д е УНУТРАШЊЕ ПАКОВАЊЕ блистери или мала паковања (тачка 30)²⁷ а²⁷ б^{29,30} 13 ц д е
--	--

Табела 2: Пуштање серије производа

ЕЛЕМЕНТИ КОЈИ СЕ УЗИМАЈУ У ОБЗИР ³¹	ПРОИЗВОД ДОСТУПАН НА ТРЖИШТУ ЕУ		ПРОИЗВОД УВЕЗЕН ИЗ ТРЕЋЕ ЗЕМЉЕ		
	Производ је произведен у <i>ЕУ</i> , а нема дозволу за стављање у промет	Производ има дозволу за стављање у промет и доступан је на тржишту <i>ЕУ</i>	Производ без дозволе за стављање у промет у <i>ЕУ</i>	Производ има дозволу за стављање у промет у <i>ЕУ</i>	Компаративни лек, за који документација која потврђује да је свака серија произведена у складу са условима који су бар еквивалентни условима датим у Директиви 2003/94/ЕС, не може да се добије
ПРЕ ПОСТУПКА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА					
а) услови транспорта и складиштења	ДА				
б) сви релевантни фактори ³² који показују да је свака серија произведена и пуштена у складу са: Директивом 2003/94/ЕС, или стандардима добре произвођачке праксе који су бар еквивалентни стандардима утврђеним у Директиви 2003/94/ЕС	ДА —		ДА ³³		
ц) Документација која показује да је свака серија пуштена у оквиру <i>ЕУ</i> у складу са захтевима <i>ЕУ GMP</i> (видети Директиву 2001/83/ЕС, члан 51.), или документација која показује да је производ доступан на тржишту <i>ЕУ</i> и да је набављен у складу са чланом 80(б) Директиве 2001/83/ЕС		ДА			
д) Документација која показује да су испуњени прописани законски услови за добијање дозволе за стављање у промет у земљи произвођача и документација која показује да је производ доступан на тржишту у тој земљи					ДА
е) Резултати свих анализа, тестова и провера извршених да би се проценио квалитет увезених серија у складу са: дозволом за стављање у промет (видети Директиву 2001/83/ЕС, члан 51 б), или Производним досијеом лека, налогом, поступком подношења регулаторним органима на основу члана 9.2. Када ове анализе и тестови нису извршени у <i>ЕУ</i> , онда то мора да се оправда, а Квалификовано лице мора да потврди да су оне извршене у складу са стандардима <i>GMP</i> који су бар еквивалентни стандардима утврђеним у Директиви 2003/94/ЕС.			— ДА ДА	ДА — ДА	— ДА ДА
НАКОН ПОСТУПКА КЛИНИЧКОГ ИСПИТИВАЊА					
ф) Поред процене пре поступка клиничког испитивања, сви даљи битни фактори ³² који показују да је свака серија произведена у сврху слепог клиничког испитивања, паковања специфичног за клиничко испитивање, обележавања и тестирања су у складу са: Директивом 2003/94/ЕС, или стандардима добре произвођачке праксе који су бар еквивалентни стандардима утврђеним у Директиви 2003/94/ЕС	ДА —		ДА ³³		

26 Адреса и број телефона главног контакта за информације о производу, клиничком испитивању и за хитно откривање не морају да се назначе на етикети када је испитанику дата картица која садржи ове податке, а дато му је упутство да ове податке чува код себе све време (тачка 27)

27 У случају када спољње паковање садржи податке наведене у тачки 26.

28 Адреса и број телефона главног контакта за информације о производу, клиничком испитивању и за хитно откривање не морају да се назначе на етикети

29 Начин употребе може да се изостави за чврсте фармацеутске облике за оралну употребу

30 Фармацеутски облик и појединачна доза/јачина могу да се изоставе

31 У свим случајевима када информација, у складу са чланом 9. (Директиве 2001/20/ЕС треба да буде у складу са факторима које разматра Квалификовано лице које сертификuje серију пре пуштања

32 Ови фактори су резимирани у тачки 40.

33 Када се Споразум о узајамном признавању или сличним уговором којим су обухваћени ови производи, признаје да се примењују еквивалентни стандарди добре произвођачке праксе

САДРЖАЈ СЕРТИФИКАТА СЕРИЈЕ у складу са чланом 13.3 Директиве 2001/20/ЕС

(1) Назив (називи) лека(ова)/шифра(е) лека(ова), како је наведено у захтеву за одобрење клиничког испитивања, где је то применљиво.

(2) EudraCT No (Eudra број клиничког испитивања) и број протокола спонзора, када је применљиво.

(3) Јачина

Идентитет (име) и количина по јединичној дози за све активне супстанце за све лекове за клиничко испитивање IMP (укључујући плацебо). Начин на који се наводи ова информација не сме да открије шифру испитивања.

(4) Дозни облик (фармацеутски облик)

(5) Величина паковања (садржај примарног паковања) и врста (нпр. бочице, боце, блистери).

(6) Број серије

(7) Рок трајања/датум ретеста/употребе

(8) Име и адреса произвођача где се налази Квалификовано лице које издаје овај сертификат.

(9) Број дозволе за производњу за место наведено у тачки 8.

(10) Коментари/напомене

(11) Додатне информације које *QP* сматра релевантним.

(12) Изјава о сертификавању.

(13) „Овим потврђујем да ова серија одговара захтевима члана 13.3 Директиве 2001/20/ЕС”

(14) Име *QP* који потписује сертификат

(15) Потпис

(16) Датум потписивања

Образложење

Лекови намењени за клиничко испитивање не смеју да се користе за клиничко испитивање у земљи Европске економске зоне пре окончања двостепене процедуре у складу са тачком 43. овог анекса. Први корак је сертификавање сваке серије од стране Квалификованог лица произвођача или увозника да је усклађена са захтевима члана 13.3(а), (б) или (ц) Директиве 2001/20/ЕС, што је документовано у складу са чланом 13.4 ове директиве. У складу са Директивом 2001/20/ЕС серија лека намењеног за клиничко испитивање неће бити подвргнута даљим контролама у складу са чланом 13.3(а), (б) или (ц) ове директиве приликом промета између земаља чланица ако има сертификат за серију потписан од стране Квалификованог лица (*QP*). У циљу олакшавања слободног промета лекова намењених за клиничко испитивање између земаља чланица, садржај ових сертификата треба да буде у складу са усаглашеном формом која је дата у прилогу 3. Ова форма може да се користи за сертификавање серија намењених за употребу у земљи произвођача или увозника која је чланица ЕУ.

АНЕКС 14 ПРОИЗВОДЊА ЛЕКОВА ДОБИЈЕНИХ ИЗ КРВИ ИЛИ КРВНЕ ПЛАЗМЕ ХУМАНОГ ПОРЕКЛА

Речник

Главна документација о плазми (*PMF*)

Главна документација о плазми (*PMF*), у складу са наведеним у Директиви 2001/83/ЕС (Анекс I, део III, бр. 1.1.а) је засебна документација, одвојена од документације за дозволу за стављање лека у промет. Она садржи све битне, детаљне податке о карактеристикама комплетне плазме хуманог порекла коришћене као полазни материјал и/или сировина за производњу подфракција или међуфракција, састојака помоћних и активних супстанци, који су саставни део лекова или медицинских средстава добијених из крви.

Компонента крви

Компонента крви, у складу са наведеним у Директиви 2002/98/ЕС (Члан 36), је терапијска компонента крви (еритроцити, леукоцити, тромбоцити и плазма) која може да се припреми различитим методама.

Крв

Крв, у складу са наведеним у Директиви 2002/98/ЕС (Члан 3а), је пуна крв прикупљена од даваоца и обрађена или за трансфузију или даљу производњу.

Квалификовано лице (*QP*)

Квалификовано лице је лице у складу са наведеним у Директиви 2001/83/ЕС (Члан 48).

Лекови добијени из крви или плазме хуманог порекла

Лекови добијени из крви или плазме хуманог порекла, у складу са наведеним у Директиви 2001/83/ЕС (члан 1 број 10), су лекови на бази компонената крви који се производе индустријским поступком у државним или приватним установама.

Обрада

У складу са терминологијом Директиве 2005/62/ЕС, „обрада значи било који корак у припреми компоненте крви који се спроводи између прикупљања крви и издавања компоненте крви”, нпр. раздвајање и замрзавање компонената крви. За потребе овог анекса, обрада се додатно односи и на поступке који се спровode у установи овлашћеној за прикупљање крви, а који су специфични за плазму за фракционисање.

Одговорно лице (*RP*)

Одговорно лице је лице у складу са наведеним у Директиви 2002/98/ЕС (Члан 9).

Плазма за фракционисање

Плазма за фракционисање, у монографији Европске фармакопее је наведена као „Плазма хуманог порекла за фракционисање” (0853), је течни део крви хуманог порекла који остаје након раздвајања од ћелија крви која је прикупљена у епрувету са антикоагулансом или која је током аферезе издвојена континуираном филтрацијом или центрифугирањем крви са антикоагулансом; намењена за производњу лекова из плазме, пре свега албумина, фактора коагулације и имуноглобулина хуманог порекла.

Производи из крви

Производ из крви, у складу са наведеним у Директиви 2002/98/ЕС (Члан 3ц), је терапијски производ добијен из крви или плазме хуманог порекла.

Смернице добре праксе

Смернице добре праксе дају тумачење стандарда и спецификација Европске Заједнице који су постављени у Анексу Директиве 2005/62/ЕС и који се односе на систем квалитета у установама овлашћеним за прикупљање крви.

Уговор о програму фракционисања са трећим земаљама

Уговорно фракционисање на месту за фракционисања/код произвођача у земаљама *EU/EEA*, када се као полазни материјал користи материјал из трећих земаља, а добијени производи нису намењени за промет у земаљама *EU/EEA*.

Установа овлашћена за прикупљање крви (*blood establishment*)

У складу са наведеним у Директиви 2002/98/ЕС (Члан 3е), било која организација или тело одговорно за прикупљање и тестирање крви и компонената крви хуманог порекла, без обзира на њихову намену, као и за обраду, складиштење и дистрибуцију када се користе за трансфузију. Иако ова дефиниција не обухвата болничке банке крви, подразумева се да обухвата центре у којима се изводи афереза.

Фракционисање, установа/место за фракционисање

Фракционисање је процес производње у установи/месту за фракционисање током кога се компоненте плазме раздвајају/пречишћавају различитим физичким и хемијским методама као што су преципитација, хроматографија.

1. Подручје примене

1.1 Одредбе овог анекса се примењују на лекове добијене из крви или плазме хуманог порекла, фракционисане или увезене у земље *EU/EEA*. Анекс се примењује и на полазни материјал (нпр. плазма хуманог порекла) за производњу ових лекова. У складу са условима постављеним у Директиви 2003/63/ЕС, захтеви се примењују и на стабилне деривате крви или плазме хуманог порекла (нпр. албумин) који су уграђени у медицинска средства.

1.2 Овај анекс дефинише специфичне захтеве добре производњачке праксе (*GMP*) за обраду, складиштење и транспорт плазме хуманог порекла која се користи за фракционисање и производњу лекова из крви или плазме хуманог порекла.

1.3 Овај анекс садржи специфичне одредбе које се односе на полазни материјал који је увезен из трећих земаља и на програме уговорног фракционисања за потребе треће земље.

1.4 Овај анекс се не примењује на компоненте крви које се користе за трансфузију.

2. Принципи

2.1 Лекови добијени из крви или плазме хуманог порекла (и њихове активне супстанце које се користе као полазни материјал) морају да буду у складу са принципима и смерницама добре производјачке праксе (утврђеним у Директиви 2003/94/ЕС и ЕУ Смерницама о Доброј производјачкој пракси које је објавила Европска Комисија), као и дозволом за стављање лека у промет. Они се сматрају биолошким лековима, а полазни материјал садржи биолошке супстанце као што су ћелије или течности (укључујући крв или плазму) хуманог порекла (Директива 2001/83/ЕС Анекс I део 1, бр. 3.2.1.1.б). Одређене специфичне особине произилазе из биолошке природе изворног материјала. Нпр. агенси који преносе болести, посебно вируси, могу да контаминирају изворни материјал. Стога, квалитет и безбедност ових производа зависе од контроле изворног материјала и његовог порекла, као и од наредних производних поступака укључујући тестирање маркера инфекције, отклањање и инактивацију вируса.

2.2 Активне супстанце које се користе као полазни материјал за производњу лекова морају да буду у складу са принципима и смерницама добре производјачке праксе (видети тачку 2.1). За прикупљање и тестирање полазног материјала добијеног из крви и плазме хуманог порекла, примењују се захтеви дефинисани у Директиви 2002/98/ЕС. Прикупљање и тестирање морају да се спроведу у складу са одговарајућим системом квалитета за који су стандарди и спецификације дефинисани у Анексу Директиве 2005/62/ЕС и протумачени у смерницама добре праксе из члана 2(2) Директиве 2005/62/ЕС. Осим тога, захтеви Директиве 2005/61/ЕС се односе на следљивост и на пријављивање озбиљних нежељених реакција и догађаја од даваоца до примаоца. Додатно треба да се размотре и монографије Европске фармакопеје (Директива 2001/83/ЕС, Анекс I, део III бр. 1.1.б).

2.3 Полазни материјал за производњу лекова добијених из крви или плазме хуманог порекла, који је увезен из трећих земаља и намењен за употребу или дистрибуцију у земљама ЕУ/ЕЕА, мора да задовољава стандарде једнаке стандардима Заједнице и спецификацијама система квалитета који се односи на установе овлашћене за прикупљање крви како је наведено у Директиви Комисије 2005/62/ЕС (Уводна изјава 6; члан 2(3)); захтеве у погледу следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја како је наведено у Директиви Комисије 2005/61/ЕС (Уводна изјава 5; члан 7); техничке захтеве за крв и компоненте крви како је наведено у Директиви Комисије 2004/33/ЕС (Уводна изјава 4; члан 2.3 Анекса В).

2.4 У случају програма уговорног фракционисања са трећим земљама, полазни материјал увезен из трећих земаља мора да испуњава захтеве квалитета и безбедности како је утврђено у Директиви 2002/98/ЕС и Анексу В Директиве 2004/33/ЕС. Активности спроведене у земљама ЕУ/ЕЕА морају у потпуности да буду у складу са смерницама добре производјачке праксе. Потребно је размотрити стандарде и спецификације Заједнице који се односе на систем квалитета у установама које прикупљају крв и који су наведени у Директиви Комисије 2005/62/ЕС; захтеве у погледу следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја који су наведени у Директиви Комисије 2005/61/ЕС; смернице и препоруке СЗО наведене у додатку овог анекса.

2.5 За све кораке који следе након прикупљања и тестирања (нпр. обрада, укључујући раздвајање, замрзавање, складиштење и транспорт до производјача) примењују се захтеви Директиве 2001/83/ЕС и, према томе, морају да се спроведу у складу са принципима и смерницама добре производјачке праксе. По правилу, ове активности се спровode под одговорношћу Квалификованог лица (QP) носиоца дозволе за производњу лекова. Када се специфични производни поступци у вези са фракционисањем плазме обављају у установама овлашћеним за прикупљање крви, специфично именоване Квалификованог лица (QP) међутим, не може да буде пропорционално с обзиром на присуство и одговорност Одговорног лица (RP). Да би се решила ова конкретна ситуација и како би се на одговарајући начин обезбедила законска одговорност Квалификованог лица, између места за фракционисање/произвођача и установе овлашћене за прикупљање крви треба да буде закључен уговор у складу са Поглављем 7 Смерница добре производјачке праксе, којим су дефинисане одговарајуће одговорности и детаљни захтеви како би се обезбедила усаглашеност. Одговорно лице (RP) у установи овлашћеној за прикупљање крви

и Квалификовано лице (QP) места за фракционисање/произвођача (види 3.5) треба да буду укључени у сачињавање овог уговора. Квалификовано лице (QP) треба да обезбеди вршење провера (audit) како би се потврдило да установа овлашћена за прикупљање крви поступа у складу са уговором.

2.6 Специфични захтеви за документацију и друге поступке који се односе на полазни материјал за лекове добијене из плазме су дефинисани у Главној документацији о плазми (PMF).

3. Управљање квалитетом

3.1 Управљање квалитетом треба да покрива све фазе од селекције добровољних давалаца до испоруке готовог производа. За све фазе прикупљања и тестирања крви и плазме хуманог порекла која се користи за производњу лекова упућује се на Директиву 2005/61/ЕС о следљивости, укључујући и испоруку плазме у установу/место за фракционисање, као и на Директиву 2005/62/ЕС.

3.2 Крв или плазму који се користе као изворни/полазни материјал за производњу лекова морају да прикупљају установе овлашћене за прикупљање крви и морају да се тестирају у лабораторијама које примењују систем квалитета у складу са Директивом 2005/62/ЕС, које имају дозволу издату од стране надлежних органа и које подлежу редовном инспекцијском надзору како је наведено у Директиви 2002/98/ЕС. У складу са наведеним у Директиви 2001/83/ЕС, произвођач треба да обавести надлежно тело ЕУ о програму уговорног фракционисања са трећим земљама.

3.3 Ако се плазма увози из трећих земаља, онда треба да се набавља од одобрених добављача (нпр. установе овлашћене за прикупљање крви, укључујући екстерна складишта). Они треба да буду наведени у спецификацији полазног материјала која је установљена на месту за фракционисање/код произвођача, да буду прихваћени од стране надлежних органа земаља ЕУ/ЕЕА (нпр. на основу спроведених инспекција), као и од стране Квалификованог лица (QP) места за фракционисање у земљама ЕУ/ЕЕА. Издавање сертификата и одобравање плазме (плазме за фракционисање) као полазног материјала, објашњени су у одељку 6.8.

3.4 Квалификација добављача, укључујући провере (audit), спроводи се од стране места за фракционисање/произвођача према писаним процедурама. Реквалификација треба да се спроводи у редовним интервалима узимајући у обзир приступ заснован на ризику.

3.5 Између места за фракционисање/произвођача готовог производа и установе која је овлашћена за прикупљање крви, треба да буде закључен писани уговор који садржи најмање следеће кључне елементе:

- дефиницију дужности и одговорности,
- захтеве који се односе на систем квалитета и документацију,
- критеријуме за одабир добровољних давалаца и тестирање,
- захтеве за сепарацију крви на компоненте крви/плазму,
- замрзавање плазме,
- чување и транспорт плазме,
- следљивост и прикупљање информација (укључујући нежељене догађаје).

Резултати тестова свих јединица плазме из установе која је овлашћена за прикупљање крви треба да буду доступни месту за фракционисање/произвођачу лека. Такође, било који корак фракционисања који је поверен треба да буде дефинисан у писаном уговору.

3.6 За планирање, процену и документовање свих измена које могу да утичу на квалитет и безбедност производа или на следљивост, треба да се успостави званичан систем контроле измена. Потенцијални утицај предложених измена треба да се процењује. Потребно је да се одреди додатно тестирање и валидација, а посебно инактивација и уклањање вируса.

3.7 Потребно је да постоји адекватна стратегија о безбедности са циљем да се минимизира ризик од инфективних агенаса и новијих инфективних агенаса. Стратегија треба да садржи процену ризика која:

- дефинише време задржавања у карантину (интерно време карантина) пре обраде плазме нпр. за уклањања следљивих (look back) јединица³⁴,

34 Јединице плазме, које су донирале даваоци донација током одређеног времена (како је дефинисано на националној/ЕУ основи) пре него што је пронађено да је донација од високо ризичног даваоца донације, требало би искључити из обраде, нпр. због позитивног резултата теста

- узима у обзир све аспекте редукције вируса и/или тестирања на инфективне агенсе или сурогате,
- узима у обзир могућност редукције вируса, величину пула и друге важне аспекте процеса производње.

4. Следљивост и мере које се предузимају након прикупљања

4.1 Мора да се успостави систем који обезбеђује следљивост сваке донације, од давалаца донације преко установе која је овлашћена за прикупљање крви до серије готовог производа и обрнуто.

4.2 Треба да се дефинишу одговорности за следљивост производа (не сме да буде празнина):

- од давалаца донације у установи која је овлашћена за прикупљање крви до установе/места за фракционисање (ово је одговорност Одговорног лица – *RP* у установи која прикупља крв),
- од установе/места за фракционисање до произвођача лека и било ког другог објекта, произвођача лека или медицинског средства (ово је одговорност Квалификованог лица – *QP*).

4.3 Подаци потребни за потпуну следљивост морају да се чувају најмање 30 година према члану 4. Директиве 2005/61/ЕС³⁵ и члану 14. Директиве 2002/98/ЕС.

4.4 Уговори (поменути у тачки 3.5) између установа које су овлашћене за прикупљање крви (укључујући и лабораторије које врше тестирање) и установе/места за фракционисање/произвођача треба да осигурају да следљивост и мере које се предузимају након прикупљања, покривају читав ланац од прикупљања плазме до свих произвођача који су одговорни за пуштање у промет готовог производа.

4.5 Установе овлашћене за прикупљање крви треба да обавесте установу/место за фракционисање/произвођача о сваком догађају који може да утиче на квалитет и безбедност производа, укључујући догађаје наведене у Анексу II делу А и Анексу III делу А Директиве 2005/61/ЕС, као и о другим важним информацијама добијеним након прихватања давалаца донације и одобравања плазме, нпр. следљивих (*look back*) информација³⁵ (информације након прикупљања). Ако се установа/место за фракционисање налази у трећој земљи, информација треба да се проследи произвођачу који је одговоран за пуштање у земље ЕУ/ЕЕА било ког производа који је произведен из плазме на коју се ове информације односе. У оба случаја, уколико је важно за квалитет или безбедност готовог производа, ова информација треба да се проследи надлежном органу одговорном за установу/место за фракционисање/произвођача.

4.6 Процедура за обавештавање описана у тачки 4.5 се, такође, примењује када надлежна инспекција наложи повлачење било које важеће дозволе/одобрења издатог установи овлашћеној за прикупљање крви.

4.7 Управљање прикупљеним информацијама треба да се опише у оквиру стандардних оперативних процедура узимајући у обзир обавезе и процедуре за информисање надлежних органа. Мере које се предузимају након прикупљања информација треба да буду доступне како је дефинисано у важећој верзији „Напомена за смернице за лекове добијене из плазме” (*Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products*) коју је усвојио Комитет за лекове за хуману употребу (*CHMP*) и објавила Европске Агенције за лекове (*EMA*).

5. Простор и опрема

5.1 Како би се минимизирала микробиолошка контаминација или уношење страног материјала у пул плазме, отапање или пулрање јединица плазме треба да се спроводи у простору који одговара захтевима најмање класе D чистоће како је дефинисано у Анексу I Смерница добре производњачке праксе. Неопходно је да се носи одговарајућа одећа укључујући маске за лице и рукавице. Остали поступци током процеса производње треба да буду у складу са захтевима Анекса I Смерница добре производњачке праксе.

5.2 У складу са Анексом I Смерница добре производњачке праксе, мониторинг амбијенталних услова треба да се врши редовно, посебно током „отварања” контејнера са плазмом и током узастопних процеса отапања и пулрања. Границе прихватљивости треба да се одреде.

5.3 У производњи лекова добијених из плазме, треба да се спроведу поступци инаktivације и уклањања вируса и да се предузму кораци у циљу спречавања унакрсне контаминације третираног са нетретираним производом. Након инаktivације вируса, за производњу треба да се користе одговарајуће наменске и одвојене просторије и опрема.

5.4 Да би се избегло излагање рутинске производње ризику од контаминације вирусима који се користе током валидационих студија, валидација метода за редукцију вируса не сме да се спроводи у производним погонима. Валидација треба да се спроводи према важећој верзији „Смернице за студије валидације вируса: дизајн, прилог и интерпретација студија о валидацији инаktivације и уклањања вируса” (*Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses*), коју је усвојио Комитет за лекове за хуману употребу (*CHMP*) и објавила Европске Агенције за лекове (*EMA*).

6. Производња

Полазни материјал

6.1 Полазни материјал треба да испуњава захтеве релевантних монографија Европске фармакопеје и услове утврђене у документацији дозволе за стављање лека у промет, као и у Главној документацији о плазми. Ови захтеви треба да се дефинишу у писаним уговорима (видети тачку 3.5) закљученим између установе која је овлашћена за прикупљање крви и установе/места за фракционисање/произвођача и да се контролишу у оквиру система квалитета.

6.2 Полазни материјал за програм за фракционисање који је уговорен са трећим земљама треба да испуњава захтеве наведене у тачки 2.4.

6.3 У зависности од начина прикупљања (прикупљање пуне крви или аутоматизована афереза), могу да се примењују различити процесни кораци. Сви процесни кораци (нпр. центрифугирање и/или одвајање, узорковање, обележавање, замрзавање) треба да се дефинишу у писаним процедурама.

6.4 Морају да се избегну било какве замене јединица и узорака плазме, посебно током обележавања, као и било каква контаминација, нпр. приликом оштећења епрувете/затварања контејнера.

6.5 Замрзавање је критичан корак за очување (*recovery*) протеина плазме који су нестабилни, нпр. фактори коагулације. Стога, замрзавање треба да се изврши применом валидиране методе што пре након прикупљања (погледати монографију Европске фармакопеје број 0853 „Људска плазма за фракционисање” и када је значајно монографију број 1646 „Људска плазма пулирана и третирана поступком инаktivације вируса”).

6.6 Складиштење и транспорт крви или плазме у било којој фази дистрибутивног ланца до установе/места за фракционисање треба да се дефинише и евидентира. Установа/место за фракционисање треба да буде обавештена о било каквом одступању од дефинисане температуре. Треба да се користе квалификована опрема и валидиране процедуре.

Издавање сертификата/одобравање за употребу плазме као полазног материјала за фракционисање

6.7 Плазма за фракционисање се одобрава за употребу, нпр. из статуса карантина, искључиво применом система и процедура који обезбеђују квалитет неопходан за производњу готовог производа. Плазма може да се дистрибуира до установе/места за фракционисање плазме/произвођача искључиво након одобрења од стране Одговорног лица – *RP* (или, у случају прикупљања крви/плазме у трећим земљама, од стране лица са еквивалентним одговорностима и квалификацијама), којим се потврђује да плазма за фракционисање одговара захтевима и спецификацијама које су дефинисане у потписаним уговорима, као и да су предузети сви кораци у складу са Добром праксом и Смерницама добре производњачке праксе.

6.8 Након пријема у установу/место за фракционисање, Квалификовано лице (*QP*) је одговорно за одобравање јединица плазме за фракционисање. Квалификовано лице (*QP*) треба да потврди да плазма испуњава све захтеве релевантних монографија и

35 Информације које се појављују ако се за донацију, која је претходно била негативна за вирусне маркере, накнадно утврди да је позитивна за било који вирусни маркер или било који фактор ризика који указује на вирусну инфекцију

услове постављене у документацији дозволе за стављање лека у промет, као и у Главној документацији о плазми и да, у случају да се плазма користи за програме фракционисања који су уговорени са трећим земљама, одговара захтевима наведеним у тачки 2.4

Обрада плазме за фракционисање

6.9 Кораци током процеса фракционисања разликују се у зависности од производа и произвођача и обично укључују неколико процедура за фракционисање/пречишћавање од којих неке могу да допринесу инаktivацији и/или уклањању потенцијалне контаминације.

6.10 Захтеви за процесе пулмирања, узорковања пула, фракционисања/пречишћавања и инаktivацију/уклањање вируса треба да буду дефинисани и у потпуности испуњени.

6.11 Методе које се користе за процес инаktivације вируса треба да се примењују уз строго придржавање валидираних процедура и у складу са методама које су коришћене у студијама валидације вируса. Треба детаљно да се истраже грешке у процедурама инаktivације вируса. Како свако одступање може да доведе у питање безбедност финалног производа, придржавање валидираних процеса производње је посебно важно у процедурама за редукцију вируса. Треба да постоје процедуре које разматрају овај ризик.

6.12 Било каква прерада и дорада може да се врши само након примене управљања ризиком квалитета и примене процесних корака који су дефинисани у одговарајућој дозволи за стављање лека у промет.

6.13 Треба да постоји систем за јасно одвајање/разликовање производа или међупроизвода који су били подвргнути процесу редукције вируса од оних који нису.

6.14 У зависности од исхода целокупног процеса управљања ризиком (узимајући у обзир могуће разлике у епидемиологији), производња у кампањама која подразумева јасно раздвајање и примену дефинисаних валидираних процедура чишћења, може да се прихвати када се плазма/интермедијери различитог порекла обрађују на истом месту. Захтев за таквим мерама треба да буде заснован на препорукама Смерница о епидемиолошким подацима о инфекцијама које се преносе путем крви (трансмисивним/преносивим инфекцијама). Кроз процес управљања ризиком треба да се размотри да ли је неопходно да се користи наменска опрема у случају програма фракционисања који су уговорени са трећим земљама.

6.15 Рок употребе међупроизвода који су намењени складиштењу, треба да се одреди на основу података о стабилности.

6.16 Складиштење и транспорт међупроизвода и готовог лека у било којој фази ланца дистрибуције треба да се одреде и евидентирају. Треба да се користи квалификована опрема и валидиране процедуре.

7. Контрола квалитета

7.1 Захтеви који се односе на тестирање на присуство вируса или других инфективних агенаса треба да се посматрају у светлу сазнања о новонасталим инфективним агенсима и доступности одговарајућих, валидираних тест метода.

7.2 Први хомогени плазма пул (нпр. након издвајања крио-преципитата из пула плазме) треба да се тестира валидираним тест методама одговарајуће осетљивости и специфичности, у складу са релевантним монографијама Европске фармакопеје (нпр. број 0853).

8. Одобравање међупроизвода и готовог производа

8.1 У промет смеју да се пуне само серије добијене из пула плазме који је тестиран и који је негативан на маркере вируса/антитела, за које је утврђено да су усаглашене са одобреном спецификацијом (нпр. Главна документација о плазми) и релевантним монографијама Европске фармакопеје, укључујући било који специфичан вирус (*cut-off limits*).

8.2 Одобравање међупроизвода намењених за даљу интерну (*in-house*) обраду или испоруку на различита места, као и пуштање у промет готовог производа треба да одобри Квалификовано лице (*QP*) у складу са одобреном дозволом за стављање лека у промет.

8.3 Пуштање у промет међупроизвода и готових производа који су предмет програма уговарања фракционисања са трећим земљама треба да одобри Квалификовано лице (*QP*) на основу стандарда договорених са даваоцем уговора и у складу са *EU* Смерницама добре произвођачке праксе. С обзиром да ови производи нису намењени за европско тржиште, усклађеност са релевантним монографијама Европске фармакопеје није применљива.

9. Чување узорака пула плазме

Један пул плазме може да се користити за производњу више од једне серије и/или производа. Узорци из сваког пула плазме и њихова документација треба да се чувају најмање годину дана након истека рока употребе готовог производа са најдужим роком трајања.

10. Одлагање отпада

Треба да постоје писане процедуре за безбедно и документовано складиштење и одлагање отпада, предмета за једнократну употребу и одбачених предмета (нпр. контаминираних јединица плазме, јединица плазме од инфицираних давалаца, крви, плазме, међупроизвода или готових производа истеклог рока).

Додатак

А) Државе чланице треба да имплементирају следеће Директиве и смернице:

1. за прикупљање и тестирање крви и компонента крви:

Директива/Смернице	Наслов	Подручје примене
Директива 2002/98/ЕС Европског Парламента и Савета	Утврђивање стандарда квалитета и безбедности за прикупљање, тестирање, обраду, складиштење и дистрибуцију крви и компонента крви хуманог порекла, измењена и допуњена Директива 2001/83/ЕС.	члан 2. дефинише стандарде квалитета и безбедности за прикупљање и тестирање крви или плазме хуманог порекла, без обзира на њихову намену, као и за њихову обраду, складиштење и дистрибуцију када су намењени за трансфузију
Директива Комисије 2004/33/ЕС	Имплементација Директиве 2002/98/ЕС Европског Парламента и Савета, у погледу одређених техничких захтева за крв и компоненте крви	Дефинише захтеве о информисању потенцијалних давалаца крви и о информацијама које се захтевају од давалаца крви (део А и Б, Анекс II), подобност давалаца крви (Анекс III), услове за складиштење, транспорт и дистрибуцију крви и компонента крви (Анекс IV), као и захтеве у погледу квалитета и безбедности крви и компонента крви (Анекс V).
Директива Комисије 2005/61/ЕС	Имплементација Директиве 2002/98 Европског Парламента и Савета у погледу захтева следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја.	Дефинише захтеве следљивости за установе које су овлашћене за прикупљање крви, за даваоце крви, крв и компоненте крви, као и финално одредити сваке јединице, без обзира на њихову намену. Такође, дефинише и захтеве за пријављивање озбиљних нежељених реакција и догађаја.
Директива Комисије 2005/62/ЕС	Имплементација Директиве 2002/98/ЕС Европског Парламента и Савета у вези са стандардима и спецификацијама Заједнице који се односе на систем квалитета установа овлашћених за прикупљање крви	Дефинише имплементацију стандарда система квалитета и спецификација, како је наведено у члану 47 Директиве 2001/83/ЕС.

2. за прикупљање и достављање података/информација о плазми за фракционисање:

Директива/Смернице	Наслов	Подручје примене
Директива 2001/83/ЕС Европског Парламента и Савета	О кодексу Заједнице (Community Code) о лековима за хуману употребу	члан 2. Лекови за хуману употребу намењени за стављање у промет у државама чланицама, који су произведени индустријски или поступком који укључује индустријски процес и који обухватају лекове добијене из крви или плазме хуманог порекла
Директива Комисије 2003/63/ЕС	измењена и допуњена Директива 2001/83/ЕС Европског Парламента и Савета о кодексу Заједнице о лековима за хуману употребу; Измењен и допуњен Анекс о документацији за лек	
Direk Директива Комисије 2003/94/ЕС	Утврђивање принципа и смерница добре произвођачке праксе у производњи лекова за хуману употребу и лекова који су намењени за клиничко испитивање	члан 1. Принципи и смернице добре произвођачке праксе у производњи лекова за хуману употребу и лекова који су намењени за клиничко испитивање
EU смернице добре произвођачке праксе	Тумачење принципа и смерница добре произвођачке праксе	
ЕМЕА/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Смерница о захтевима за научне податке за Главну документацију о плазми Ревизија 1	
ЕМЕА/CHMP/BWP/548524/2008 ЕМЕА	Смерница о епидемиолошким подацима о инфективним болестима које се преносе путем крви	

Б) Остали значајни документи:

Директива/Смернице	Наслов	Подручје примене
Препорука бр. Р (95) 15 (Савет Европе)	Водич за припрему, употребу и обезбеђење квалитета компонента крви	
ВНО Препоруке за производњу, контролу и регулативу плазме хуманог порекла за фракционисање. Анекс 4 у: ВНО Стручни одбор за биолошку стандардизацију 56. извештај. Женева, Светска здравствена организација 2007) (WHO Технички извештај Series, Br. 941)	ВНО Препоруке за производњу, контролу и регулативу плазме хуманог порекла за фракционисање	Водич за производњу, контролу и регулативу плазме хуманог порекла за фракционисање
ВНО смернице добре произвођачке праксе за установе које прикупљају крв		

АНЕКС 15 КВАЛИФИКАЦИЈА И ВАЛИДАЦИЈА

Принцип

Овај анекс описује принципе квалификације и валидације који се примењују на погоне, опрему, помоћне системе и процесе у производњи лекова, а може да се користи и као додатно упутство за активне супстанце без увођења додатних захтева у односу на Други део смернице добре произвођачке праксе. Захтев добре произвођачке праксе је да произвођачи контролишу критичне аспекте одређених операција кроз квалификацију и валидацију током животног циклуса производа и процеса. Свака планирана измена у вези са погонима, опремом, помоћним системима и процесима, која може да утиче на квалитет производа, треба да се званично документује и да се процени њен утицај на валидациони статус и контролну стратегију. Компјутеризовани системи који се користе у производњи треба да се валидирају у складу са Анексом 11. Такође, треба узети у обзир релевантне концепте и смернице *ICH Q8, Q9, Q10 и Q11*.

Опште

Приступ управљања ризиком квалитета треба да се примени на цео животни циклус лека. Као део система управљања ризиком квалитета, одлуке о обиму и садржају квалификација и валидација треба да се заснивају на оправданој и документованој процени ризика у вези са погонима, опремом, помоћним системима и процесима. Приступ ретроспективне валидације се више не сматра прихватљивим. Подаци који подржавају квалификационе и/или валидационе студије, а који су добијени из извора ван сопственог програма произвођача могу да се користе под условом да је овај приступ документовано оправдан и да постоји адекватно обезбеђење да су постојале контроле током прикупљања тих података.

1. Организација и планирање квалификације и валидације

1.1 Све квалификационе и валидационе активности треба да се планирају и да се узму у обзир животни циклус погона, опреме, помоћних система, процеса и производа.

1.2 Активности квалификације и валидације може да обавља само одговарајуће обучено особље које поступа у складу са одобреним процедурама.

1.3 Извештавање од стране особља које се бави активностима квалификације и валидације треба да буде дефинисано у Фармацеутском систему квалитета иако ово није обавезна функција управљања квалитетом или обезбеђења квалитета. Међутим, треба да постоји одговарајући надзор квалитета у току целог животног циклуса валидације.

1.4 Кључни елементи програма квалификације и валидације на одређеном месту производње треба да буду јасно дефинисани и документовани у главном плану валидације (*VMP*) или у еквивалентном документу.

1.5 Главни план валидације (*VMP*) или еквивалентан документ треба да дефинише систем квалификације/валидације и да садржи референце или да упућује на најмање следеће:

- политику квалификације и валидације;
- организациону структуру, укључујући задужења и одговорности за квалификационе и валидационе активности;
- сажет преглед простора, опреме, система и процеса на месту производње и њихов квалификациони и валидациони статус;
- контролу измена и управљање неусаглашеностима у вези са квалификацијом и валидацијом;
- упутство за одређивање критеријума прихватљивости;
- упућивање, односно везу са постојећим документима;
- стратегију квалификације и валидације, укључујући и ре-квалификације када је то применљиво.

1.6 За велике и сложене пројекте планирање има додатни значај, а посебни планови валидације могу да допринесу јасноћи.

1.7 За квалификационе и валидационе активности треба да се примени приступ управљања ризиком квалитета. Са повећањем знања и разумевања за било коју промену током фазе развоја или комерцијалне производње, по потреби треба поново да се изврши процена ризика. Начин на који се процена ризика користи као подршка квалификационим и валидационим активностима треба да буде јасно документован.

1.8 Да би се обезбедио интегритет добијених података, одговарајуће провере треба да буду део квалификационих и валидационих активности.

2. Документација, укључујући Главни план валидације (*VMP*)

2.1 Добра документациона пракса је важна подршка управљању знањем током целог животног циклуса производа.

2.2 Сви документи генерисани током квалификације и валидације треба да буду одобрени и потписани од стране за то овлашћених особа како је то дефинисано у Фармацеутском систему квалитета.

2.3 Међусобна веза између докумената у сложеним валидационим пројектима треба јасно да се дефинише.

2.4 Треба да се припреме валидациони протоколи у којима су дефинисани критични системи, карактеристике и параметри и са њима повезани критеријуми прихватљивости.

2.5 Квалификациона документација може да се комбинује међусобно, где је то применљиво, нпр. инсталациона квалификација (*IQ*) и операциона квалификација (*OQ*).

2.6 Када валидационе протоколе и другу документацију обезбеђује трећа страна која је давалац услуга валидације, одговарајуће особље на месту производње треба, пре одобравања, да потврди њихову подобност и усаглашеност са интерним процедурама. Протоколи добављача могу, пре употребе, да се допуне додатном документацијом/тестовима.

2.7 Све значајне измене одобреног протокола током извршења, нпр. критеријуми прихватљивости, операциони параметри и сл., треба да се документују као одступања и да се званично научно оправдају.

2.8 Резултати који не испуњавају претходно дефинисане критеријуме прихватљивости треба да се забележе као одступања и у потпуности да се истраже у складу са процедуром произвођача. Било какви ефекти на валидацију треба да се објасне у извештају.

2.9 Извештај треба да садржи преглед и закључке валидације, као и сажетак добијених резултата у односу на критеријуме прихватљивости. Све накнадне промене критеријума прихватљивости треба да буду научно оправдане, а као крајњи резултат валидације треба да се да закључак са препорукама.

2.10 Надлежне одговорне особе треба да дају званично одобрење за следећу фазу процеса квалификације и валидације, било кроз одобравање извештаја валидације или као посебан сажет документ. Условна сагласност за прелазак у следећу фазу квалификације може да се да када одређени критеријуми прихватљивости или одступања нису у потпуности решени и када постоји документована процена да нема значајног утицаја на следећу активност.

3. Фазе квалификација опреме, погона, помоћних система и система

3.1 Квалификационе активности треба да обухвате све фазе, почев од почетног развоја спецификације захтева корисника па све до престанка употребе опреме, погона, помоћних система и система. Главне фазе и неки предложени критеријуми (иако то зависи од индивидуалних околности пројекта и могу да се разликују), који могу да буду укључени у сваку фазу су следећи:

Спецификација захтева корисника (URS)

3.2 Спецификација опреме, погона/простора, помоћних система или система мора да буде дефинисана у *URS* и/или функционалној спецификацији. У овој фази треба да буду имплементирани суштински елементи квалитета, а сви ризици добре произвођачке праксе сведени на прихватљив ниво. *URS* треба да буде референтна тачка током читавог животног циклуса валидације.

Квалификација дизајна (DQ)

3.3 Следећа фаза у квалификацији опреме, погона/простора, помоћних система или система је *DQ* у којој треба да се докаже и документује усаглашеност дизајна са захтевима добре произвођачке праксе. Током квалификације дизајна треба да се потврде захтеви из *UPC*.

Тестирање прихватљивости у фабрици добављача (ФАТ)/Тестирање прихватљивости на месту производње (CAT)

3.4 Опрема, нарочито ако садржи нове или сложене технологије, може пре испоруке да буде процењена код добављача опреме, ако је то применљиво.

3.5 Пре инсталације може код добављача опреме да буде

потврђено да опрема одговара *URS*/функционалној спецификацији, ако је применљиво.

3.6 Када је то одговарајуће и званично образложено преглед документације и неки тестови могу да се изврше у току *FAT* или у другим фазама, без потребе да се понављају на месту производње у току *IQ/OQ*, ако може да се докаже да транспорт и инсталирање нису имали утицаја на функционалност.

3.7 *FAT* може да буде допуњен извршењем *CAT* након пријема опреме на месту производње.

Инсталациона квалификација (IQ)

3.8 Инсталациона квалификација (*IQ*) треба да се спроведе на опреми, погонима/просторима, помоћним системима или системима.

3.9 *IQ* треба да укључи најмање следеће:

- i) проверу исправности инсталирања компоненти, инструмената, опреме, цевовода и радова на њима у односу на техничке шеме и спецификације;
- ii) проверу исправности инсталирања у односу на претходно дефинисане критеријуме;
- iii) прикупљање и проверу добављачевих упутстава за рад, руковање опремом и захтева за одржавањем;
- iv) калибрацију инструмената;
- v) верификацију конструкционих материјала.

Операциона квалификација (OQ)

3.10 Операциона квалификација (*OQ*) по правилу следи након инсталационе квалификације, али у зависности од сложености опреме може да се изведе као комбинована инсталациона/операциона квалификација (*IOQ*).

3.11 *OQ* треба да обухвати најмање следеће:

- i) тестове који су развијени на основу познавања процеса, система и опреме, како би се обезбедило да систем функционише како је пројектован;
- ii) тестове који потврђују горње и доње оперативне лимите, и/или услове „најгорег случаја“.

3.12 Успешно завршена операциона квалификација треба да омогући финализацију стандардних оперативних процедура рада и чишћења, обуку оператера и дефинисање захтева превентивног одржавања.

Квалификација перформанси (PQ)

3.13 *PQ* по правилу следи након успешно обављене *IQ* и *OQ*. Међутим, у неким случајевима може да буде прикладније да се она изврши заједно са *OQ* или валидацијом процеса.

3.14 *PQ* треба да обухвати најмање следеће:

- i) тестове, уз употребу полазних материјала за производњу, одобрених замена или плацеба, који се проверено еквивалентно понашају при нормалним условима рада, за „најгори случај“ величине серије. Учесталост узороковања којом се потврђује процесна контрола треба да буде оправдана;
- ii) тестове који обухватају радни опсег одређеног процеса, осим када су из фазе развоја доступни документовани докази који потврђују радни опсег.

4. Реквалификација

4.1 Опрема, погони/простори, помоћни системи и системи треба да се процењују у одговарајућим временским интервалима како би се потврдило да су и даље у стању под контролом.

4.2 Када је потребно да се реквалификација изврши у одређеном временском интервалу, тај период треба да се оправда и да се дефинишу критеријуми за процену. Осим тога, треба да се процени могућност утицаја мањих измена током времена.

5. Валидација процеса

Опште

5.1 Захтеви и принципи наведени у овом делу су примењиви за производњу свих фармацеутских облика. Они обухватају иницијалну валидацију нових процеса, накнадну валидацију

измењених процеса, трансфер процеса и континуирану верификацију процеса. У овом анексу се подразумева да је успостављен робустан процес развоја производа који омогућава успешну валидацију процеса.

5.2 Овај одељак 5. (Валидација процеса) треба да се користи заједно са ЕМА (Европска агенција за лекове) Смерницом за валидацију процеса.

5.2.1 ЕМА Смерница за валидацију процеса има за циљ да пружи упутство о информацијама и подацима који се достављају надлежној агенцији у поступку издавања дозволе за стављање лека у промет. Међутим, захтеви Смернице добре произвођачке праксе се настављају током целог животног циклуса процеса.

5.2.2 Овај Приступ треба да се примени како би се направила веза између процеса развоја и производа. На тај начин ће се обезбедити да је валидација комерцијалног процеса производње и одржавање процеса у стању под контролом у току рутинске комерцијалне производње.

5.3 Процеси производње могу да се развијају кроз традиционални приступ или кроз приступ сталне верификације. Међутим, без обзира који приступ се користи, мора да се докаже да су процеси робусни и да обезбеђују доследан квалитет производа пре њиховог пуштања у промет. За процесе производње за које се користи традиционалан приступ, кад год је то могуће треба да се уради проспективна валидација пре пуштања производа у промет. Ретроспективна валидација више није прихватљив приступ.

5.4 Валидација процеса производње нових производа треба да обухвати све јачине лека чији се промет планира и сва места производње. Груписање (*bracketing*) може да се оправда за нове производе на основу опсежног познавања процеса из фазе развоја и у спрези са одговарајућим континуираним процесом верификације.

5.5 За валидацију процеса производње који се трансферишу са једног на друго место производње или у оквиру истог места производње, број валидационих серија може да се смањи употребом приступа груписања (*bracketing*). Међутим, треба да буду на располагању постојећа сазнања о производу укључујући и садржај претходне валидације. За различите јачине, величине серије и величине/врсте паковања може да се користи приступ груписања (*bracketing*) ако се то званично оправда.

5.6 У случају трансфера постојећих производа на друго место, процес производње и контрола квалитета морају да буду у складу са дозволом за стављање у промет и да испуњавају важеће захтеве за дозволу за стављање те врсте лекова у промет. Ако је то потребно, треба да се поднесе захтев за варијацију дозволе за лек.

5.7 Валидацијом процеса треба да се утврди да ли процесом доследно могу да се достижу карактеристике квалитета и параметри процеса, који се сматрају важним за обезбеђивање валидираног статуса и прихватљивог квалитета производа. Треба јасно да се документује основ за одређивање који параметри процеса и карактеристике квалитета су критични а који нису, узимајући у обзир резултате било које активности процене ризика.

5.8 По правилу, серије производа коришћене за валидацију процеса треба да буду исте величине као и планиране комерцијалне серије лека, а употреба било које друге величине серије треба да буде званично оправдана или специфицирана у другим тачкама Смернице добре произвођачке праксе.

5.9 Опрема, погонни/производни простори, помоћни системи и системи који се користе приликом валидације процеса треба да буду квалификовани. Методе тестирања треба да буду валидиране за намеравану употребу.

5.10 Као основ за активности валидације, без обзира на приступ који се користи, на месту производње треба да буду доступна сазнања о процесима за све производе из фазе развоја или других извора, осим ако другачије није званично оправдано.

5.11 У процес производње валидационих серија може да буде укључено особље из производње, развоја или других места са којих се врши трансфер. За производњу валидационих серија може да буде ангажовано само особље обучено у складу са Добром произвођачком праксом уз употребу одobreне документације. Очекивано је да је производно особље укључено у производњу валидационих серија како би се олакшало разумевање производа.

5.12 Додављачи критичних полазних и паковних материјала треба да буду квалификовани пре производње валидационих серија, у супротном је потребно да се документује оправдање за то, засновано на принципима управљања ризиком квалитета.

5.13 За потврђивање контролне стратегије посебно је важно да је доступно суштинско познавање процеса за оправдан дизајн простора (*space design*) (ако се користи) и развој било ког математичког модела (ако се користи).

5.14 Ако се валидационе серије пуштају у промет, то треба унапред да буде дефинисано. Услови под којима се оне производе треба у потпуности да буду усаглашени са захтевима добре произвођачке праксе, са критеријумима прихватљивости валидације, са било којим критеријумом сталне верификације процеса (ако се користи), као и са дозволом за стављање у промет или одобрењем за клиничко испитивање.

5.15 За валидацију процеса производње лекова намењених за клиничко испитивање видети Анекс 13 Смернице.

Текућа валидација

5.16 У изузетним околностима, када је значајан однос користи и ризика у интересу пацијената, може да буде прихватљиво да се не заврши програм валидације пре почетка рутинске производње лека и да се у промет пусти серија из текуће валидације процеса. Међутим, одлука о текућој валидацији мора да се оправда и документује у *VMP*, као и да је јасно одобрена од стране за то овлашћеног особља.

5.17 Када је усвојен приступ текуће валидације, треба да постоји довољно података за доношење закључка да је свака произведена серија униформна и да испуњава дефинисане критеријуме прихватљивости. Резултати и закључак треба да буду званично документовани и доступни Квалификованом лицу пре пуштања серије лека у промет.

Традиционална валидација процеса

5.18 У случају традиционалног приступа, одређени број серија готовог производа се производи под рутинским условима да би се потврдила поновљивост.

5.19 Број произведених серија и број узетих узорака треба да се одреди на основу принципа управљања ризиком квалитета, да се омогући нормалан распон варијација, да се одреде трендови и да се обезбеди довољно података за процену. Сваки произвођач мора да одреди и званично оправда број серија потребних за доказивање високог степена сигурности да је процес способан за доследну производњу лека одговарајућег квалитета.

5.20 Не занемарујући наведено у тачки 5.19, за валидацију процеса се по правилу сматра прихватљивим да су потребне најмање три узастопне серије произведене под рутинским условима. Алтернативан број серија може да буде оправдан у зависности од тога да ли се примењују стандардне методе производње и да ли се слични производи или процеси примењују на том месту производње. Може да постоји потреба да се иницијална валидација на три серије додатно допуни подацима добијеним од накнадно произведених серија из континуиране верификације процеса.

5.21 Треба да се припреми протокол валидације процеса који дефинише критичне параметре процеса (*CPP*), критичне карактеристике квалитета (*CQA*) и са њима повезане критеријуме прихватљивости који треба да буду засновани на подацима из фазе развоја или документованом сазнању о процесу.

5.22 Протокол валидације процеса треба да садржи најмање следеће:

- i) сажет опис процеса са упућивањем на одговарајућу Главну документацију о производњи серије;
- ii) задужења и одговорности;
- iii) сажетак критичних карактеристика квалитета (*CQA*) које треба испитати;
- iv) сажетак критичних параметара процеса (*CPP*) и критеријума прихватљивости за исте;
- v) сажетак осталих (некритичних) карактеристика и параметара који треба да се испитају или прате током валидационих активности, као и разлоге за њихово укључивање;
- vi) списак опреме/производних простора који ће се користити (укључујући опрему за мерење/мониторинг/вођење записа) заједно са њеним калибрационим статусом;
- vii) списак аналитичких метода и методу валидације, ако је применљиво;

viii) предложене процесне контроле са критеријумима прихватљивости као и разлоге за избор сваке од њих;

ix) додатна тестирања која треба да се изврше, са критеријумима прихватљивости;

x) план узорковања са објашњењем за избор;

xi) начин вођења записа и процене резултата;

xii) поступак пуштања серија у промет, ако је применљиво.

Стална верификација процеса

5.23 За производе чији је развој базиран на приступу уграђивања квалитета кроз дизајн (*QbD*), код кога је током фазе развоја научно установљено да успостављена контролна стратегија обезбеђује висок степен сигурности квалитета производа, стална верификација процеса може да се користи као алтернатива традиционалној валидацији процеса.

5.24 Треба да се дефинише метода којом се процес верификује. За потврђивање реализације производа треба да постоји научно заснована контролна стратегија за захтеване карактеристике примљеног материјала, критичне карактеристике квалитета и критичне параметре процеса. Треба да се успостави и редовна процена контролне стратегије. Као алати могу да се користе процесна аналитичка технологија (*PAT*) и различити статистички процеси контроле. Сваки произвођач мора да одреди и оправда број серија потребан за доказивање високог степена сигурности да је процес способан за доследну производњу лека одговарајућег квалитета.

5.25 Општи принципи наведени у тачкама 5.1 до 5.14 се и даље примењују.

Комбиновани приступ

5.26 Комбинација традиционалног приступа и сталне верификације процеса може да се користи у случају значајног познавања производа и процеса и разумевања које је стечено кроз производно искуство и историјске податке о серијама.

5.27 Овај приступ може да се користи и за све валидационе активности после измена или током континуиране верификације процеса чак и кад је процес иницијално валидиран коришћењем традиционалног приступа.

Континуирана верификација процеса током животног циклуса

5.28 Наведено у тачкама 5.28 до 5.32 је применљиво на сва три поменута приступа валидацији процеса – традиционални, стални и комбиновани.

5.29 Произвођачи треба да прате квалитет производа како би се обезбедило да се одржава стање под контролом током читавог животног циклуса производа уз одговарајућу процену тренда релевантних процеса.

5.30 Обим и учесталост континуиране верификације процеса треба периодично да се преиспита. У било којој тачки животног циклуса производа може да буде прикладно да се модификују захтеви узимајући у обзир тренутни ниво разумевања процеса и перформанси процеса.

5.31 Континуирана верификација процеса треба да се обавља у складу са одобреним протоколом или еквивалентним документом, а одговарајући извештај треба да се припреми како би се документовали добијени резултати. Када је то одговарајуће, треба да се користе статистички алати како би се подржали закључци о варијабилности и способности датог процеса и обезбедило стање које је под контролом.

5.32 Континуирана верификација процеса треба да се врши током целокупног животног циклуса производа као подршка валидационом статусу производа документованом у прегледу квалитета производа. Такође, треба да се узму у обзир појединачне измене током времена и да се процени потреба за било каквим додатним мерама, нпр. додатно узорковање.

6. Верификација транспорта

6.1 Готови лекови, лекови намењени за клиничко испитивање, производи у *bulk*-у и узорци треба да се од места производње транспортују у складу са условима дефинисаним у дозволи за

стављање у промет, одобреном обележавању, спецификацији производа или како је то одредио произвођач.

6.2 Верификација транспорта може да представља изазов због различитих фактора, али транспортне руте треба да буду јасно дефинисане. Током верификације транспорта треба да се размотре сезонске и друге варијације.

6.3 Треба да се изврши процена ризика како би се узео у обзир утицај променљивих фактора на процес транспорта за који није обезбеђена континуирана контрола и мониторинг, нпр. кашњења током транспорта, квар/отказ уређаја за мониторинг, допуњавање течного азота, осетљивост производа и други релевантни фактори.

6.4 Због променљивих услова који се очекују током транспорта, треба да се обавља континуиран мониторинг и воде записи о свим критичним амбијенталним условима којима производ може да буде изложен, осим ако другачије није оправдано.

7. Валидација паковања

7.1 Варирање процесних параметара опреме, нарочито током примарног паковања, може да има значајан утицај на интегритет и исправно функционисање паковања, нпр. блистер паковања, кесице и стерилне компоненте, због чега опрема за примарно и секундарно паковање готових производа и производа у *bulk*-у треба да буде квалификована.

7.2 Квалификација опреме за примарно паковање треба да се изврши у условима минималног и максималног радног опсега за критичне процесне параметре као што су температура, брзина машине и притисак заптивања или било који други параметар.

8. Квалификација помоћних система

8.1 Након инсталирања помоћних система, квалитет паре, воде, ваздуха, других гасова и сл. треба да се потврди кроз фазе квалификације наведене у одељку 3. овог анекса.

8.2 Период и обим квалификације треба да одражава сва сезонска варирања, ако је применљиво, као и намену помоћних система.

8.3 Потребно је да се изврши процена ризика у случају где је могућ непосредан контакт са производом, нпр. системи за грејање, вентилацију и климатизацију (*HVAC*), или индиректан контакт као у случају измењивача топлоте, у циљу смањења ризика од квара/отказа.

9. Валидација аналитичких метода

9.1 Све аналитичке методе испитивања које се користе у поступку квалификације, валидације или валидације чишћења треба да буду валидиране са одговарајућим лимитима детекције и квантификације где је то потребно, као што је дефинисано у Поглављу 6. Први део Смернице добре производњачке праксе.

9.2 У случају када се врше микробиолошка испитивања производа, методе треба да буду валидиране како би се потврдило да производ нема утицај на раст микроорганизама.

9.3 У случају када се врше микробиолошка испитивања површина у чистим просторима, треба да се изврши валидација методе да би се потврдило да средства за санитизацију немају утицај на раст микроорганизама.

10. Валидација чишћења

10.1 Валидација чишћења треба да се спроводи како би се потврдила ефективност поступка чишћења опреме која долази у непосредан контакт са производом. Када је то научно оправдано може да се користе плацебо. У случају када је извршено груписање (*bracketing*) сличних врста опреме, треба да се оправда избор специфичне опреме за валидацију чишћења.

10.2 Визуелна провера чистоће је важан део критеријума прихватљивости валидације чишћења. По правилу није прихватљиво да се користи само овај критеријум. Поновљено чишћење и испитивање док се не добију прихватљиви резултати за резидуе не сматра се прихватљивим приступом.

10.3 За завршетак програма валидације чишћења потребно је време, а валидација са верификацијом после сваке произведене серије може да буде захтевано за неке производе нпр. за лекове

намењене за клиничко испитивање. Верификација треба да обезбеди довољно података за доношење закључка да је опрема чиста и погодна за даљу употребу.

10.4 Приликом валидације треба да се узме у обзир степен аутоматизације у поступку чишћења. У случају када се примењује аутоматизован поступак чишћења, треба да буде валидиран дефинисан нормални радни опсег помоћних система и опреме.

10.5 Треба да се процене сви поступци чишћења ради утврђивања променљивих фактора који утичу на ефективност и перформансе чишћења, нпр. оператери, ниво детаља у процедури као што је време испирања итд. Када су одређени варијабилни фактори, у поступку валидације чишћења треба користити приступ најгорег случаја.

10.6 Одређивање лимита за пренос остатака производа треба да се базира на токсиколошкој процени.* Приликом процене ризика треба да се документује оправдање за одабране лимите, које обухвата и све референце које то подржавају. Треба да се одреде лимити за уклањање свих средстава за чишћење која се користе. Код критеријума прихватљивости треба да се размотре потенцијални кумулативни ефекти са различитих делова опреме у оквиру једне линије.

10.6.1 Познато је да се терапијски макромолекули и пептиди разграђују и денатуришу када су изложени екстремним вредностима рН и/или топлоти и да могу да постану фармаколошки неактивни. У овим случајевима токсиколошка процена може да буде непроменљива.

10.6.2 Ако није могуће одредити резидуе специфичних производа, могу да се одаберу други репрезентативни параметри, нпр. укупни органски угљеник (ТОС) и проводљивост.

10.7 Приликом израде протокола валидације чишћења треба да се размотри ризик од микробиолошке и ендотоксинске контаминације.

10.8 Ради одређивања времена чувања (*hold time*) чисте и прљаве опреме у поступку чишћења, треба да се узме у обзир утицај времена између завршетка процеса производње и чишћења, као и времена између чишћења и употребе опреме.

10.9 Као основ за извођење валидације чишћења у случају кампањске производње треба да се узме у обзир утицај на лакоћу чишћења на крају кампање и максимално дужину кампање (време и/или број серија).

10.10 У случају када се за валидацију чишћења користи приступ најкритичнијег производа потребно је научно образложење за избор производа који је најкритичнији, као и утицај увођења нових производа на том месту производње. Критеријуми за одређивање најгорег случаја могу да обухвате растворљивост, лакоћу чишћења, токсичност и јачину.

10.11 У протоколу валидације чишћења треба да се дефинишу или да се упућује на места узорковања, да се образложи избор места узорковања и да се дефинишу критеријуми прихватљивости.

10.12 Узорковање треба да се изврши узимањем бриса и/или испирањем или на неки други начин у зависности од опреме за производњу. Прибор и метода/начин узорковања не треба да утичу на резултат. Треба да се докаже да је могуће да се количина остатка издвоји (*recovery*) свим примењеним методама узорковања са свих површина опреме које долазе у контакт са производом.

10.13 У циљу доказивања да је начин чишћења валидиран, треба да се изврши довољан број поступака чишћења који је одређен на основу процене ризика, као и да се испуне критеријуми прихватљивости.

10.14 У случају када поступак чишћења није ефективан или није прикладан за неку опрему, за сваки производ треба да се користи наменска опрема или друге одговарајуће мере наведене у Поглављу 3 и 5, Први део смернице добре произвођачке праксе.

10.15 Када се опрема чисти ручно, посебно је важно доказати ефективност ручног поступка при оправданој учесталости.

11. Контрола измена

11.1 Контрола измена је важан део управљања знањем који треба да се спроводи у оквиру Фармацеутског система квалитета.

* Видети Смерницу Европске агенције за лекове (ЕМА) за постављање здравствено безбедних лимита приликом идентификације ризика у производњи различитих лекова у истом погону.

11.2 Писаним стандардним оперативним процедурама (SOP) треба да се опишу све мере које треба предузети у случају захтева за планираним изменама полазних материјала, састојака производа, процеса, опреме, погона/просторија за производњу, фармацеутског облика и јачине лека, производних или аналитичких метода, величине серије, простора дизајна (*design space*) или било које друге измене током животног циклуса, а која може да утиче на квалитет производа или поновљивост процеса.

11.3 Када се користи приступ простора дизајна (*design space*), треба да се процени утицај измена на простор дизајна (*design space*) који је наведен у документацији дозволе за стављање у промет и размотри потреба за регулаторним мерама.

11.4 Управљање ризиком квалитета треба да се користи за процену планираних измена и одређивање могућег утицаја на квалитет производа, Фармацеутски систем квалитета, документацију, валидацију, регулаторни статус, калибрацију, одржавање или друге системе, како би се избегле ненамерне последице и планирале неопходне активности валидације процеса, верификације или реквалификације.

11.5 Измене треба да буду званично одobreне од стране за то одговорних особа или релевантне особља у складу са Фармацеутским системом квалитета.

11.6 Како би се потврдило да је утицај измене процењен пре коначног одобрења, треба да се прегледају подаци који то подржавају као што су нпр. копије докумената.

11.7 Након имплементације измене и када је то применљиво, треба извршити процену ефективности измена како би се потврдило да су оне успешно спроведене.

12. Речник

Овде су дате дефиниције термина употребљених у овом анексу који се односе на квалификацију и валидацију, а које нису дате у речнику термина Смерница добре произвођачке праксе.

Валидација процеса. Документовано доказивање да тај процес производње, када функционише у оквиру утврђених параметара, може ефективно и репродуктивно да произведе лек, који одговара претходно утврђеним спецификацијама и карактеристикама квалитета.

Валидација чишћења. Валидација чишћења је документовано доказивање да се одобреним поступком чишћења обезбеђује да се репродуктивно уклања претходни производ или средства која се користе за чишћење опреме испод научно одређеног максимално дозвољеног нивоа преноса.

Верификација чишћења. Прикупљање доказа добијених хемијском анализом после сваке произведене серије/кампање како би се доказало да је количина остатака (резидуа) претходног производа или средстава за чишћење смањена испод научно одређеног максимално дозвољеног нивоа преноса.

Груписање (*bracketing*). Научни приступ валидацији заснован на ризику, по коме се током валидације испитују само оне серије које су произведене при екстремним, унапред одређеним и оправданим факторима дизајна као што су нпр. јачина, величина серије и/или паковања, које се тестирају током валидације процеса. Дизајн подразумева да је валидација било ког интермедијерног нивоа обухваћена валидацијом екстремних случајева. Када је валидацијом обухваћен цео опсег јачина производа, груписање (*bracketing*) може да се примени ако су јачине идентичне или су врло блиских вредности у саставу производа, нпр. за таблете добијене различитом јачином компресије или сличном основном гранулацијом, или капсуле добијене пуњењем истог основног састава помоћу различитих алата у капсуле истих величина. Груписање (*bracketing*) може да се примени на различите величине контејнера/контактне амбалаже или различито пуњење у исти систем контејнера са затварачем.

Животни циклус. Све фазе „живота” производа, опреме или погона од почетка развоја или употребе до престанка употребе.

Инсталациона квалификација (IQ). Документовано потврђивање да погони, системи и опрема, на начин на који су инсталирани или модификовани, одговарају одобреном дизајну и спецификацијама произвођача.

Квалификација дизајна (DQ). Документована потврда да је предложени дизајн погона, система и опреме погодан за намењену сврху.

Квалификација перформанси (PQ). Документовано потврђивање да системи и опрема, могу ефективно и репродуктивно да функционишу на основу одобреног производног поступка и спецификације готовог производа.

Квалитет кроз дизајн (Quality by design). Системски приступ који почиње од претходно дефинисаних циљева и наглашава разумевање производа, процеса и контроле процеса на научној основи и управљању ризиком квалитета.

Контрола измена. Званичан систем у коме квалификовани представници одговарајућих целина разматрају предложене или спроведене измене које могу да утичу на статус валидације производног простора, система, опреме или процеса. Намера је да се утврди потреба да се спроведу активности којим се обезбеђује и документује да се систем одржава у валидираном статусу.

Континуирана верификација процеса. Документовано доказивање да је процес у стању под контролом током комерцијалне производње.

Контролна стратегија. Низ контрола, планиран на основу тренутног знања о производу и процесу, који обезбеђује перформансе процеса и квалитет производа. Контроле обухватају параметре и карактеристике активних супстанци, материјала и компоненти за производњу лекова, оперативних услова у вези са погоном и опремом, процесне контроле, спецификације готовог производа и одговарајућих метода и учесталост мониторинга и контроле (ICH Q10).

Критични параметри процеса (CPP). Параметри процеса чија променљивост има утицај на критичне карактеристике квалитета због чега треба да се прате и контролишу како би се обезбедило да процес производи жељени квалитет (ICH Q8).

Критичне карактеристике квалитета (CQA). Физичка, хемијска, биолошка или микробиолошка својства или карактеристике које треба да буду у оквиру одобрених лимита, опсега или расподела како би се обезбедио жељени квалитет производа (ICH Q8).

Најгори случај. Стање или сет услова који обухватају горње и доње процесне граничне случајеве и околности, у оквиру стандардних оперативних процедура, а које дају највећу могућност да производ или процес закаже у односу на идеалне услове. Такви услови не морају обавезно да доведу до неусаглашености производа или производног процеса.

Операциона квалификација (OQ). Документовано доказивање да погони, системи и опрема, на начин на који су инсталирани или модификовани, функционишу како је предвиђено у оквиру очекиваног радног опсега.

Плацебо. Материјал који је по физичким својствима, а када је то реално, и по хемијским карактеристикама (нпр. вискозности, величина честица, pH итд.) сличан производу подвргнутом валидацији.

Проспективна валидација. Валидација спроведена пре рутинске производње производа намењених за пуштање у промет, тј. продају.

Простор дизајна (design space). Мултидимензионална комбинација и међусобна повезаност улазних варијабли, нпр. карактеристика материјала и параметара процеса за које је доказано да обезбеђују квалитет. Функционисање у оквиру простора дизајна се не сматра изменом. Функционисање изван простора дизајна сматра се изменом за коју је по правилу потребно покретање поступка регулаторног одобрење измене. Простор дизајна предлаже подносилац захтева за издавање дозволе за лек и као такав подлеже регулаторној процени и одобравању (ICH Q8).

Реализација производа. Добијање производа чије карактеристике квалитета задовољавају потребе пацијената, здравствених радника и надлежних регулаторних органа и интерних захтева купаца (ICH Q10).

Спецификација захтева корисника (URS). Сет захтева власника, корисника или инжењерских захтева који су неопходни и довољни за креирање изводљивог дизајна који одговара намењеној употреби система.

Стална верификација процеса. Алтернативан приступ валидацији код кога се обавља континуирани мониторинг и процена перформанси процеса производње (ICH Q8).

Стање под контролом. Стање у коме низ контрола доследно обезбеђује прихватљиве перформансе процеса и квалитет производа.

Текућа валидација. Валидација која се спроводи у посебним околностима оправданим на основу значајне користи за

пацијента, када се протокол валидације спроводи истовремено са пуштањем у промет валидационих серија.

Традиционалан приступ. Приступ развоја производа у коме су дефинисани параметри и радни опсег процесних параметара, тако да се обезбеђује поновљивост.

Управљање знањем. Систематски приступ за стицање, анализирање, чување и преношење информација (ICH Q10).

Управљање ризиком квалитета. Систематски процес процене, контроле, комуникације и извештавања о ризицима за квалитет током животног циклуса (ICH Q9).

АНЕКС 16 СЕРТИФИКОВАЊЕ И ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ ОД СТРАНЕ КВАЛИФИКОВАНОГ ЛИЦА

Подручје примене

Овај анекс даје смернице за сертификавање од стране квалификованог лица за пуштање серије лека у промет (у даљем тексту: Квалификовано лице (QP) и поступак пуштања у промет на територији ЕУ серије лека за хуману или ветеринарску употребу, како лекова за које је у ЕУ издата дозвола за стављање у промет (MA), тако и лекова који се производе за извоз. Принципи ових смерница се такође примењују и на лекове за хуману употребу који су намењени за клиничко испитивање, уз уважавање свих разлика у законској регулативи и детаљних упутстава датих у смерницама које је објавила Европска комисија.

Одговарајући захтеви садржани су у члану 51 Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, и члану 55 Директиве 2001/82/ЕС. Узимају се у обзир захтеви наведени у члану 51 (2) Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, и члан 55 (2) Директиве 2001/82/ЕС, нпр. Споразуми о међусобном признавању (MRA).

Овај анекс није намењен надлежним институцијама (агенцијама) за контролу квалитета лекова које се издају посебна одобрења (Official Control Authority Batch Release) за одређене крвне и имунолошке лекове у складу са чл. 109, 110, 113 и 114 Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, и чл. 81. и 82. Директиве 2001/82/ЕС. Међутим, овај анекс се односи на сертификавање и пуштање тих серија у промет од стране Квалификованог лица (QP).

Основни захтеви за пуштање серије лека у промет дефинисани су у дозволи за стављање лека у промет. Ни једна одредба овог анекса не сматра се важнијом и не може бити изнад прописаних услова из дозволе за лек.

Општи принципи

Крајња одговорност за деловање, квалитет, безбедност и ефикасност лека у току животног циклуса лека је на носиоцу дозволе за стављање лека у промет.

Међутим, Квалификовано лице (QP) је одговорно да обезбеди да је свака појединачна серија произведена и испитана у складу са законима важећим у држави чланици у којој се врши сертификавање, у складу са захтевима из дозволе за стављање лека у промет (MA) и Смерницама добре произвођачке праксе (GMP).

Процес пуштања серије лека у промет подразумева:

Проверу да ли се производња и испитивање/тестирање серије лека обављају у складу са дефинисаним процедурама одобравања.

Сертификавање серије готовог лека од стране Квалификованог лица (QP), којим се потврђује да је серија лека произведена и испитана у складу са Смерницама добре произвођачке праксе и захтевима из дозволе за стављање лека у промет. Овим се потврђује квалитет серије лека.

За пренос серије готовог лека на расположиве продајне залихе и/или извоз мора да се узме у обзир сертификавање од стране Квалификованог лица (QP). Уколико се пренос серије лека врши на неко друго место које није место где се врши сертификавање серије, све активности у вези са тим морају да буду документоване у уговору закљученом између тих места.

Циљ контролисаног пуштања серије лека у промет је да обезбеди следеће:

Да је серија произведена и проверена у складу са захтевима дозволе за стављање лека у промет.

Да је серија произведена и проверена у складу са Смерницама добре произвођачке праксе.

Да су узети у обзир сви други релевантни законски услови.

Да је у случају када је, у складу са Поглављем 8, Први део смернице добре произвођачке праксе, потребно истражити дефект квалитета или повлачење серије лека из промета, обезбеђено да се може лако идентификовати свако Квалификовано лице (*QP*) које је било укључено у сертификавање или потврђивање³⁶, као и да било који релевантни записи буду лако препознати.

1. Процес сертификавања

Свака серија готовог производа мора да буде сертификована³⁷ од стране Квалификованог лица (*QP*) пре пуштања у промет у ЕУ, или пре извоза. Сертификавање може да врши само Квалификовано лице (*QP*) произвођача и/или увозника које је наведено у дозволи за стављање лека у промет.

Свако Квалификовано лице (*QP*) које је укључено у сертификавање серије лека мора у потпуности да буде упознато са активностима за које је одговорно. Свако Квалификовано лице (*QP*) мора да буде у стању да докаже своју континуирану обученост у односу на врсту производа, производне процесе, технички напредак и измене Смерница добре произвођачке праксе.

У различите фазе производње, увоза, испитивања и складиштења серије лека пре поступка сертификавања може да буде укључено неколико места. Без обзира на број места која су укључена, Квалификовано лице (*QP*) које сертификакује серију готовог производа мора да обезбеди да су спроведени сви неопходни поступци у оквиру усвојеног Фармацеутског система квалитета који обезбеђују усаглашеност серије са захтевима из дозволе за стављање лека у промет, Смерницама добре произвођачке праксе и свим другим законским обавезама у држави чланици у којој се врши сертификавање.

За сваку фазу производње која се обавља на местима производње у ЕУ, свако место производње мора да има најмање једно Квалификовано лице (*QP*).

1.4.1. Када се на једном месту производње обавља само део поступка производње у вези са серијом лека, Квалификовано лице (*QP*) тог места производње мора да потврди да су те операције обављене у складу са Смерницама добре произвођачке праксе и условима дефинисаним уговорима који детаљно описују операције за које је то место производње одговорно. Уколико је Квалификовано лице (*QP*) одговорно да обезбеди потврђивање усаглашености производних операција са важећом дозволом за стављање лека у промет, онда то Квалификовано лице (*QP*) треба да има приступ свим неопходним подацима из дозволе за стављање лека у промет.

1.4.2 Квалификовано лице (*QP*) које врши сертификавање серије готовог лека може да преузме потпуну одговорност за све фазе производње серије или да одговорност подели са другим Квалификованим лицима (*QP*) која потврђују усаглашеност одређених фаза производње и контроле квалитета серије. То могу да буду друга Квалификована лица (*QP*) код истог носиоца дозволе за производњу/увоз (*MLA*), или Квалификована лица (*QP*) различитих носиоца дозволе за производњу/увоз.

1.4.3 Било која подела одговорности између Квалификованих лица (*QP*) која се односи на усаглашеност серије мора да буде дефинисана у документу који су званично договориле све стране. Овим документом треба да се прецизира одговорност за процену утицаја било каквог одступања од усаглашености са Смерницама добре произвођачке праксе и дозволом за стављање лека у промет.

1.5. За лекове који се производе ван Европске уније, физички увоз и сертификавање је завршна фаза производње која претходи преносу серије лека на расположиве продајне залихе.

1.5.1. Процес сертификавања описан у одељку 1. овог анекса, примењује се на све лекове намењене пуштању у промет у Европској унији, или извозу, без обзира на сложеност ланца снабдевања и глобалну локацију укључених места производње.

1.5.2 У складу са принципима описаним у тачки 1.4 овог анекса, Квалификовано лице (*QP*) које сертификакује серију лека може да узме у обзир потврђивање, као и да подели одговорност са другим Квалификованим лицима (*QP*) која су укључена у било коју производну операцију или увоз, а који се одвијају на другим местима у Европској унији или код других носиоца дозволе за производњу дефинисаних у дозволи за стављање лека у промет.

1.5.3 Пре сертификавања серије, Квалификовано лице (*QP*) треба да узме у обзир услове складиштења и транспорта серије и узорка, ако се они отпоремају одвојено.

1.5.4 Квалификовано лице (*QP*) које сертификакује серију готовог лека одговорно је да обезбеди да је свака серија лека произведена у складу са Смерницама добре произвођачке праксе и у складу са дозволом за стављање лека у промет. Осим у случају када постоји споразум о међусобном признавању (*MRA*) или сличан споразум између ЕУ и земље извоза, Квалификовано лице (*QP*) је такође одговорно и да обезбеди да је серија готовог лека у држави чланици подвргнута комплетној квалитативној анализи, квантитативној анализи најмање свих активних супстанци, као и другим неопходним испитивањима и проверама којима се обезбеђује квалитет лека у складу са захтевима из дозволе за стављање лека у промет.

1.5.5 Узорковање увезеног лека треба у потпуности да буде репрезентативно за серију. Узорци се могу узети након уласка на територију ЕУ, или се могу узети на месту производње у трећој земљи у складу са технички оправданим приступом који је документован у оквиру система квалитета компаније. Одговорности у вези узорковања треба да буду дефинисане у писаном уговору закљученом између ових места производње. Било који узорак који је узет изван ЕУ треба да се испоручи под истим условима транспорта као и серија коју представља.

1.5.6 Када се узорковање врши на месту производње у трећој земљи, техничко правдање за то треба да обухвати процес Управљања ризиком квалитета, у циљу идентификације и управљања ризицима повезаним са овим приступом.

То треба у потпуности да буде документовано и да укључи најмање следеће елементе:

i. Проверу (*audit*) производних активности укључујући све активности које се тичу узорковања на локацијама у трећим земљама, као и процену поступака у транспорту серије и узорка како би се осигурало да су узорци репрезентативни за увезену серију;

ii. Свеобухватну научну студију, укључујући податке који подржавају доношење сваког закључка да су узорци узети у трећој земљи репрезентативни за серију након увоза. Ова студија треба да укључи најмање следеће:

Опис процеса узорковања у трећој земљи.

Опис услова транспорта узорка и увезене серије. Било какве разлике треба да се оправдају.

Упоредне/компаративне анализе узорка узетих у трећој земљи и узорка узетих након увоза.

Разматрање временског интервала између узорковања и увоза серије и генерисање података којим се подржавају одговарајуће дефинисани лимити;

iii. Обезбеђивање периодичне анализе узорка узетих методом случајног избора након увоза, како би се потврдила континуирана поузданост узорка узетих у трећим земљама;

iv. Преглед било ког неочекиваног резултата или потврђених резултата ван спецификације. Ови резултати могу да имају утицај на поверење у узорковање обављено на месту производње у трећој земљи и о томе мора да буде обавештена инспекција која је надлежна за надзор места производње где се врши сертификавање. Такав случај треба да се посматра као потенцијални дефект квалитета и треба да се истражи у складу са Поглављем 8, Први део Смерница добре произвођачке праксе.

1.5.7 Различите серије увезеног лека могу да потичу од исте серије производа у *bulk*-у. Сертификавање различитих серија готовог лека од стране Квалификованих лица (*QP*) може да се заснива на тесту контроле квалитета прве серије увезеног готовог лека, под условом да је оправдање за то документовано на основу принципа Управљања ризиком квалитета. У вези поузданости било којих узорка узетих у трећим земљама, треба да се узму у обзир одредбе тачке 1.5.6. Треба да буду доступни докази о интегритету и идентитету увезене серије лека, који су обезбеђени кроз документовану проверу најмање следећег:

– да су пре паковања испуњени релевантни захтеви за складиштење производа у *bulk*-у;

– да је серија лека складиштена и транспортована под прописаним условима;

– да је одржавана безбедност пошиљке и да постоје докази да није било непрописног руковања током складиштења или транспорта;

³⁶ У случају када се одговорности *QP* за серију преносе на друга места производње, информације које се захтеване и наводе се у потврди наведене су у Додатку I овог анекса.

³⁷ Садржај сертификата серије лека наведен је у Додатку II овог анекса.

– да је успостављена исправна идентификација производа;
– да су узорци за испитивање репрезентативни за све серије готовог производа добијене из исте серије производа у *bulk*-у.

1.6 Пре сертификавања серије лека за пуштање у промет или за извоз, Квалификовано лице (*QP*) мора лично да обезбеди да су испуњене следеће оперативне одговорности:

- Сертификавање је извршено под условима из дозволе за производњу/увоз (*MIA*);
- Све додатне обавезе и захтеви националне законске регулативе су испуњени;
- Сертификавање се евидентира у регистру или еквивалентном документу.

1.7 Осим тога, Квалификовано лице (*QP*) је одговорно да услови из тачака 1.7.1 до 1.7.21 буду обезбеђени. Ови задаци могу да буду поверени одговарајућем обученом особљу или трећој страни. Препознато је да Квалификовано лице (*QP*) треба да се ослања на Фармацеутски систем квалитета, као и да треба да има сталну сигурност да је исправно утемељен основ за поверавање ових задатака.

1.7.1 Све активности повезане са производњом и контролом квалитета/тестирањем лека су спроведене у складу са принципима и Смерницама добре произвођачке праксе.

1.7.2 Целокупан ланац снабдевања активне супстанце и готовог производа све до фазе сертификавања је документован и доступан Квалификованом лицу (*QP*). Ово треба да обухвати сва места производње полазних материјала и паковног материјала за готове производе и било који други материјал који се, на основу процене ризика производног процеса, сматра критичним. Пожељно је да документ буде у форми свеобухватног дијаграма, где су укључена сва места, укључујући и подизвођаче критичних поступака као што су стерилизација компоненти и опреме за асептичну израду.

1.7.3 Све провере (*audit*) места која су укључена у производњу и испитивање/тестирање готовог производа, као и места на којима се производи активна супстанца, су извршене и извештаји о извршеним проверама су доступни Квалификованом лицу (*QP*) приликом сертификавања серије.

1.7.4 Сва места производње, контроле квалитета/тестирања и сертификавања су у складу са условима из дозволе за стављање лека у промет на територији за коју је лек намењен.

1.7.5 Све активности производње и контроле квалитета/тестирања су у складу са дозволом за стављање лека у промет.

1.7.6 Порекло и спецификације полазних материјала и материјала за паковање који се користе у производњи серије лека су у складу са дозволом за стављање лека у промет. Треба да постоји Систем управљања квалитетом код добављача који обезбеђује испоруку само материјала захтеваног квалитета.

1.7.7 За производњу лекова на које се односи Директива 2001/83/EC, са изменама и допунама, или Директива 2001/82/EC, треба да се користе активне супстанце које су произведене у складу са Смерницама добре произвођачке праксе, и када је применљиво, дистрибуиране у складу са Смерницама добре дистрибутивне праксе за активне супстанце.

1.7.8 Увоз активних супстанци које се користе у производњи лекова за хуману употребу треба да буде у складу са захтевима члана 46 (б) Директиве 2001/83/EC, са изменама и допунама.

1.7.9 За лекове на које се односи Директива 2001/83/EC, са изменама и допунама, ексципијенси треба да буду произведени у складу са чланом 46 (ф) те Директиве.

1.7.10 Када је релевантно, *TSE* (трансмисијивна спонгиформна енцефалопатија) статус свих материјала који се користе у производњи треба да буде у складу са условима из дозволе за стављање лека у промет.

1.7.11 Сви записи су комплетирани и одобрени од стране одговарајућег особља. Све захтеване процесне контроле и провере су извршене.

1.7.12 Сви процеси производње и контроле квалитета/тестирања се одржавају у валидираном статусу. Особље је обучено и квалификовано у складу са захтевима.

1.7.13 Тестови контроле квалитета готовог производа су усаглашени са спецификацијом готовог производа из дозволе за стављање лека у промет, или када је одобрен, Програмом тестирања у реалном времену за пуштање серије у промет.

1.7.14 Испуњене су све регулаторне обавезе после стављања лека у промет, које се односе на производњу или контролу

квалитета/тестирање лека. Сертификавање је подржано подацима из континуираног праћења стабилности.

1.7.15 Извршена је процена утицаја било које измене у производњи или контроли квалитета/тестирању и извршене су све додатне провере и тестови.

1.7.16 Све истраге које се односе на серију која се сертификаује (укључујући и истраге резултата ван спецификације и резултате ван тренда) су спроведене у мери која је довољна да подржи сертификавање.

1.7.17 Све текуће рекламације, истраге или повлачења не негирају услове за одобравање предметне серије.

1.7.18 Закључени су потребни технички споразуми.

1.7.19 Програм интерне контроле је активан и важећи.

1.7.20 Успостављени су одговарајући споразуми који се односе на дистрибуцију и испоруке.

1.7.21 У случају када је лек за хуману употребу намењен за стављање у промет на тржиште ЕУ, паковање лека је обележено безбедносним ознакама из члана 54(о) Директиве 2001/83/EC, са изменама и допунама, где је то одговарајуће.

1.8 За одређене врсте лекова примењују се посебна упутства, као што су Анекс 2: Производња биолошких активних супстанци и лекова за хуману употребу, и Анекс 3: Производња радиофармацеутских лекова, смернице добре произвођачке праксе.

1.9 У случају паралелног увоза и паралелне дистрибуције, било каква операција препакивања извршена на серији која је већ пуштена у промет мора да буде одобрена од стране надлежног органа земље чијем тржишту је лек намењен.

1.9.1 Пре сертификавања серије која је препакована, Квалификовано лице (*QP*) треба да потврди усаглашеност са националним захтевима за паралелан увоз и захтевима ЕУ за паралелну дистрибуцију.

1.9.2 Квалификовано лице (*QP*) носиоца дозволе за производњу/увоз (*MIA*) које је именовано као одговорно у дозволи за стављање у промет препакованог лека, треба да потврди да је препакивање извршено у складу са одговарајућим дозволама које се односе на препаковање производ и Добру произвођачку праксу.

Вођење записа о сертификавању серије лека.

1.10.1 Квалификовано лице (*QP*) одговорно за сертификавање води записе о пуштању серије лека у промет у регистру или еквивалентном документу обезбеђеном за ту сврху. Запис треба да покаже да свака произведена серија задовољава захтева наведене у члану 51 Директиве 2001/83/EC, са изменама и допунама, или члану 55 Директиве 2001/82/EC. Запис мора да се води док се операције врше и мора да буде на располагању представницима надлежног органа у периоду који је одређен одредбама конкретне државе чланице, а најмање пет година.

1.10.2 Извештај контроле квалитета наведен у члану 51 Директиве 2001/83/EC, са изменама и допунама, или члану 55 Директиве 2001/82/EC, или други доказ за пуштање серије лека у промет, заснован на еквивалентном систему, треба да буде доступан за серију како би она била изузета од обавезе додатних контрола приликом уласка у другу државу чланицу.

2. Ослањање на процене добре произвођачке праксе извршене од треће стране, нпр. провере (*AUDIT*)

У неким случајевима, Квалификовано лице (*QP*) треба да се ослони на проверу (*audit*) правилног функционисања Фармацеутског система квалитета на местима укљученим у производњу лека, спроведену од треће стране.

2.1 Ослањање на процену треће стране, нпр. проверу (*audit*), треба да буде у складу са Поглављем 7 Смерница добре произвођачке праксе, у циљу адекватног дефинисања, прихватања и контроле било које активности која се поверава трећој страни.

2.2. Посебна пажња треба да се обрати на одобравање извештаја о извршеној провери:

- Извештај о извршеној провери треба да одговара општим захтевима добре произвођачке праксе, као што су на пример Систем управљања квалитетом, све релевантне процедуре производње и контроле квалитета који се односе на испоручени производ, нпр. производња активне супстанце, тестирања контроле квалитета, примарно паковање итд. Све области које су предмет провере треба да буду прецизно описане у припремљеном детаљном извештају о извршеној провери;

ii. Треба да се утврди да ли се производња и контрола квалитета активне супстанце и готовог производа обављају у складу са Смерницама добре произвођачке праксе, или у случају производње у трећим земљама, добре произвођачке праксе која је најмање еквивалентна Смерници наведеној у члану 46 Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, или члана 50 Директиве 2001/82/ЕС;

iii. У случају поверених, односно уговорних активности, треба да се провери усаглашеност са дозволом за стављање лека у промет;

iv. Квалификовано лице (*QP*) треба да обезбеди да је извршена писана коначна оцена и одобрење извештаја о извршеној провери треће стране. Квалификовано лице (*QP*) треба да има приступ документацији која олакшава преглед резултата провере на основу које наставља да се ослања на активности које врши трећа страна;

v. Активности са критичним утицајем на квалитет производа поверене трећој страни треба да буду дефинисане у складу са принципима Управљања ризиком квалитета. У складу са наведеним, Квалификовано лице (*QP*) треба да буде свесно исхода провере са критичним утицајем на квалитет производа пре сертификавања релевантних серија;

vi. Поновљене провере треба да се изврше у складу са принципима Управљања ризиком квалитета.

3. Управљање неочекиваним одступањима

Уколико су испуњени захтеви одобрених спецификација за активне супстанце, помоћне супстанце, материјале за паковање и лекове, Квалификовано лице (*QP*) може да размотри потврђивање или сертификавање серије код које је дошло до неочекиваног одступања у производном процесу и/или аналитичкој методи испитивања од документације садржане у дозволи за стављање лека у промет и/или одступања од добре произвођачке праксе. Одступање треба детаљно да се истражи и да се коригује основни узрок. За наставак производње лека може да буде потребно подношење захтева за одобрење варијације дозволе за стављање лека у промет.

3.1 Утицај одступања треба да се процени у складу са процесом Управљања ризиком квалитета применом одговарајућег приступа. Процес Управљања ризиком квалитета треба да обухвати следеће:

i. Процену потенцијалног утицаја одступања на квалитет, безбедност или ефикасност серије и закључак да је утицај занемарљив;

ii. Разматрање потребе да се серија код које је утврђено одступање укључи у програм континуираног праћења стабилности;

iii. У случају биолошких лекова, треба да се узме у обзир да било какво одступање од одобреног процеса може да има неочекиван утицај на безбедност и ефикасност лека.

Узимајући у обзир да одговорности могу бити подељене између више Квалификованих лица (*QP*) укључених у производњу и контролу серије лека, Квалификовано лице (*QP*) које сертификаује серију лека треба да размотри сва одступања која имају потенцијални утицај на усаглашеност са принципима добре произвођачке праксе и/или усклађеност са дозволом за стављање лека у промет.

4. Пуштање серије лека у промет

4.1 Серије лека могу да се пуне у промет само после сертификавања од стране Квалификованог лица (*QP*), на претходно наведен начин. Док се не сертификаује, серија лека може да се задржи на месту производње или да се у статусу карантина отпреми до другог места које за ту сврху поседује дозволу релевантног надлежног органа.

4.2 Треба да се успоставе заштитне мере које онемогућавају да се несертификоване серије пренесу на расположиве продајне залихе, а које по својој природи могу да буду физичке, нпр. физичко одвајање и обележавање, или електронске природе, нпр. коришћењем валидираних компјутеризованих система. Приликом преноса несертификованих серија са једног места на друго, заштитне мере за спречавање њиховог превременог пуштања у промет треба да остану на снази.

4.3. Техничким споразумом треба да се дефинишу кораци неопходни за обавештавање о сертификавању серије од стране Квалификованог лица (*QP*) до места на коме се серија преноси на расположиве продајне залихе. Такво обавештење од стране

Квалификованог лица (*QP*) треба да буде званично и недвосмислено и у складу са захтевима из Поглавља 4, Први део смернице добре произвођачке праксе.

5. Речник

Одређене речи и фразе у овом анексу се користе са одређеним значењима дефинисаним у наставку. Такође, треба користити и речник у Првом делу смернице.

Квалификовано лице (*QP*). Лице дефинисано у члану 48 Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, као и члану 52 Директиве 2001/82/ЕС.

Потврда

Потписана изјава Квалификованог лица (*QP*) којом се потврђује да је процес или тест извршен у складу са Смерницама добре произвођачке праксе и важећом дозволом за стављање лека у промет или одобрењем за клиничко испитивање, производним досијем лека и/или техничким споразумом, ако је то примењено, у складу са писаним уговором са Квалификованим лицем (*QP*) одговорним за сертификавање серије готовог лека пре пуштања у промет. Квалификовано лице (*QP*) које издаје потврду преузима одговорност за активности које су обухваћене потврдом.

Сертификавање серије готовог производа.

Сертификавање у регистру или еквивалентном документу од стране Квалификованог лица (*QP*), како је дефинисано у члану 51 Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама и члану 55 Директиве 2001/82/ЕС, и представља одобравање квалитета серије пре пуштања серије лека у промет.

Серија готовог производа. Са упућивањем на контролу или тестирање готовог производа, серија готовог лека описана је у Анексу I, део I, тачка 3.2.2.5, Директиве 2001/83/ЕС и Анексу I, део 2, поглавље E, Директиве 2001/82/ЕС. У контексту овог анекса израз посебно означава серију производа у свом финалном паковању за пуштање у промет.

Увозник. Носилац дозволе прописане у члану 40 (3) Директиве 2001/83/ЕС, са изменама и допунама, као и чланом 44 (3) Директиве 2001/82/ЕС, за увоз лекова из трећих земаља.

Додатак I

Садржај потврде о делу процеса производње лека

[Писмо лица одговорног за производњу произвођача који је извршио производну активност]

1. Име производа и опис фазе производње (нпр. Paracetamol 500 mg таблете, примарно паковање у блистер паковању).

2. Број серије.

3. Назив и адреса места на коме се обавља део процеса а производње.

4. Позивање на Технички уговор о квалитету (у складу са Поглављем 7 Смерница).

5. Изјава о потврђивању.

Овим потврђујем да су фазе производње наведене у Техничком уговору о квалитету извршене у потпуности у складу са захтевима добре произвођачке праксе важећој у Европској унији и условима наведеним у уговору о обезбеђивању усклађености са захтевима из дозволе за стављање лека у промет, које је обезбедио [Давалац уговора/произвођач који сертификаује и пушта серију у промет].

6. Име Квалификованог лица (*QP*) које потврђује део поступка производње.

7. Потпис Квалификованог лица (*QP*) које потврђује део производње.

8. Датум потписивања.

Додатак II

Садржај сертификата о пуштању серије лека

[Писмо лица одговорног за сертификавање и пуштање серије лека у промет произвођача]

1. Име лека, јачина, фармацеутски облик и величина паковања лека

2. Број серије лека

3. Име државе где се налази серија лека

4.. Изјава о сертификавању.

Овим сертификатом потврђујем да су све фазе производње наведене серије лека извршене у потпуности у складу са захтевима добре произвођачке праксе важећој у Европској унији и (када је у оквиру ЕУ) и са захтевима из дозволе за стављање лека у промет у наведеној држави.

5. Име Квалификованог лица (*QP*) које сертифиције серију лека.

6. Потпис Квалификованог лица (*QP*) које сертифиције серију лека.

7. Датум потписивања.

АНЕКС 17 ПАРАМЕТАРСКО ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

1. Принцип

1.1. Дефиниција термина „Параметарско пуштање” која се користи у овом анексу заснива се на дефиницији коју предлаже Европска организација за квалитет: „Систем пуштања лека у промет који обезбеђује да је производ прописаног квалитета на основу података прикупљених у току производног процеса и на основу усаглашености са захтевима смернице добре произвођачке праксе (*GMP*) који се односе на параметарско пуштање.”

1.2. Параметарско пуштање лека треба да буде у складу са основним захтевима Смернице добре произвођачке праксе, одговарајућим анексима и упутствима овог анекса.

2. Параметарско пуштање

2.1. Постоји сагласност о томе да свеобухватна процесна испитивања и контроле у току процеса могу у већој мери да обезбеде усаглашеност готовог производа са спецификацијом него што то може само испитивање готовог производа.

2.2. Параметарско пуштање може да се одобри за неке специфичне параметре, као алтернатива рутинском испитивању готових производа. Одобрење за параметарско пуштање треба заједно да дају, одбију или повуку особе одговорне за процену квалитета производа и *GMP* инспектори.

3. Параметарско пуштање стерилних производа

3.1. У овом анексу се разматра само онај део параметарског пуштања серије, који се односи на рутинско пуштање готових производа, без претходно спроведеног испитивања стерилности. Неспровођење испитивања стерилности дозвољено је само уколико се докаже да су остварени унапред задати, валидирани услови, који у потпуности обезбеђују стерилност производа.

3.2. Испитивање стерилности, због статистичких ограничења методе, даје могућност да се открију само значајни пропусти у поступку стерилизације.

3.3. Параметарско пуштање серије лека може бити одобрено ако Евиденције о производњи серије лека показују исправност производње дате серије и пружају довољно доказа да је производни процес дизајниран и валидиран тако да је стерилност производа обезбеђена.

3.4. Тренутно се параметарско пуштање серије може дозволити само за производе који се подвргавају завршној, односно терминалној стерилизацији у финалном паковању.

3.5. За параметарско пуштање могу се узети у обзир методе стерилизације које се према захтевима Европске фармакопеје врше воденом паром, сувом топлотом и јонизујућим зрачењем.

3.6. Није уобичајено да се разматра прикладност потпуно новог производа за параметарско пуштање серије, јер су задовољавајући резултати испитивања стерилности током одређеног временског периода, део критеријума прихватљивости за доношење одлуке о параметарском пуштању серије. У случају када је „нови” производ само мања варијација, са становишта обезбеђења стерилности, постојећи подаци о испитивању стерилности других производа могу се сматрати релевантним.

3.7. Неопходно је урадити анализу ризика система обезбеђења стерилности, која даје процену могућности пуштања нестерилних производа.

3.8. Произвођач треба да има историјат добре усаглашености са захтевима Смернице добре произвођачке праксе.

3.9. Приликом процене усаглашености са Смерницама добре произвођачке праксе, треба да се узму у обзир претходно забележени случајеви нестерилности одређеног производа, као и резултати испитивања стерилности тог производа и производа који пролазе кроз исти или сличан систем за обезбеђење стерилности.

3.10. На месту производње и стерилизације треба да ради искусно, квалификовано особље за обезбеђење стерилности као и микробиолог.

3.11. Дизајн и оригинална валидација одређеног производа треба да гарантују очување интегритета под свим релевантним условима.

3.12. У систему контроле измена треба да се постави захтев да запослени чија је одговорност обезбеђење стерилности, изврше преглед измена.

3.13. Треба да постоји систем за испитивање микробиолошке контаминације производа пре стерилизације.

3.14. Треба да се искључи свака могућност мешања стерилизованих и нестерилизованих производа. Физичке баријере или валидирани електронски системи могу да спрече такву могућност.

3.15. Потребно је кроз најмање два независна система да се провери да ли записи о стерилизацији одговарају спецификацији. Овај систем провере могу да чине два оператера или валидирани компјутеризовани систем и једна особа, која врши проверу.

3.16. Пре параметарског одобравања сваке серије производа, потребно је потврдити следеће:

- да је обављено планирано одржавање и рутинске провере стерилизатора који се употребљава ;
- да су одговорне особе за обезбеђење стерилности и микробиолог, одобрили све поправке и модификације;
- да су сви инструменти калибрисани;
- да је стерилизатор валидиран за одговарајући распоред пуњења и производ који је у њему био подвргнут поступку стерилизације.

3.17. Након што се добије дозвола/одобрење за параметарско пуштање, одлука о пуштању или одбијању серије треба да се заснива на усаглашености са одобреним спецификацијама. Неусаглашеност са спецификацијом треба да се узме у обзир за параметарско пуштање, без обзира на касније задовољавајуће резултате испитивања стерилности.

Напомена:

Овај анекс треба применити заједно са *CPMP/QWP/3015/99* који је европска Комисија за лекове (*CPMP*) усвојила фебруара 2001.

4. Речник

Параметарско пуштање

Систем пуштања серије лека који даје гаранцију да је производ прописаног квалитета на основу података прикупљених у току производног процеса и на основу усаглашености са специфичним захтевима Смернице добре произвођачке праксе који се односе на параметарско пуштање.

Систем за обезбеђење стерилности

Све активности и аранжмани предузети да би се обезбедила стерилност производа. За производе који се стерилишу на крају процеса по правилу обухвата следеће:

- (а) Дизајн/развој производа;
- (б) Познавање и, ако је применљиво, контролу микробиолошке чистоће полазних материјала и процесних помоћних средстава (нпр. гасови и лубриканси);
- (ц) Контролу контаминације током процеса производње како би се спречила микробиолошка контаминација производа. Ово се по правилу постиже чишћењем и санитизацијом површина које долазе у контакт са производом, спречавањем контаминације путем ваздуха радом у чистим собама, успостављањем временских рокова за процесне контроле и, ако је применљиво, фазе филтрације;
- (д) Спречавање мешања токова кретања стерилних и нестерилних производа;
- (е) Одржавање интегритета производа;
- (ф) Процес стерилизације;

(г) Систем квалитета који обухвата систем за обезбеђење стерилности, нпр. контролу измена, обуке, писане процедуре, контроле пре пуштања, планирано превентивно одржавање, анализу стања кварова, спречавање грешке оператора, валидацију, калибрацију итд.

АНЕКС 19 РЕФЕРЕНТНИ И КОНТРОЛНИ УЗОРЦИ

1. Подручје примене

1.1. Овај анекс даје смернице за узимање и чување референтних узорака полазних материјала, материјала за паковање и готових производа, као и контролних узорака готових производа.

1.2. Специфични захтеви за лекове намењене за клиничко испитивање дати су у Анексу 13.

1.3. Овај анекс такође садржи и смернице за узимање контролних узорака паралелно увезених/дистрибуираних лекова.

2. Принципи

2.1 Узорци се чувају из два разлога: прво да би се обезбедио узорак за аналитичко испитивање, и као друго, да би се обезбедио примерак готовог производа. Узорци се стога сврставају у две категорије:

Референтни узорак: узорак серије полазног материјала, материјала за паковање или готовог производа који се чува ради анализе за време рока употребе дате серије, уколико за тим буде потребе. У случају када то њихова стабилност дозвољава, треба да се чувају и референтни узорци из критичних међуфаза производње (нпр. оних које је потребно аналитички тестирати и одобрити за даљу употребу) или узорци међупроизвода који су испоручени на место ван контроле произвођача.

Контролни узорак: узорак потпуно упакованог производа из серије готових производа. Овакав узорак се чува ради идентификације, нпр. изгледа, паковања, обележавања, сажетка карактеристика лека, упутства за пацијента, броја серије, датума истека рока употребе, ако се појави потреба за тим током рока употребе дате серије. У изузетним случајевима није потребно чувати дупле узорке нпр. када се пакују мале серије производа за различита тржишта или када је у питању веома скуп производ.

За готове производе, у већини случајева референтни и контролни узорци су идентични, тј. чувају се као потпуно упаковане јединице производа. У тим случајевима, референтни и контролни узорци се могу сматрати међусобно заменивим.

2.2 Неопходно је да се код произвођача, увозника или на пријављеном месту пуштања серије лека у промет, како је дефинисано у Поглављима 7 и 8, чувају референтни и/или контролни узорци сваке произведене серије готовог производа, као и да произвођач чува референтни узорак серије полазног материјала (узети у обзир одређене изузетке – видети став 3.2 у наставку) и/или међупроизвода. Свако место производње где се врши паковање треба да чува референтне узорке сваке серије материјала за паковање, унутрашњег и штампаног. Прихватљиво је чување узорака материјала за паковање као саставног дела референтног и/или контролног узорака готовог производа.

3. Време чувања

3.1 Референтни и контролни узорци сваке серије готовог производа треба да се чувају најмање годину дана након истека рока употребе. Референтни узорак треба да се чува у свом оригиналном унутрашњем паковању или у паковању направљеном од истог материјала као и унутрашње паковање у коме се готов производ ставља у промет (за ветеринарске лекове који не спадају у имунолошке производе, видети Анекс 4, тач. 8. и 9).

3.2 Осим ако закон државе чланице, која је уједно и земља производње, не прописује дужи период, узорци полазних материјала (осим растварача, гасова или воде која се користи у процесу производње), треба да се чувају најмање две године након пуштања лека у промет. Тај период може бити скраћен уколико је период стабилности материјала краћи, како је наведено у релевантној спецификацији. Материјал за паковање треба да се чува до истека рока употребе готовог производа.

4. Величина референтних и контролних узорака

4.1 Величина референтног узорака треба да буде довољна да омогући, бар у два наврата, целокупно аналитичко испитивање те серије у складу са регистрационом документацијом која је процењена и одобрена од стране надлежног органа.

4.2 Национални прописи, тамо где су у примени, који се односе на величину референтних узорака и ако је неопходно, контролних узорака, треба да се поштују.

4.3 Референтни узорци треба да буду репрезентативни за серију полазног материјала, међупроизвода или готовог производа из које су узети. Могу се узимати и други узорци који служе за праћење најкритичнијих делова процеса (нпр. почетка или краја процеса). Када се серија пакује у два или више одвојених процеса паковања, треба да се узме најмање по један контролни узорак из сваког процеса паковања. Било који предложени изузетак од напред наведеног треба да се образложи и са њим треба да се сложи релевантан надлежни орган.

4.4 Треба да се обезбеди да сви неопходни аналитички материјали и опрема буду на располагању или да се могу лако набавити, како би се могли извршити сви тестови дати у спецификацији, до годину дана након истека рока употребе последње произведене серије.

5. Услови чувања

5.1 Чување референтних узорака готових производа и активних супстанци треба да буде у складу са важећом верзијом Смернице за одређивање услова чувања медицинских производа и активних супстанци.

5.2 Услови чувања треба да буду у складу са дозволом за стављање лека у промет (нпр. чување у хладним коморама када је то потребно).

6. Писани уговори

6.1 Када носилац дозволе за стављање лека у промет није исто правно лице као за пријављено место пуштања серије лека у промет у оквиру ЕЕЗ, одговорност за узимање и чување референтних/контролних узорака треба да се дефинише у писаном уговору који потписују обе уговорне стране у складу са Поглављем 7 Смернице добре произвођачке праксе. Ово се примењује и у случају када се неки од поступака производње или пуштање серије лека у промет изводе на месту различитом од оног које има потпуну одговорност за серију лека на ЕЕЗ тржишту, а писаним уговором између уговорних страна треба да буду дефинисане појединачне одговорности за узимање и чување референтних/контролних узорака.

6.2 Квалификовано лице које пушта серију лека у промет треба да обезбеди да сви релевантни референтни и контролни узорци буду доступни у разумном временском року. У случају када је то потребно, треба да постоје писани уговори о оваквим договорима.

6.3 Када се производња готовог производа обавља на више производних места, доступност писаних уговора је кључни елемент за контролу узимања и чувања референтних и контролних узорака.

7. Референтни узорци – опште одредбе

7.1 Референтни узорци служе за анализу и стога треба да буду доступни лабораторији која користи валидиране методе. За узорке полазних материјала који се користе за производњу лекова у ЕЕЗ, то је место производње готовог производа. За узорке готових производа који су произведени у оквиру ЕЕЗ, то је место производње готовог производа.

7.2 За готове производе произведене у земљи изван ЕЕЗ:

7.2.1 тамо где важи Споразум о узајамном признавању (MRA), референтни узорци могу се узети и чувати на месту производње готовог производа. Ово треба да буде дефинисано у писаном уговору (као што је поменуто у претходној тачки 6) између увозника/места пуштања серије лека у промет и произвођача који се налази изван ЕЕЗ.

7.2.2 тамо где не важи Споразум о узајамном признавању (MRA), референтни узорци готовог производа могу се узети и чувати од стране произвођача који има дозволу за производњу, а који

се налази у оквиру ЕЕЗ. Ови узорци треба да се узимају у складу са писаним уговором (или уговорима) закљученим између свих уговорних страна. Ове узорке је најбоље чувати на месту где су обављена тестирања за увоз.

7.2.3 Референтни узорци полазних и материјала за паковање треба да се чувају на месту производње где су коришћени за производњу медицинског производа.

8. Контролни узорци – опште одредбе

8.1 Контролни узорци треба да буду репрезентативни за целу серију готових производа који се дистрибуирају у оквиру ЕЕЗ и намењени су за испитивање у циљу потврђивања нетехничких особина које треба да буду у сагласности са Дозволом за стављање у промет или законском регулативом ЕУ. Због тога контролни узорци треба да се чувају у оквиру ЕЕЗ. Најбоље је да се чувају на месту где се налази Квалификовано лице које пушта серију лека у промет.

8.2 У складу са претходном тачком 8.1, када је на снази Споразум о узајамном признавању и када се референтни узорци чувају код произвођача у земљи изван ЕЕЗ (наведено у тачки 7.2.2.), одвојени контролни узорци треба да се чувају унутар ЕЕЗ.

8.3 Контролни узорци треба да се чувају у објектима произвођача који има дозволу за производњу, како би се надлежним органима омогућио лакши приступ.

8.4 Када је више од једног места производње унутар ЕЕЗ укључено у производњу/паковање/контролу/пуштање серије у промет, у зависности од производа, одговорност за узимање и чување контролних узорака треба да буде дефинисана писаним уговором закљученим између уговорних страна.

9. Референтни и контролни узорци за паралелно увезене/дистрибуиране производе

9.1 Када се спољашње паковање производа не отвара, треба да се чува само материјал за паковање који је коришћен, јер не постоји, или је низак ризик од мешања производа.

9.2 Када се спољашње паковање отвара, на пример, да би се променила картонска кутија или упутство за пацијента, онда треба да се чува по један контролни узорак за сваки поступак паковања, јер постоји ризик од замене производа у току препакивања. Важно је да се омогући брзо откривање одговорности у случају замене производа (оригинални произвођач или препакивач у случају паралелног увоза производа) и одређивање обима повлачења из промета у случају да је то потребно.

10. Референтни и контролни узорци у случају престанка рада произвођача

10.1 Када произвођач престане са радом и када се Дозвола за производњу укине, опозове или престане да важи, вероватно ће бити у промету многе серије лекова које је произвео тај произвођач, а којима рок употребе није истекао. Да би те серије производа могле остати у промету, произвођач треба да направи прецизне уговоре о преносу референтних и контролних узорака (и одговарајуће GMP документације) на овлашћено место чувања. Произвођач треба да докаже надлежном органу да су уговори о чувању узорака задовољавајући и да ће узорци бити доступни, ако буде потребе за тим, за евентуално испитивање.

10.2 Ако произвођач није у могућности да закључи неопходне уговоре може се делегирати други произвођач. Носилац дозволе за стављање лека у промет надлежан је да одреди другог произвођача и да пружи све неопходне информације надлежним органима. Поред тога, носилац дозволе за стављање лека у промет, у вези са предложеним уговорима за чување референтних и контролних узорака, треба да консултује надлежни орган сваке од земаља чланица у којој је пуштена у промет било која серија којој није истекао рок употребе.

10.3 Ови услови се такође односе на случај престанка рада произвођача који се налази изван ЕЕЗ. У том случају, увозник је одговоран да обезбеди закључивање оваквих уговора и консултовање надлежних органа.

РЕЧНИК

Дефиниције дате у овом речнику односе се на изразе дате у Смерницама добре произвођачке праксе. У другом контексту оне могу имати другачије значење.

Банка ћелија

Систем банке ћелија је систем којим се производе узастопне серије производа помоћу ћелијских култура добијених од исте матичне, главне банке ћелије. За припрему радне банке ћелија користи се велики број контејнера из главне банке ћелија. Валидација система банке ћелија врши се за сваки ниво пасажа или броја удвостручавања популације изнад оног постигнутог у току рутинске производње.

Матична банка ћелија: Култура (потпуно карактеризованих) ћелија подељена у контејнере јединственим поступком, прерађених (процесуираних) заједно на начин који обезбеђује њихову уједнообразност и која се чува на начин који обезбеђује стабилност. Матична банка ћелија се обично чува на температури од -70°C или нижој температури.

Радна банка ћелија: Култура ћелија, добијена из матичне банке ћелија, која је намењена за употребу у припреми производње ћелијске културе. Радна банка ћелија се обично чува на температури од -70°C или нижој температури.

Биолошки агенси

Биолошки агенси су микроорганизми, који могу бити патогени или не, укључујући и микроорганизме добијене генетским инжењерингом, затим културе ћелија и ендопаразити.

Биљна дрога

Биљна дрога је свежа или осушена лековита биљка или одређени делови свеже или осушене лековите биљке.

Биљни лек

Лек који, као активне супстанце, садржи искључиво биљни материјал и/или препарате биљних дрога.

Биореактор

Затворен систем, нпр. ферментор, у који се биолошки агенси уводе заједно са другим супстанцама у циљу њиховог умножавања или производње супстанци реакцијом са другим једињенима. Биореактори су обично опремљени уређајима за подешавање услова, контролу, повезивање, додавање и испуштање супстанци.

Број серије

Карактеристична комбинација бројева и/или слова која специфично идентификује серију.

Боца (цилиндар)

Контејнер дизајниран за чување гаса под високом притиском.

Валидација

Валидација је документовано доказивање у складу са Смерницама добре произвођачке праксе, да свака процедура, процес, опрема, материјал, активност или систем доследно доводи до очекиваног резултата.

Ваздушни пропусник

Затворени простор са двоја или више врата који је постављен између две или више просторија, нпр. различите класе чистоће, у циљу контроле протока ваздуха између тих просторија приликом уласка у њих. Ваздушни пропусник је дизајниран и користи за пролаз људи или материјала.

Готов производ

Производ који је прошао све фазе процеса производње, укључујући и паковање у његово спољно паковање.

Егзотичан (високоинфективан) микроорганизам

Биолошки агенс за који, или у одређеној земљи или географском подручју не постоји болест коју он изазива, или та болест подлеже профилактичким мерама или програму искорењивања/ерадикације.

Инфициран

Контаминиран страним биолошким агенсима и због чега је потенцијално у стању да даље шири инфекцију.

Изолација

Изолација је поступак задржавања биолошких агенаса или других материјала у дефинисаном/ограниченом простору.

Примарна изолација је систем изолатије којим се спречава излазак биолошких агенаса у непосредно радно окружење. Подразумева употребу затворених контејнера или сигурносних биолошких кабинета, заједно са применом одговарајућих безбедносних оперативних поступака.

Секундарна изолација је систем изолације којим се спречава излазак биолошких агенаса у спољну средину или друге радне просторе. Подразумева употребу соба/просторија са специјално пројектованим регулисањем протока ваздуха, постојање ваздушних пропусника и/или стерилизатора за излаз материјала и примену одговарајућих безбедносних оперативних процедура. У многим случајевима она се може користити за повећање ефективности примарне изолације.

Изован/ограничен простор (чиста соба)

Простор који је конструисан и функционише тако (са одговарајућим системом за ваздух и филтрацију) којим се спречава контаминација спољашње средине биолошким агенсима из тог простора.

Извор семена (seed lot)

Систем извора семена (seed lot): Систем према коме се узастопне серије неког производа добијају од истог матичног/главног извора семена са датим бројем пасажа. За рутинску производњу радни извор семена припрема се од матичног/главног извора семена. Готов производ се добија из радног извора семена и он у односу на матични/главни извор семена нема више пасажа него што има вакцина за коју је у клиничким испитивањима доказана задовољавајућа безбедност и ефикасност. О пореклу и следљивости (историјат) матичног/главног извора семена и радног извора семена морају да се воде записи

Главни/матични извор семена: Култура микроорганизама која се у једној операцији дистрибуира из збирне количине у контејнере на начин којим се обезбеђује уједначеност, спречава контаминација и обезбеђује одговарајућа стабилност. Главни/матични извор семена, у течном облику, се обично чува на температури од минус 70 °C или нижој. Лиофилизиран главни/матични извор семена: се чува на температури за коју је доказано да обезбеђује стабилност.

Радни извор семена: Култура микроорганизама добијена од матичног/главног извора семена намењена за употребу у производњи. Радни извор семена се дистрибуира у контејнере и чува на исти начин као и матични/главни извор семена.

Калибрација

Скуп операција којима се, под одређеним условима, утврђује однос између вредности које показује мерни инструмент или мерни систем, или вредности представљених мерењем материјала и одговарајућих познатих вредности референтних стандарда.

Карантин

Статус полазних супстанци или материјала за паковање, међупроизвода или полупроизвода, односно готових производа, који су физички или на неки други ефективан начин одвојени, у периоду до доношења одлуке о њиховом одобравању или неодобравању за даљу употребу, односно за пуштање серије готовог лека у промет.

Квалификација

Документован поступак којим се доказује да сва опрема и системи функционишу исправно и доследно дају очекиване резултате. Термин валидација се некад употребљава и у ширем значењу, обухватајући појам квалификације.

Компјутеризовани систем

Систем који обухвата унос података, електронску обраду података и излазне податке који се користе за припрему извештаја или аутоматско управљање процесима.

Контролисан простор

Простор који је конструисан и функционише тако да постоји контрола уноса потенцијалних контаминаната (довод ваздуха чији квалитет приближно одговара D класи чистоће може бити одговарајући) и последице случајног ослобађања живих организама. Степен примењене контроле мора да буде примерен природи организама који се користе у процесу. У овом простору, у најмањем, мора да се одржава негативан притисак у односу на непосредно окружење и мора бити обезбеђено ефективно уклањање мањих количина контаминаната из ваздуха.

Криогени контејнер/суд

Контејнер дизајниран за чување течног гаса на изузетно ниским температурама.

Лек

Свака супстанца или комбинација супстанци намењена за лечење или спречавање болести код људи или животиња.

Леком се сматра свака супстанца или комбинација супстанци која може да се даје људима или животињама за постављање дијагнозе, или за враћање, побољшање или модификовање физиолошких функција код људи или животиња.

Лековита биљка

Цела биљка или њен део који се користи у медицинске сврхе.

Материјал за паковање

Било који материјал који се користи за паковање лека, изузев збирног паковања које се користи приликом транспорта или отпремања. Материјал за паковање може бити за унутрашње (примарни) или спољње (секундарно), у зависности од тога да ли је у директном контакту са производом или није.

Међупроизвод

Делимично процесуиран материјал који мора да буде подвргнут наредним производним корацима пре него што постане полу-производ (производ у *bulk-y*).

Паковање

Све операције, укључујући пуњење и обележавање, којима мора да се подвргне полупроизвод (производ у *bulk-y*) како би се добио готов производ.

Напомена: *Стерилно пуњење се, по правилу, не сматра делом поступка паковања, јер се пуни примарни контејнер, а не финално паковање.*

Полазна супстанца

Свака супстанца која се користи у производњи лекова, изузев материјала за паковање.

Полупроизвод (производ у *bulk-y*)

Производ добијен након завршетка свих поступака производње осим паковања у спољно паковање.

Повраћај

Поступак враћања лека произвођачу или дистрибутеру који може, али не мора, да буде дефект квалитета.

Процес производње

Све операције који се примењују у производњи готовог производа, од пријема полазних материјала, преко обраде/процесирања и паковања, до добијања готовог производа.

Процесна контрола

Провере које се врше у току процеса производње ради праћења и, по потреби, подешавања процеса, како би се обезбедило да производ одговара својој спецификацији. Контрола амбијенталних услова или опреме такође се може сматрати делом процесне контроле.

Производња

Све активности које обухватају набавку полазних супстанци, паковног материјала и производа, процес производње, процесну контролу, контролу квалитета, одобравање супстанци и материјала за производњу, односно пуштање у промет серије готовог производа, складиштење, дистрибуцију лекова и одговарајуће контроле у вези са наведеним активностима.

Произвођач

Произвођач лекова је носилац дозволе за производњу лекова члану 40. Директиве 2001/83/EC.

Процедуре

Опис свих операција које треба извршити, мере предострожности које треба предузети и мере које се примењују а које су, директно или индиректно, везане за производњу лекова.

Радиофармацеутски лекови

Радиофармацеутски лекови или тзв. „радиофармацеутици” су сви лекови који у тренутку када су припремљени за употребу у медицинске сврхе садрже један или више радионуклида (радиоактивних изотопа), члан 1(6) Директиве 2001/83/EC.

Разводник (*manifold*)

Опрема или апарат пројектован тако да омогућује истовремено пуњење једног или више контејнера за гас из истог извора.

Регенерација (*recovery*)

Увођење целе или дела претходно произведене серије захтеваног квалитета у другу серију у одређеној фази поступка производње.

Репроцесирање/прерада

Прерада целе серије или дела серије лека незадовољавајућег квалитета из одређене фазе производње, тако да се након једне или више додатних операција може постићи захтевани квалитет.

Серија

Одређена количина полазних супстанци, материјала за паковање или производа добијених у једном процесу или серији процеса тако да се може очекивати да је хомогена.

Напомена:

Ради завршетка одређене фазе у процесу производње, може да буде неопходно да се серија подели на неколико подсерија, које ће касније бити сједињене у финалну хомогену серију. У случају континуиране производње, серија мора да одговара тачно дефинисаном делу процеса производње, који се карактерише очекиваном хомогеношћу.

У дефиницији контроле квалитета готовог производа датог у Анексу 1. Директиве 2001/83/ЕС, која је допуњена Директивом 2003/63/ЕС, наведено је: „за потребе контроле квалитета готовог производа, серија лека подразумева укупну количину готовог производа (финалног фармацеутског облика) произведеног од исте почетне количине полазних супстанци и које потичу од једне серије производних операција или једног поступка стерилизације или, у случају континуиране производње, укупна количина готовог производа произведена у одређеном временском периоду”.

Систем

Термин „систем” користи се у смислу модела међусобно повезаних активности и техника у циљу формирања организоване целине.

Стандардна оперативна процедура (SOP)

Детаљан опис свих активности које треба извршити, мере предострожности које треба поштовати, а које се директно или индиректно односе на производњу лекова.

Стерилност

Стерилност подразумева одсуство живих микроорганизама. Услови за тест стерилности дати су у Европској фармакопеји.

Течни гас

Гас који приликом пуњења, при нормалној температури и притиску, остаје у течном стању у боци.

Ћелијска култура

Производ *in-vitro* гајених ћелија изолованих из вишећелијског организма.

Унакрсна контаминација

Контаминација материјала или производа другим материјалом или производом.

Усаглашавање/обрачун приноса

Поређење, узимајући у обзир нормална/уобичајена одступања између теоретских и стварно добијених производа или употребљених количина полазних супстанци и материјала.

Чист простор

Простор са дефинисаном амбијенталном контролом честичне и микробиолошке контаминације, који је конструисан и користи се на начин којим је смањено уношење, стварање и задржавање контаминаната у простору.

Напомена:

Различите класе чистоће дефинисане су у Анексу 1 Смерница добре произвођачке праксе

Чист/изоован простор (чиста соба)

Простор који је конструисан и функционише тако да омогућава истовремено испуњавање услова чистог простора и изолованог простора, односно чисте просторије (чиста соба).

ДРУГИ ДЕО

ОСНОВНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРОИЗВОДЊУ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ КОЈЕ СЕ УПОТРЕБЉАВАЈУ У ПРОИЗВОДЊИ ЛЕКОВА

1 Увод

Ове смернице су објављене у новембру 2000. године као Анекс 18 Смерница добре произвођачке праксе у циљу усаглашавања ЕУ регулативе са *ICH Q7A*, а користили су их произвођачи и *GMP* инспектори на добровољној основи. Члан 46 (ф) Директиве 2001/83/ЕС и члан 50 (ф) Директиве 2001/82/ЕС, измењени и допуњени Директивом 2004/27/ЕС, односно 2004/28/ЕС, постављају нове обавезе носиоцима дозволе за производњу да користе само активне супстанце које су произведене у складу са Добром произвођачком праксом за полазне супстанце. У овим директивама се даље наводи да принципи добре произвођачке праксе за полазне супстанце треба да буду усвојени као детаљне смернице. Земље чланице су се сагласиле да текст ранијег Анекса 18 треба да чини основу детаљних смерница које представљају Други део Смерница добре произвођачке праксе.

1.1 Циљ

Ове смернице треба да обезбеде инструкције у погледу добре произвођачке праксе (*GMP*) за производњу активних супстанци у оквиру одговарајућег система управљања квалитетом. Намера је такође да се помогне у обезбеђивању да активне супстанце достигну захтеве у погледу квалитета и чистоће које према наводима или тврдњама оне поседују.

У овим смерницама „производња” подразумева све операције пријема материјала, производње, паковања, препакивања, обезбеђивања, поновног обезбеђивања, контроле квалитета, пуштања у промет, складиштења и дистрибуције активних супстанци и одговарајућих контрола. Термин „треба” означава препоруке за које се очекује да буду примењене, изузев ако се покаже да су неприменљиве, модификоване одговарајућим анексима Смерница добре произвођачке праксе или замењене алтернативом за коју је доказано да може да обезбеди бар подједнак ниво обезбеђења квалитета.

Смернице добре произвођачке праксе као целина не обухватају аспекте безбедности особља запосленог у производњи, нити аспекте заштите животне средине. Ове контроле представљају припадајућу обавезу произвођача и регулисане су другим законским прописима.

Намера ових смерница није да дефинишу захтеве за регистрацију или да модификују захтеве фармакопеје и оне не утичу на могућност одговорних надлежних органа/институција да успоставе специфичне захтеве за регистрацију активних супстанци у контексту дозвола за промет/производњу. Све обавезе у регистрационим документима морају да се испуне.

1.2 Подручје примене

Ове смернице се односе на производњу активних супстанци које се употребљавају у производњи лекова како за хуману, тако и ветеринарску употребу. Оне се односе на производњу стерилних активних супстанци само до фазе непосредно пре него што активни састојак постане стерилан. Стерилизација и асептични поступак израде стерилних активних супстанци нису обухваћени овим смерницама, већ треба да се спроводе у складу са принципима и смерницама добре произвођачке праксе на начин како је наведено у Директиви 2003/94/ЕС и детаљно дато у Смерницама добре произвођачке праксе, укључујући Анекс 1.

У случају ектопаразитика за ветеринарску употребу, осим ових смерница, могу да се користе други стандарди који гарантују да је материјал одговарајућег квалитета.

Ове смернице се не односе на целу крв и плазму, јер Директива 2002/98/ЕС и технички захтеви који подржавају ту директиву дају детаљне захтеве за прикупљање и тестирање крви; међутим, односе се на активне супстанце који су произведене из крви или плазме као сировина.

И на крају, ове смернице се не односе на производе у *bulk*-у. Оне се односе на све остале активне полазне материјале који су предмет било каквих одступања описаних у анексима Смерница добре произвођачке праксе, нарочито у Анексима од 2 до 7, у којима могу да се пронађу додатне смернице за одређене врсте активних супстанци.

Одељак 17 садржи смернице за учеснике у ланцу снабдевања који дистрибуирају или складиште активне супстанце или међупроизводе. Наведене смернице су, у складу са чланом 47. Директиве 2001/83/ЕС, проширене у смерницама о принципима добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове.

Одељак 19 садржи смернице које се односе само на производњу активних супстанци које се користе у производњи лекова намењених за клиничка испитивања, мада треба имати у виду да његову примену, у овом случају, мада се препоручује, законски прописи Заједнице не захтевају.

„Полазни материјал за активну супстанцу” је сировина, међупроизвод или активна супстанца која се користи у производњи активне супстанце и која је уграђена као значајан структурни део у структуру активне супстанце. Полазни материјал за активну супстанцу може да буде комерцијални производ, материјал набављен од једног или више уговорних добављача или произведен од стране самог произвођача активне супстанце. Полазни материјали за активну супстанцу обично имају утврђена хемијска својства и структуру.

Произвођач треба да одреди и документује аргументе за тачку/фазу у којој започиње производња активне супстанце. Код процеса синтезе, ово је познато као тачка/фаза у којој се „полазни материјали за активну супстанцу” уводе у процес. Код других процеса (нпр. ферментација, екстракција, пречишћавање, итд.), ови аргументи треба да се одреде за сваки случај понаособ. У табели 1. дате се инструкције за одређивање тачке/фазе у којој се полазни материјал за активну супстанцу обично уводи у процес. Од ове тачке/фазе па надаље, одговарајућа Добра произвођачка пракса, онако како је дефинисана у овим смерницама, треба да се примењује на производне фазе за ове међупроизводе и/или активне супстанце. Валидација критичних фаза процеса за које је утврђено да утичу на квалитет активне супстанце мора да буде обухваћена. Међутим, треба имати у виду да то што је произвођач одлучио да валидира неку фазу процеса не значи обавезно да је тај део процеса и критичан. смернице из овог документа по правилу треба да се

примењују на фазе обележене сивом бојом у табели 1. То не значи да све приказане фазе треба и да су спроведене до краја. Захтеви добре произвођачке праксе у производњи активних супстанци треба да расту како се процес развија од раних фаза до завршних фаза, пречишћавања и паковања. Физичка обрада активних супстанци, као што је, на пример, гранулација, облагање или физичка манипулација димензијама честица (нпр. млевење, микронизација), треба да се спроводи бар у складу са стандардима ових смерница. Ове смернице се не односе на фазе које претходе првом увођењу утврђене „полазне материје за активну супстанцу”.

У овим смерницама, често се користи термин активни фармацеутски састојак (*API*) и он треба да се сматра за еквивалент термина „активна супстанца”. Речник термина у Одељку 20 Другог дела смернице треба да се примењује само у контексту Другог дела. Неки од ових истих термина су већ дефинисани у Првом делу Смерница добре произвођачке праксе и они се примењују само у контексту Првог дела.

Табела 1: Примена ових смерница на производњу активних фармацеутских супстанци (*API*)

Врста производње	Примена ових смерница на фазе (обележене сивом бојом) које се користе у овој врсти производње				
Хемијска производња	Производња полазне материје за <i>API</i>	Увођење полазне материје за <i>API</i> у процес	Производња међупроизвода (једног или више)	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
<i>API</i> добијена из извора животињског порекла	Прикупљање органа, течности или ткива	Сечење, мешање и/или почетна обрада	Увођење полазне материје за <i>API</i> у процес	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
<i>API</i> екстрахована из извора биљног порекла	Прикупљање биљака	Сечење и почетна(е) екстракција(е)	Увођење полазне материје за <i>API</i> у процес	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
Биљни екстракти који се користе као <i>API</i>	Прикупљање биљака	Сечење и почетна екстракција		Даља екстракција	Физичка обрада и паковање
<i>API</i> која се састоји од биљака које су измрвљене или претворене у прах	Прикупљање биљака и/или гајење и берба	Сечење/мрвљење			Физичка обрада и паковање
Биотехнологија: ферментација/култивација хелија	Успостављање главне банке хелија и радне банке хелија	Одржавање радне банке хелија	Култивација хелија и/или ферментација	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање
„Класична” ферментација ради производње <i>API</i>	Успостављање банке хелија	Одржавање банке хелија	Увођење хелија у ферментацију	Изоловање и пречишћавање	Физичка обрада и паковање

Повећање захтева *GMP*

2 Управљање квалитетом

2.1 Принципи

2.10 За квалитет су одговорна сва лица укључена у производњу.

2.11 Сваки произвођач треба да успостави, документује и примени ефективан систем управљања квалитетом, који подразумева активно учешће руководства и одговарајућег производног особља.

2.12 Систем управљања квалитетом треба да обухвата организациону структуру, процедуре, процесе и ресурсе, као и активности неопходне како би се гарантовала поузданост да ће активни фармацеутски састојак (*API*) бити у складу са постављеном спецификацијом у погледу квалитета и чистоће. Све активности у вези са квалитетом треба да буду дефинисане и документоване.

2.13 Треба да постоји служба(е) за квалитет која је независна од производње и која испуњава задужења како у погледу обезбеђења квалитета (*QA*), тако и контроле квалитета (*QC*). Ово може да се постигне у форми посебних служби за *QA* и *QC*, или као једно лице или група, у зависности од величине и структуре организације.

2.14 Треба именовати лица одговорна за пуштање у промет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*).

2.15 Све активности у вези са квалитетом треба да се евидентирају у време спровођења.

2.16 Свако одступање од успостављених процедура треба да се документује и образложи. Критична одступања треба да се истраже, а истраживање и његове закључке треба документовати.

2.17 Ниједан материјал не треба да се одобри за употребу пре него што се на задовољавајући начин заврши процена од стране службе(и) за квалитет, осим у случају када постоје одговарајући системи који омогућавају такву употребу (нпр. пуштање у промет

под условима карантина као што је описано у Одељку 10.20 или употреба сировина или међупроизвода у очекивању завршетка процена).

2.18 Треба да постоје процедуре за благовремено обавештавање руководства о регулаторним инспекцијама, озбиљним неуспехностима у погледу добре произвођачке праксе, дефектима производа и о мерама предузетим у вези са тим (нпр. рекламације у погледу квалитета, повлачења, регулаторне мере, итд.).

2.19 У циљу постизања квалитета мора да постоји свеобухватно дизајниран и правилно имплементиран систем квалитета који обухвата захтеве добре произвођачке праксе, Контролу квалитета и Управљање ризиком квалитета.

2.2 Управљање ризиком квалитета

2.20 Управљање ризиком квалитета је систематски процес који обухвата процену, контролу, обавештавања и преглед ризика за квалитет активне супстанце, који може да се примењује како проактивно, тако и ретроспективно

2.21 Систем управљања ризиком квалитета треба да обезбеди следеће:

- да се процена ризика заснива на научним сазнањима и стеченом искуству у вези са процесом, као и да је крајњи циљ повезан са заштитом пацијената кроз комуникацију са корисником активне супстанце;
- да је ниво предузетих активности, поступања по процедури и документовања процеса управљања ризиком квалитета сразмеран нивоу ризика.

Примери процеса и примене управљања ризиком квалитета дати су у Смерници *ICH Q9*.

2.31 Служба(е) за квалитет треба да буду укључене у сва питања у вези квалитета.

2.32 Служба(е) за квалитет треба да изврше ревизију и да одобре сва одговарајућа документа у вези са квалитетом.

2.33 Основне одговорности независне(их) службе(и) за квалитет не смеју да се преносе. Ове одговорности треба да буду описане у писменој форми и треба да садрже најмање следеће:

1. Пуштање у промет или одбијање свих активних фармацеутских састојака (*API*). Одобравање или одбијање за употребу међупроизвода изван контроле произвођача *API*;

2. Успостављање система за одобравање или одбијање сировина, међупроизвода, материјала за паковање и обележавање;

3. Преглед комплетне документације о производњи серије и записа лабораторијске контроле критичних процесних корака пре пуштања активног фармацеутског састојка (*API*) у промет;

4. Да обезбеде да су критична одступања истражена и решена;

5. Одобравање свих спецификација и главних упутстава за производњу;

6. Одобравање свих процедура које имају утицај на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*);

7. Да обезбеде спровођење интерних провера;

8. Одобравање уговорних произвођача међупроизвода и активних фармацеутских састојака;

9. Одобравање измена које могу потенцијално да утичу на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*);

10. Преглед и одобравање валидационих протокола и извештаја;

11. Да обезбеде да су рекламације у вези квалитета истражене и решене;

12. Да обезбеде коришћење ефективних система за одржавање и калибрацију критичне опреме;

13. Да обезбеде да је материјал тестиран на одговарајући начин и да постоји извештај са резултатима;

14. Да обезбеде постојање података о стабилности на основу којих се одређују датум поновног тестирања или рок употребе и услова складиштења активних фармацеутских састојака (*API*) и/или међупроизвода када је применљиво; и

15. Вршење прегледа квалитета производа (како је дефинисано у Одељку 2.5).

2.4 Одговорност за производне активности

Одговорност за производне активности треба да буде дефинисана у писменој форми и треба да садржи најмање следеће:

1. Припремање, преглед, одобравање и дистрибуција упутстава за производњу међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) у складу са писаним процедурама;

2. Производња активних фармацеутских састојака (*API*) и, када је применљиво, међупроизвода у складу са претходно одобреним упутствима;

3. Преглед комплетне документације о производњи серије и обезбеђивање да је иста комплетирана и потписана;

4. Обезбеђивање да сва одступања у производњи буду пријављена и процењена, а да су критична одступања истражена и да су закључци евидентирани;

5. Обезбеђивање да су производна постројења чиста и, када је то применљиво, дезинфикована;

6. Обезбеђивање да се врше неопходне калибрације и чување записа о томе;

7. Обезбеђивање да се просторије и опрема одржавају и чување записа о томе;

8. Обезбеђивање ревизије и одобрења валидационих протокола и извештаја;

9. Процена предложених измена у погледу производа, процеса или опреме; и

10. Обезбеђивање да су нова и, када је применљиво, модификована постројења и опрема квалификовани.

2.5 Интерне провере

2.50 У циљу провере усаглашености са принципима добре произвођачке праксе за активне фармацеутске састојке (*API*), треба вршити редовне интерне провере према утврђеном плану.

2.51 Налази интерне провере и корективне мере треба да се документују и доставе одговорном руководству фирме. Предложене корективне мере треба да се обаве благовремено и на ефективан начин.

2.6 Преглед квалитета производа

2.60 Редовне прегледе квалитета активних фармацеутских састојака (*API*) треба спроводити са циљем провере конзистентности процеса. Ови прегледе, по правилу, треба да се спроводе и документују на годишњем нивоу, а они треба да садрже најмање следеће:

– преглед критичних процесних контрола и критичних резултата тестирања активних фармацеутских састојака (*API*);

– преглед свих серија које нису усаглашене са постављеним спецификацијама;

– преглед свих критичних одступања или неусаглашености и истрага у вези са њима;

– преглед свих измена процеса или аналитичких метода;

– преглед резултата програма праћења стабилности;

– преглед свих повраћаја, рекламација и повлачења због неодогавајућег квалитета; и

– преглед адекватности корективних мера.

2.61 Резултати ових прегледа треба да се процене у циљу доношења одлуке да ли треба да се предузму корективне мере или да се изврши ревалидација. Разлоге за наведену корективну меру треба документовати. Предложене корективне мере треба обавити благовремено и на ефективан начин.

3 Особље

3.1 Квалификације особља

3.10 Треба да постоји одговарајући број запослених који су, захваљујући одговарајућем образовању, обуци и/или искуству, квалификовани за вршење и надзор производње међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*).

3.11 Одговорности свих запослених у производњи међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*) треба да буду специфициране у писменој форми.

3.12 Квалификовано особље треба редовно да спроводи обуку и она треба минимално да покрива операције које запослени изводи, као и Добру произвођачку праксу која се она односи на задужења запосленог. О обуци треба водити евиденције. Обуку треба периодично процењивати.

3.2 Лична хигијена

3.20 Особље треба да упражњава добре навике у погледу хигијене и здравља.

3.21 Запослени треба да носе чисту одећу одговарајућу за производну делатност у којој учествују, а одећу треба да мењају кад год је то одговарајуће. Додатне заштитне делове одеће, као што су, на пример, штитници за главу, лице, шаке и руке треба носити када је то потребно, да би се међупроизводи и активни фармацеутски састојци (*API*) заштитили од контаминације.

3.22 Особље треба да избегава директан контакт са међупроизводима или активним фармацеутским супстанцама (*API*).

3.23 Пушење, конзумирање хране, пића, жвакање и држање хране треба да се ограниче на одређене, за то утврђене, зоне одвојене од производних зона.

3.24 Особље које болује од неке заразне болести или има отворене лезије на изложеној површини тела не треба да учествује у активностима које би за последицу могле да имају угрожавање квалитета активних фармацеутских супстанци (*API*). Било које лице за које се било када докаже (медицинским прегледом или на основу надзора) да има очигледну болест или да има отворене лезије, треба да се искључи из активности код којих би такво здравствено стање могло штетно да утиче на квалитет активних фармацеутских састојака (*API*), док се стање не поправи или док квалификовано медицинско особље не утврди да укључење тог лица неће угрозити безбедност или квалитет активних фармацеутских састојака (*API*).

3.30 Консултанти који дају савете у погледу производње и контроле међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) треба да имају довољно образовања, обуке и искуства, или било коју комбинацију наведеног, да би могли да дају савете у погледу питања за које су ангажовани.

3.31 Треба да се воде записи у којима се наводе име, адреса, квалификације и врста услуга које пружају ови консултанти.

4 Зграде и постројења/погони

4.1 Дизајн и конструкција

4.10 Зграде и постројења/погони који се користе за производњу међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*) треба да буду лоцирани, дизајнирани и конструисани тако да олакшавају чишћење, одржавање и операције, на начин који одговара врсти и фази производње. Постројења/погони треба, такође, да буду пројектовани тако да се минимизира потенцијална контаминација. У случају када су утврђене микробиолошке спецификације за међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*), постројења/погони треба, такође, да буду пројектовани тако да, колико је то могуће, ограниче изложеност непожељним микробиолошким контаминантима.

4.11 Зграде и постројења/погони треба да имају одговарајући простор за правилан распоред опреме и материјала како би се спречиле замене и контаминација.

4.12 Када опрема сама по себи (нпр. затворени или изоловани системи) пружа одговарајућу заштиту материјала, таква опрема може да буде напољу.

4.13 Ток кретања материјала и особља кроз зграду или постројења/погоне треба да се успостави тако да спречава замене или контаминацију.

4.14 Треба да постоје дефинисане зоне или други системи контроле за следеће активности:

- Пријем, идентификацију, узорковање и карантин улазних материјала, у очекивању одлуке о одобравању или одбијању;
- Карантин пре одобравања или одбијања међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*);
- Узорковање међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*);
- Чување одбијених материјала пре даљег уклањања (нпр. повраћај, репроцесирање или уништавање);
- Складиштење одобреног материјала;
- Производне операције;
- Операције паковања и обележавања; и
- Лабораторијске операције.

4.15 За особље треба обезбедити одговарајуће чисте санитарне просторије и тоалете. По потреби, ове санитарне просторије треба да буду снабдеване топлом и хладном водом, сапуном или детергентом, апаратом за сушење руку или убрусима за једнократну употребу. Санитарне просторије и тоалети треба да буду одвојени од производних зона, али лако доступни из њих. Такође, треба обезбедити одговарајуће просторије за туширање и/или пресvlaчење, тамо где је то потребно.

4.16 Лабораторијске зоне/операције, по правилу, треба да буду одвојене од производних. Неке лабораторијске зоне, а посебно оне које се користе за контролу током процеса, могу да се налазе у производним зонама, под условом да операције производног процеса не утичу штетно на прецизност лабораторијских мерења, као и да лабораторија и њене операције не утичу штетно на производни процес или на међупроизводе или активне фармацеутске састојке (*API*).

4.2 Помоћни системи

4.20 Сви помоћни системи који могу да утичу на квалитет производа (нпр. системи за пару, гасове, компримовани ваздух, и систем загревање, вентилацију и климатизацију ваздуха) треба да су квалификовани и да се на одговарајући начин прате, као и да се предузимају одговарајуће мере у случају прекорачења лимита. Цртежи ових система треба да буду на располагању.

4.21 Тамо где за то постоји потреба, неопходно је обезбедити одговарајуће системе за вентилацију, филтрацију и одвод ваздуха.

Ови системи треба да буду дизајнирани и конструисани тако да се минимизира ризик од контаминације и унакрсне контаминације и да су опремљени уређајима за контролу ваздушног притиска, микроорганизама (када је то потребно), прашине, влажности и температуре, у складу са фазом производње. Посебну пажњу треба посветити зонама у којима су активни фармацеутски састојци (*API*) непосредно изложени окружењу.

4.22 Ако ваздух рециркулише у производним зонама, потребно је предузети одговарајуће мере ради контроле ризика од контаминације и унакрсне контаминације.

4.23 Фиксирани цевоводи треба да се идентификују на одговарајући начин. Ово може да се постигне обележавањем са знаком садржаја појединачних линија, путем документације, компјутерским системима за контролу или на други начин. Цевоводи треба да буду постављени тако да се избегну ризици од контаминације међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*).

4.24 Одводи треба да буду одговарајућих димензија и треба, када је то потребно, да имају ваздушну кочницу или погодан уређај који спречава враћање садржаја у сифон.

4.3 Вода

4.30 Потребно је да се докаже да је вода која се користи у производњи активних фармацеутских супстанци (*API*) погодна за ту намену.

4.31 Уколико није другачије оправдано, вода која се користи у производњи треба да задовољава бар захтеве из смерница Светске здравствене организације (*WHO*) за квалитет воде за пиће.

4.32 Ако квалитет воде за пиће није довољан за обезбеђивање квалитета активног фармацеутског састојка (*API*) и ако су постављени строжији захтеви у погледу хемијског и/или микробиолошког квалитета воде, треба да се утврде одговарајуће спецификације за физичке/хемијске особине, укупан број микроорганизама, непожељних организама и/или ендотоксина.

4.33 Када ради постизања дефинисаног квалитета произвођач врши третман/пречишћавање воде која се користи у процесу, процес третмана/пречишћавања воде треба да се валидира и контролише уз успостављање акционих лимита.

4.34 У случају када произвођач нестерилног активног фармацеутског састојка (*API*) наводи или тврди да је он погодан за даљу употребу у производњи стерилног лека (медицинског производа), вода која се користи у фазама финалног изоловања и пречишћавања мора да се прати и контролише у погледу укупног броја микроорганизама, непожељних организама и ендотоксина.

4.4 Затворене зоне

4.40 Наменске производне зоне које могу да обухватају постројења/погоне, системе за ваздух и/или процесну опрему, треба да се користе у производњи високо сензибилизирајућих материјала, као што су, на пример, пеницилини и цефалоспорици.

4.41 Наменске производне зоне треба обезбедити и када се у производњи употребљава материјал инфективне природе или високе фармаколошке активности или токсичности (нпр. неки стероиди или цитотоксични антиканцерозни агенси), изузев ако се успоставе и одржавају процедуре валидиране инактивације и/или чишћења.

4.42 Одговарајуће мере треба да се успоставе и примењују ради превенције унакрсне контаминације од особља, материјала, итд. при преласку из једне наменске зоне у другу.

4.43 Било која производна активност (укључујући мерење, млевење, или паковање) која се односи на високо токсичне нефармацеутске материјале, као што су, на пример, хербициди и пестициди, не сме да се спроводи у погонима и/или опреми које се користе за производњу активних фармацеутских супстанци (*API*). Руковање и складиштење ових високо токсичних нефармацеутских материјала треба да буде одвојено од активних фармацеутских састојака (*API*).

4.5 Осветљење

4.50 У свим зонама треба да се обезбеди адекватно осветљење, како би се олакшало чишћење, одржавање и одговарајуће операције.

4.60 Отпадне воде, одбачени материјал и други отпад (нпр. чврсти, течни или гасовити нус производи из производње) унутар или из зграда и непосредне околине треба да се одлажу на безбедан, благовремен и хигијенски исправан начин. Неопходно је јасно идентификовати контејнере и/или цеви за отпадни материјал.

4.7 Хигијенске мере и одржавање

4.70 Зграде које се користе за производњу међупроизвода и активних фармацеутских супстанци (*API*), треба прописно одржавати и поправљати и држати у чистом стању.

4.71 Треба успоставити писане процедуре у којима су додељена задужења за одржавање хигијене и описани планови чишћења, методе, опрема и материјали који се користе у чишћењу зграда и постројења/погона.

4.72 Када је то неопходно, треба да се успоставе и писане процедуре за употребу погодних родентицида, инсектицида, фунгицида, фумигационих средстава, као и средстава за чишћење и одржавање хигијене, како би се спречила контаминација опреме, сировина, материјала за паковање/обележавање, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*).

5 Процесна опрема

5.1 Дизајн и конструкција

5.10 Опрема која се користи за производњу међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*) треба да буде постављена на начин одговарајући за намеравану употребу, чишћење, санитизацију (где је то потребно) и одржавање.

5.11 Опрема треба да буде конструисана тако да површине које долазе у додир са сировинама, међупроизводима, или активним фармацеутским састојцима (*API*) не утичу неповољно на квалитет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*) у односу на званичне или друге успостављене спецификације.

5.12 Опрему за производњу треба користити само у оквиру квалификованог радног опсега.

5.13 Већу опрему (нпр. реактори, контејнери за складиштење) и трајно инсталиране процесне линије који се користе при производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), треба на одговарајући начин идентификовати.

5.14 Супстанце које утичу на функционисање опреме, као што су средства за подмазивање, флуиди за загревање или хлађење, не треба да долазе у додир са међупроизводима или активним фармацеутским састојцима (*API*) на начин који би могао изменити њихов квалитет у односу на званичне или друге успостављене спецификације. Било каква одступања од овога треба да се процене како би се гарантовало да нема никаквих штетних ефеката у вези са погодношћу материјала у односу на његову намену. Када год је могуће, треба користити лубриканси и уља прехранбеног квалитета.

5.15 Када год је потребно, треба користити затворену или изоловану опрему. Када се користи отворена опрема или када се опрема отвара, треба предузети одговарајуће мере предострожности како би се минимизирао ризик од контаминације.

5.16 Потребно је да постоји комплет цртежа опреме и критичних инсталација (нпр. инструмената и помоћних система), који одговарају тренутном стању.

5.2 Одржавање и чишћење опреме

5.20 За превентивно одржавање опреме треба успоставити планове и процедуре (укључујући и доделу задужења).

5.21 Треба успоставити писане процедуре за чишћење опреме и њено касније пуштање у употребу у производњи међупроизвода и активних фармацеутских супстанци (*API*). Процедуре чишћења треба да садрже довољно детаља како би се оператерима омогућило чишћење целокупне опреме на поновљив и ефекативан начин. Ове процедуре треба да садрже:

- Одређивање одговорности за чишћење опреме;
- Планове чишћења, укључујући и, где је то применљиво, планове санитизације;

– Комплетан опис метода и материјала, укључујући и разблажење/концентрацију средстава за чишћење која се користе за чишћење опреме;

– Упутство за расклапање и поновно склапање сваког појединачног дела опреме како би се обезбедило одговарајуће чишћење, када је то применљиво;

– Упутство за уклањање или брисање ознака претходне серије;

– Упутство за заштиту чисте опреме од контаминације пре употребе;

– Контрола чистоће опреме непосредно пре употребе, ако је изводљиво; и

– Успостављање максималног времена које може да протекне од завршетка процеса производње и чишћења опреме, када је то применљиво.

5.22 Опрема и уређаји треба да се чисте, чувају, и када је то потребно, подвргну санитизацији или стерилизацији како би се спречила контаминација или пренос материјала који би могао да измени квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка изнад прописаних или других успостављених спецификација.

5.23 Када је опрема намењена за континуирану производњу или кампањску производњу узастопних серија истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), опрему треба чистити у одговарајућим интервалима како би се спречило нагомилавање и пренос контаминаната (нпр. деградациони производи или непожељни нивои микроорганизама).

5.24 Ненаменска опрема треба да се чисти између процеса производње различитих производа како би се спречила унакрсна контаминација.

5.25 Потребно је да се дефинишу и оправдају критеријуми прихватљивости за остатке (резиде), као и избор процедура чишћења и средстава за чишћење.

5.26 Опрема треба да се на одговарајући начин обележи у погледу садржаја и статуса чистоће.

5.3 Калибрација

5.30 Опрему за контролу, мерење тежине, мерење димензија, мониторинг и тестирање, а која је критична за обезбеђивање квалитета међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) треба калибрисати у складу са писаним процедурама и према успостављеном плану.

5.31 Калибрацију опреме треба вршити према стандардима који су у складу са сертифициваним стандардима, ако такви постоје.

5.32 Треба да се чувају и прате записи о калибрацијама.

5.33 Тренутни калибрациони статус критичне опреме треба да буде познат и да може да се провери.

5.34 Инструменте који не задовољавају критеријуме у погледу калибрације не треба користити.

5.35 Потребно је да се истраже одступања од одобрених стандарда за калибрацију код критичних инструмената, како би се утврдило да ли су она могла да имају утицај на квалитет међупроизвода (једног или више) или активног(их) фармацеутског(их) састојка(ака) (*API*) произведених употребом те опреме од последње успешне калибрације.

5.4 Компјутеризовани системи

5.40 Потребно је да се валидирају компјутеризовани системи који имају утицај на Добру произвођачку праксу. Обим и опсег валидације зависе од различитости, комплексности и критичности компјутеризоване апликације.

5.41 Одговарајућом инсталационом квалификацијом и операционом квалификацијом треба да се докаже погодност компјутерског хардвера и софтвера за извршење планираних активности.

5.42 За комерцијално доступан софтвер који је квалификован не захтева се исти ниво тестирања. Ако постојећи систем није валидиран у тренутку инсталације, може да се спроведе ретроспективна валидација ако је доступан одговарајућа документација.

5.43 За компјутеризоване системе треба обезбедити довољно контролних механизма како би се спречило недозвољен приступ или измена података. Потребно је да се успоставе контроле којим се спречава губљење података (нпр. систем се угасио, а подаци

нису запамћени). Треба да постоји евиденција/запис било какве извршене измене података, претходног уноса, ко је извршио измену и када је извршена измена.

5.44 Потребно је да се успоставе писане процедуре за функционисање и одржавање компјутеризованих система.

5.45 Када се критични подаци уносе ручно, треба да се успостави додатна контрола тачности уноса. Ову додатну контролу може да обавља други оператер или сам систем.

5.46 Потребно је да се евидентирају и истраже инциденти у вези са компјутеризованим системима, а који могу да утичу на квалитет међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*), или који могу да утичу на поузданост записа или резултата тестирања.

5.47 Измене компјутеризованог система треба да се врше у складу са процедуром за измену и потребно их је формално одобрити, документовати и тестирати. Треба да се воде записи о свим изменама, укључујући и модификације и појачавања хардвера, софтвера и било које друге критичне компоненте ових система. Ови записи треба да докажу да се систем одржава у валидираном статусу.

5.48 За случајеве када због пада, отказа или кvara система може да дође до трајног губитка записа, потребно је обезбедити резервне копије. Начин заштите података треба да се успостави за све компјутеризоване системе.

5.49 Подаци могу да се евидентирају и на други начин осим компјутеризованим системом.

6 Документација и записи

6.1 Документациони систем и спецификације

6.10 Сва документа која се односе на производњу међупроизвода или активних фармацеутских супстанци (*API*) треба да се припремају, прегледају, одобравају и дистрибуирају у складу са писаним процедурама. Таква документа могу да буду у папирном или у електронском облику.

6.11 Издавање, ревизија, замена и повлачење свих докумената треба да се контролише одржавањем историјата ревизија.

6.12 Треба да се успостави процедура за чување свих одговарајућих докумената (нпр. извештаји о историјату развоја, извештаји о повећању нивоа производње од величине развојних до величине комерцијалних серија, извештаји о техничком трансферу, извештаји о валидацији процеса, записи о обуци, о производњи, о контроли и о дистрибуцији). За ова документа треба да се наведе период чувања.

6.13 Све записе о производњи, контроли и дистрибуцији треба чувати најмање годину дана после истека рока трајања серије. Код активних фармацеутских састојака (*API*) код којих је одређен датум поновног тестирања (*retest*), записе треба чувати најмање три године од када је серија у потпуности дистрибуирана.

6.14 Када се врше уноси података у записе, они треба, одмах након извршења активности, да се уносе на неизбрисив начин, на местима предвиђеним за уносе тих података и треба да садрже потпис или параф особе која их уноси. Исправке уноса треба да носе датум и потпис, а првобитни унос података треба да остане и даље читљив.

6.15 У току дефинисаног периода чувања, оригинали или копије записа треба да буду одмах расположиви на месту производње где су извршене активности на које се записи односе. Прихватљиво је када записи могу одмах да се доставе, односно повуку са друге локације електронским путем или на други начин.

6.16 Спецификације, упутства, процедуре и записи могу да се чувају или у облику оригинала или као веродостојне копије, као што су, на пример, фотокопије, микрофилм, *mikrofiche* или друге верне копије оригиналних записа. Када се користе редукционе технике, као што су, на пример, прављење микрофилмова или електронских записа, треба имати спремну одговарајућу опрему за повраћај и средства за израду копије штампане на папиру.

6.17 Треба успоставити и документовати спецификације за сировине, за међупроизводе када је потребно, активне фармацеутске састојке (*API*) и материјале за паковање и обележавање. Осим тога, спецификације су потребне и за неке друге материјале као што су помоћна средства у производњи, заптивци или други материјали који се користе у току производње међупроизвода или

активних фармацеутских супстанци (*API*), а који могу да имају критичан утицај на квалитет. За параметре процесне контроле треба да се успоставе и документују критеријуми прихватљивости.

6.18 Ако се на документима користе електронски потписи, они треба да буду ауторизовани и заштићени.

6.2 Записи о чишћењу и употреби опреме

6.20 Записи о употреби важније опреме, чишћењу, санитизацији и/или стерилизацији и одржавању треба да садрже датум, време (ако је одговарајуће), назив производа и број сваке серије произведене на тој опреми, као и идентификационе податке о опрему који је извршио чишћење и одржавање.

6.21 Ако је опрема наменска за производњу једног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), нису неопходни појединачни записи о опреми ако следљивост серија међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) може да се прати. У случају наменске опреме, записи о чишћењу, одржавању и употреби опреме могу да представљају део евиденције о производњи серије или да се воде засебно.

6.3 Записи о сировинама/полазним супстанцама, међупроизводима, материјалима за обележавање и паковање активних фармацеутских састојака (*API*)

6.30 Записи који се воде треба да садрже следеће податке:

- Име произвођача, идентитет и количину сваке пошиљке сваке серије сировина, међупроизвода или материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (*API*); име добављача; контролни број(еви) добављача, ако је(су) познат(и) или неки други идентификациони број; број на пријемном документу пошиљке; и датум пријема пошиљке;

- Резултати било каквих извршених тестова или испитивања и закључци изведени на основу њих;

- Записи о праћењу употребе материјала;

- Документација о испитивању и прегледу усклађености материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (*API*) са успостављеним спецификацијама; и

- Коначна одлука у погледу одбијених сировина, међупроизвода или материјала за паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (*API*).

6.31 Примерак одобрених етикета треба сачувати ради поређења са издатим.

6.4 Главна упутства за производњу (Главне евиденције о производњи и контроли)

6.40 Како би се обезбедила униформност од серије до серије, потребно је да главна упутства за производњу сваког међупроизвода и активног фармацеутског састојка (*API*) припреми, датира и потпише једна особа, а да их независно провери, датира и потпише особа из службе(и) за квалитет.

6.41 Главна упутства за производњу треба да садрже следеће податке:

- Назив међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) који се производи и референтна шифра идентификационог документа, ако је исто применљиво;

- Комплетан списак сировина и међупроизвода означених називима или шифрама који су довољно специфични да на основу њих може да се идентификује било која посебна карактеристика у погледу квалитета;

- Прецизно исказане количине или пропорционалан однос сваке сировине или међупроизвода која ће се употребити, укључујући и мерну јединицу. Када количина није дефинисана, треба приложити обрачун за сваку величину серије или ниво производње. Када су наведене, треба образложити и варијације у погледу количина;

- Место где ће се вршити процес производње и главна производна опрема која ће се користити;

Детаљна упутства за производњу, укључујући следеће:

- редослед кога се треба придржавати,

- распон вредности процесних параметара који ће се користити,

- упутство за узорковање и процесне контроле са критеријумима прихватљивости, где је то применљиво,
- временски рокови за завршетак појединачних процесних корака и/или целог процеса, где је то применљиво, и
- очекивани опсег приноса у одговарајућим фазама процеса или временским периодима;
- Када је применљиво, треба се придржавати посебних напомена и мера предострожности или упућивања на исте; и
- Упутства за услове складиштења међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) како би се осигурала њихова погодност за употребу, укључујући и материјале за паковање и обележавање, као и посебне услове складиштења са временским роковима, где је то применљиво.

6.5 Евиденције о производњи серије (Евиденције о производњи и контроли серије)

6.50 Евиденције о производњи серије треба припремити за сваки међупроизвод и активни фармацеутски састојак (*API*), а оне треба да садрже потпуне информације у вези са производњом и контролом сваке серије. Евиденцију о производњи серије треба проверити пре њеног издавања како би се осигурало да је то важећа и исправна верзија, која је прецизна репродукција одговарајућег главног упутства за производњу. Ако се Евиденција о производњи серије изводи из неког засебног дела главног документа, онда тај документ треба да садржи упућивање на важеће главно упутство за производњу које је употребљено.

6.51 Ове евиденције треба да буду обележене јединственим бројем серије или идентификационим бројем, и датирани и потписани при издавању. У случају континуиране производње, шифра производа заједно са датумом и временом може да послужи као јединствени идентификациони параметар до додељивања коначног броја.

6.52 Документација о завршетку сваке значајне фазе у Евиденцијама о производњи серије (евиденције о производњи и контроли серије) треба да садржи следеће:

- Датуме и, када је то применљиво, времена;
- Идентитет употребљене главне опреме (нпр. реактори, опрема за сушење, млинови, итд.);
- Јединствену идентификацију сваке серије, укључујући количине, мере и бројеве серије сировина, међупроизвода или било каквих репроецираних материјала коришћених за производњу;
- Добијене резултате евидентираних за кључне процесне параметре;
- Било какво извршено узорковање;
- Потписе особе које обављају и директно надгледају или проверавају сваки критичан корак у операцији;
- Резултате процесних и лабораторијских тестова;
- Добијени принос у одговарајућим фазама производње или временским периодима;
- Опис материјала за паковање и обележавање за међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*);
- Репрезентативни примерак етикете активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, ако се исти стављају у промет;
- Било какво примећено одступање, његова процена, спроведена истрага (уколико је применљиво) или упућивање на ту истрагу ако се засебно чува; и
- Резултате тестова за пуштање у промет.

6.53 Треба успоставити и придржавати се писаних процедура за истрагу критичних одступања или резултата ван спецификације за серију међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*). Истрага треба да се прошири и на друге серије које могу да буду у вези са наведеним неусаглашеностима или одступањем.

6.6 Евиденције о лабораторијској контроли

6.60 Евиденције о лабораторијској контроли треба да садрже комплетне податке добијене из свих тестова спроведених ради провере испуњавања успостављених спецификација и стандарда, укључујући и следећа испитивања и тестове:

- Опис узорака добијених за тестирање, укључујући назив или порекло материјала, број серије или другу шифру за разликовање, датум узимања узорка, и када је то применљиво, количину и датум када је узорак примљен на тестирање;

– Навод или упућивање на сваку коришћену методу тестирања;

- Податак о тежини или количини узорка коришћеног за сваки тест, како је и описано у методи; подаци о или упућивање на припрему и тестирање референтних стандарда, реагенса и стандардних раствора;

– Комплетна евиденција свих изворних података добијених при сваком тесту, поред графикана, дијаграма и лабораторијских спектрометријских резултата, правилно идентификованим тако да приказују специфични материјал и серију који су тестирани;

- Записи о свим обрачунима извршеним у вези са тестом, укључујући, на пример, мерне јединице, факторе прерачунавања и факторе еквиваленције;

– Изјава о резултатима теста у односу на успостављене критеријуме прихватљивости;

- Потпис особе која је извршила сваки тест и датум(и) вршења тестова; и

– Датум и потпис друге особе која је проверила оригиналне записе у погледу прецизности, комплетности и усклађености са успостављеним стандардима.

6.61 Детаљни записи треба да се воде и о следећем:

- Било каквим модификацијама успостављене аналитичке методе;

– Периодичној калибрацији лабораторијских инструмената, апарата, мерних инструмената и инструмената за евидентирање;

- Свим тестовима стабилности спроведеним код активних фармацеутских састојака (*API*); и

– Истрагама у вези резултата ван спецификација (*OOS*).

6.7 Преглед Евиденције о производњи серије

6.70 За преглед и одобравање Евиденција о производњи и лабораторијској контроли серије, укључујући паковање и обележавање, треба успоставити и придржавати се писаних процедура, како би се утврдила усклађеност међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) са успостављеним спецификацијама, пре него што се серија пусти у промет или дистрибуира.

6.71 Служба(е) за квалитет треба да изврши(е) преглед и одобри(е) Евиденције о производњи и лабораторијској контроли серије за критичне процесне кораке, пре пуштања у промет или дистрибуције серије активног фармацеутског састојка (*API*). Преглед записа о производњи и лабораторијској контроли за процесне кораке који нису критични може да изврши квалификовано производно особље или особље других служби на основу процедура одобрених од стране службе(и) за квалитет.

6.72 Све извештаје о одступањима, истрагама и резултатима ван спецификације треба прегледати у оквиру прегледа Евиденције о производњи серије пре него што се она пусти у промет.

6.73 Служба(е) за квалитет може(гу) служби за производњу да пренесе(у) задужење и овлашћење за одобравање за употребу међупроизвода, осим за оне међупроизводе који се испоручују на место ван контроле произвођача.

7 Управљање материјалима

7.1 Опште контроле

7.10 Треба да постоје писане процедуре које описују пријем, идентификацију, карантин, складиштење, руковање, узорковање, тестирање и одобравање или одбијање материјала.

7.11 Произвођачи међупроизвода и/или активних фармацеутских састојака (*API*) треба да имају систем за процену добављача критичних материјала.

7.12 Материјале треба набављати у складу са одобреним спецификацијама, од једног или више добављача одобрених од стране службе(и) за квалитет.

7.13 Ако добављач критичног материјала није и произвођач тог материјала, онда произвођач међупроизвода и/или активног фармацеутског састојка (*API*) треба да зна име и адресу тог произвођача.

7.14 У случају промене извора набавке критичних сировина/полазних материјала треба поступати у складу са Одељком 13, Контрола измена.

7.20 Приликом пријема а пре прихватања, сваки контејнер или група контејнера са материјалом мора да се прегледа визуелно у погледу исправности обележавања (укључујући везу између назива који користи добављач и интерног назива, ако се они разликују), оштећења контејнера, нарушеног печатења и евидентног отварања или контаминације. Материјале треба држати у карантину док се не изврши узорковање, испитивање или тестирање, према потреби, и док се не одобре за употребу.

7.21 Пре мешања пристиглих материјала са постојећим залихама (нпр. растварачи или залихе у силосима/резервоарима), потребно је да се они идентификују као исправни, тестирани, када је то применљиво, и одобрени за употребу. Треба да постоје процедуре за спречавање да се пристигли материјали погрешно додају постојећим залихама.

7.22 Ако се испоруке материјала у *bulk*-у врше у ненаменским цистернама, потребно је да се обезбеди да не дође до унакрсне контаминације из цистерне. Ово се може проверити на један или више од следећих начина:

- потврда о чишћењу,
- тестирање на трагове нечистоћа,
- провера (*audit*) добављача.

7.23 Велики контејнери за складиштење и њима припадајући разводници (*manifold*) и линије за пуњење и пражњење треба буду на одговарајући начин идентификовани/обележени.

7.24 Сваком контејнеру или групи контејнера (серије) материјала треба да се додели и да се идентификује јединственом шифром, бројем серије или пријемним бројем. Овај број треба да се користи при евидентирању распореда сваке серије. Треба да постоји систем за идентификацију статуса сваке серије.

7.3 Узорковање и тестирање пристиглих материјала за производњу

7.30 Треба спровести најмање један тест за проверу идентитета сваке серије материјала, са изузетком материјала наведеног у тачки 7.32. Сертификат анализе добављача може да се употреби уместо вршења других тестова, под условом да произвођач има успостављен систем за оцену и проверу добављача.

7.31 Одобравање добављача треба да садржи процену која пружа адекватан доказ (нпр. ранија историја квалитета) да произвођач може редовно да добија материјал који је у складу са спецификацијама. Треба спровести комплетну анализу на најмање три серије материјала пре него што произвођач интерно редукује обим тестирања. Међутим, као минимум, у одговарајућим интервалима треба да се изврши комплетна анализа и да се упореди са сертификатима анализе добављача. Поузданост сертификата анализе треба проверавати у редовним интервалима.

7.32 Помоћна средства за производњу, опасне или високо токсичне сировине, друге специјалне материјале или материјале који се преносе у друге производне погоне у оквиру исте компаније, није потребно тестирати ако је прибављен произвођачев Сертификат анализе који доказује да су ове сировине усклађене са успостављеним спецификацијама. Визуелни преглед контејнера, обележавања и евидентирање бројева серија треба да буде од помоћи при утврђивању идентитета ових материјала. Недостатак тестирања ових материјала на лицу места треба оправдати и документовати.

7.33 Узорци треба да буду репрезентативни за серију материјала из које су узети. У методама узорковања треба да се наведе број контејнера који ће се узорковати, део контејнера из кога ће се узорковати и количину материјала која ће се узети из сваког контејнера. Број контејнера који ће се узорковати и величину узорка треба одредити на основу плана узорковања за који су узети у обзир критичност материјала, варијабилност материјала, ранија историја квалитета добављача и количина потребна за анализу.

7.34 Узорковање треба да се врши на утврђеним локацијама и у складу са процедурама успостављеним тако да се спречи контаминација материјала који се узима за узорковање, као и контаминација других материјала.

7.35 Контејнере из којих се узимају узорци треба отварати пажљиво и потом их треба поново затворити. Потребно их је обележити са назнаком да је из њих узет узорак.

7.40 Материјалима треба руковати и складиштити их на начин којим се спречава разграђивање, контаминација и унакрсна контаминација.

7.41 Материјал који се складишти у буредама, врећама или кутијама од влакана не треба да се држи на поду, и када је применљиво, треба да се смести тако да се омогући чишћење и провера.

7.42 Материјали треба да се складиште под условима и у временском периоду који неће штетно утицати на њихов квалитет и по правилу треба да се води рачуна о томе да се прво користе најстарије залихе.

7.43 Одређени материјали у одговарајућим контејнерима могу да се држе на отвореном, под условом да идентификационе ознаке остану читљиве и да се контејнери на одговарајући начин очисте пре отварања и употребе.

7.44 Одбијене материјале треба као такве обележити и држати их под условима карантина, тако да се спречи њихова неовлашћена употреба за производњу.

7.5 Поновна процена/преиспитивање

7.50 Материјале треба поново процењивати, када је то применљиво, како би се утврдила њихова погодност за употребу (нпр. после продуженог складиштења или излагања топлоти или влази).

8 Производња и процесна контрола

8.1 Производне операције

8.10 Сировине за производњу међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*) треба размеравати или мерити под одговарајућим условима који не утичу на њихову погодност за употребу. Уређаји за мерење тежине и остала мерења треба да поседују прецизност која одговара њиховој намени.

8.11 Ако је материјал подељен на мање количине ради каснијег коришћења у производним операцијама, контејнер у коме се материјал држи треба да буде одговарајући и обележен на такав начин да буду доступне следеће информације:

- Назив материјала и/или шифра артикла;
- Пријемни или контролни број;
- Тежина или мере материјала у новом контејнеру, и
- Датум поновне процене или поновног тестирања ако је применљиво.

8.12 Критичне операције мерења тежине, других мерења или размеравања на мање количине треба обављати под надзором или их треба подвргнути еквивалентној контроли. Пре употребе, производно особље треба да провери да ли су то материјали који су наведени у Евиденцији о производњи серије за конкретан међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*).

8.13 Друге критичне активности треба обављати под надзором или их треба подвргнути еквивалентној контроли.

8.14 Добијени приноси треба да се упореде са очекиваним приносима за одређене кораке производног процеса. Очекиване приносе са одговарајућим опсегом треба утврдити на основу података претходно добијених на лабораторијском, нивоу пилот/пробне производње или на основу производних података. Треба истражити одступања од приноса утврђених за критичне кораке процеса, како би се утврдио њихов утицај или потенцијални утицај на коначан квалитет серија које су у питању.

8.15 Сва одступања треба документовати и објаснити. Свако критично одступање треба истражити.

8.16 Процесни статус већих јединица опреме треба да се наведе или на појединачним јединицама опреме или путем одговарајуће документације, компјутеризованих контролних система или на неки други начин.

8.17 Материјали за репроцесирање или прераду треба да се контролишу на одговарајући начин како би се спречила њихова неовлашћена употреба.

8.2 Временски рокови

8.20 Ако су у главним упутствима за производњу наведени временски рокови (видети тачку 6.41), тих се временских рокова

треба придржавати како би се обезбедио квалитет међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*). Одступања треба документовати и проценити. Временски рокови могу бити неодговарајући када процес траје до постизања неке циљне вредности (нпр. подешавање pH, хидрогенација, сушење до претходно специфицираног нивоа) јер је завршавање реакција или процесних корака условљено узорковањем и тестирањем током процеса.

8.21 Међупроизводи који се чувају до наставка производње треба да се складиште у одговарајућим условима како би се обезбедила њихова погодност за употребу.

8.3 Узорковање и контроле током процеса (процесна контрола)

8.30 Потребно је успоставити писане процедуре за праћење тока и контролу извршења оних процесних корака који узрокују варирање карактеристика квалитета међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*). Процесне контроле и њихове критеријуме прихватљивости треба дефинисати на основу података добијених током фазе развоја или на основу историјских података.

8.31 Критеријуми прихватљивости и врста и обим тестирања могу да зависе од природе међупроизвода или активног фармацеутског састојка који се производе, од реакције или процесног корака који се спроводи, као и од степена до кога процес утиче на варијабилност у квалитету производа. Мање строге процесне контроле могу да буду прикладне за ране процесне кораке, док су строжије контроле прикладније за касније процесне кораке (нпр. фазе изоловања и пречишћавања).

8.32 Критичне процесне контроле (и критичан мониторинг процеса), укључујући контролне тачке и методе, треба да буду наведене у писменој форми и одобрене од службе(и) за квалитет.

8.33 Процесне контроле може да обавља квалификовано особље у производном погону и да се процесни параметри подесе без претходног одобрења службе(и) за квалитет, ако се подешавања врше у оквиру претходно утврђених лимита одобрених од стране службе(и) за квалитет. Сви тестови и резултати треба да се у потпуности документују као део Евиденције о производњи серије.

8.34 У писаним процедурама треба да се опишу методе узорковања материјала у току процеса, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*). Планови и процедуре узорковања треба да се заснивају на научно валидним праксама узорковања.

8.35 Узорковање током процеса треба да се спроводи применом процедура које су успостављене тако да се спречи контаминација узоркованог материјала и других међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*). Потребно је успоставити процедуре којима се гарантује интегритет узорака после прикупљања.

8.36 Истраге у вези резултата ван спецификација (*OOS*) по правилу нису потребне за тестове процесне контроле који се врше у сврху праћења и/или прилагођавања процеса.

8.4 Мешање серија међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*)

8.40 За потребе овог документа, мешање се дефинише као процес комбиновања материјала у оквиру исте спецификације, а у циљу производње хомогеног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*). Мешање делова појединачних серија током процеса (нпр. сакупљање неколико пуњења центрифуге из једне кристалizacione серије) или комбиновање делова из неколико серија ради даље обраде сматра се делом производног процеса и не сматра се мешањем.

8.41 Сериије које одступају од спецификација не треба мешати са другим серијама у циљу постизања захтева спецификација. Свака серија која је у саставу мешавине треба да је пре мешања произведена применом успостављеног процеса, треба да је појединачно тестирана и да је утврђено да одговара одговарајућој спецификацији.

8.42 Прихватљиве операције мешања обухватају, али нису ограничене на следеће:

- Мешање малих серија како би се повећала величина серије;
- Мешање остатака (нпр. релативно малих количина изолованог материјала) из серија истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) у циљу формирања једне серије.

8.43 Процеси мешања треба адекватно да се контролишу и документују, а серија добијена мешањем треба да се тестира у погледу усклађености са успостављеним спецификацијама, када је то применљиво.

8.44 Евиденција о процесу мешања треба да омогући следљивост до појединачних серија које сачињавају мешавину.

8.45 Када су критичне физичке особине активног фармацеутског састојка (*API*) (нпр. активни фармацеутски састојци намењени за производњу чврстих фармацеутских облика или суспензија), операције мешања треба да се валидирају да би се доказала хомогеност комбиноване серије. Валидација треба да обухвати тестирање критичних особина (нпр. дистрибуција величине честица, запреминска тежина и насипна густина) на које процес мешања може да утиче.

8.46 Ако мешање може штетно да делује на стабилност, потребно је извршити тестирање стабилности финалних мешаних серија.

8.47 Одређивање рока трајања или датума поновног тестирања мешане серије треба да се заснива на датуму производње најстаријих остатака или серије у мешавини.

8.5 Контрола контаминације

8.50 Резидуални материјали могу да се преносе у следеће серије истог међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), уколико постоји адекватна контрола. Примери укључују пријањање остатака за зидове микронизатора, резидуални слој влажних кристала заостао у добошу центрифуге након пражњења, као и непотпуно пражњење флуида или кристала из процесних судова при преносу материјала у следећу фазу процеса. Таква преношења остатака не смеју да доведу до преноса производа деградације или микробиолошке контаминације који могу нежељено да измене успостављени профил нечистоћа активног фармацеутског састојка (*API*).

8.51 Производне операције треба да се спровode на такав начин да се спречава контаминација међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) другим материјалима.

8.52 Када се активним фармацеутским састојцима (*API*) рукује после пречишћавања, треба предузети мере предострожности да се избегне контаминација.

9 Паковање и обележавање активних фармацеутских састојака (*API*) и међупроизвода

9.1 Опште напомене

9.10 Треба да постоје писане процедуре у којима се описују пријем, идентификација, карантин, узорковање, испитивање и/или тестирање и одобравање за употребу, као и руковање материјалима за паковање и обележавање.

9.11 Материјали за паковање и обележавање треба да буду у складу са успостављеним спецификацијама. Они који нису у складу са спецификацијама треба да се одбаце како би се спречила њихова употреба у операцијама за које нису погодни.

9.12 Потребно је да се воде записи о свакој пошиљци материјала за обележавање и паковање са подацима о пријему, испитивању или тестирању, као и о томе да ли је материјал прихваћен или одбијен.

9.2 Материјали за паковање

9.20 Контејнери треба да обезбеде адекватну заштиту од разграђивања или контаминације међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) до којих може да дође током транспорта и препорученог складиштења.

9.21 Контејнери треба да буду чисти и, када је то индиковано због природе међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), санитизирани како би се обезбедила њихова подобност за намењену употребу. Ови контејнери не треба да буду реактивни, адитивни или абсорптивни како не би изменили квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) ван утврђених граница.

9.22 Ако се поново користе, контејнери треба да се чисте у складу са документованим процедурама, а сва претходна обележја треба уклонити или избрисати.

9.30 Приступ зонама за складиштење материјала за обележавање треба да буде ограничен само на овлашћено особље.

9.31 Потребно је да се примењују процедуре за усаглашавање/обрачун количина издатих, употребљених и враћених етикета и за процену утврђеног неслагања броја обележених контејнера и броја издатих етикета. Таква неслагања треба да се истраже, а истраге треба да одобри(е) служба(е) за квалитет.

9.32 Сви вишкови етикета са обележеним бројевима серија или на којима су одштампани други подаци у вези са серијом, треба да се униште. Враћене етикете треба да се држе и чувају на такав начин који спречава мешање и омогућава правилну идентификацију.

9.33 Оштећене и застареле етикете треба уништити.

9.34 Опрему за штампање која се користи за штампање података у операцијама паковања треба контролисати како би се осигурало да све оно што је одштампано буде у складу са подацима наведеним у Евиденцији о производњи серије.

9.35 Одштампане етикете издате за серију треба пажљиво испитати у погледу правилног идентитета и усклађености са спецификацијама у главном упутству за производњу. Резултате овог испитивања треба документовати.

9.36 Примерак одштампане етикете као репрезентативан примерак употребљених етикета треба приложити у Евиденцији о производњи серије.

9.4 Операције паковања и обележавања

9.40 Треба да постоје документоване процедуре успостављене тако да се обезбеђују коришћење правог материјала за паковање и етикета.

9.41 Операције обележавања треба да буду такве да се спрече замене, односно мешање. Потребно је да постоји физичка или просторна раздвојеност операција у којима учествују различити међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*).

9.42 На етикетама која се користе за контејнере међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) треба да се наведу назив или идентификациона шифра, број серије производа и услови складиштења, када су те информације критичне за обезбеђење квалитета међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

9.43 Уколико међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*) треба да се пренесе на место које је ван контроле произвођачевог система за управљање материјалима, на етикету треба да се наведу име и адреса произвођача, количина садржаја, посебни услови транспорта, као и било који посебни законски захтеви. У случају међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) који имају рок трајања, на етикету и у Сертификату анализе треба да се наведе рок трајања. У случају међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) који имају одређен рок за поновно тестирање, на етикету и/или у Сертификату анализе треба да се наведе датум поновног тестирања.

9.44 Просторије/погоне у којима се врши паковање и обележавање треба контролисати непосредно пре употребе како би се осигурало да су укљонени сви материјали који нису потребни за следећу операцију паковања. Ова провера треба да се документује у Евиденцијама о производњи серије, у дневнику рада или другом документационом систему.

9.45 Упаковани и обележени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*) треба да се прегледају како би се осигурало да контејнери и паковања у серији имају исправне етикете. Овај преглед треба да представља део операције паковања. Записи са резултатима ових провера треба да буду саставни део Евиденција о производњи или контроли серије.

9.46 Контејнери међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) који се транспортују ван контроле произвођача треба да се запечате на такав начин да, у случају да је печат полоњен или недостаје, прималац испоруке буде упозорен на могућност евентуалне измене садржаја.

10 Складиштење и дистрибуција

10.1 Процедуре складиштења

10.10 Потребно је да се обезбеде просторије за складиштење свих материјала под одговарајућим условима (нпр. контролисана

температура и влажност, када је то неопходно). Треба да се воде записи о овим условима ако су они критични за одржавање карактеристика материјала.

10.11 Уколико не постоји алтернативни систем за превенцију ненамерне или неовлашћене употребе материјала у статусу карантина, одбијених, враћених или материјала повучених из промета, треба да се обезбеде посебне складишне зоне за привремено складиштење тих материјала док се не донесе одлука о њиховој употреби.

10.2 Процедуре дистрибуције

10.20 Активни фармацеутски састојци (*API*) и међупроизводи могу да се дистрибуирају трећој страни само ако је дато одобрење за пуштање у промет од стране службе(и) за квалитет. Активни фармацеутски састојци (*API*) и међупроизводи могу под статусом карантином да се трансферишу/пренесу у другу службу под контролом компаније ако то одобри(е) служба(е) за квалитет и под условом да постоје одговарајуће контроле и документација.

10.21 Активни фармацеутски састојци (*API*) и међупроизводи треба да се транспортују на такав начин који нема нежељен утицај на њихов квалитет.

10.22 Посебни услови транспорта или складиштења активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода треба да се наведу на етикету.

10.23 Произвођач треба да обезбеди да прималац уговора (подуговарач) за транспорт активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода познаје и придржава се одговарајућих услова транспорта и складиштења.

10.24 Треба да постоји систем помоћу кога може одмах да се одреди дистрибуција сваке серије међупроизвода и/или активног фармацеутског састојка (*API*) како би се омогућило њено повлачење.

11 Лабораторијске контроле

11.1 Опште контроле

11.10 Независна(е) служба(е) за квалитет треба да располаже адекватним лабораторијама.

11.11 Треба да постоје документоване процедуре у којима се описује узорковање, тестирање, одобравање или одбијање материјала, као и евидентирање и чување лабораторијских података. Лабораторијске записе треба водити у складу са Одељком 6.6.

11.12 Све спецификације, планови узорковања и процедуре тестирања треба да буду научно валидне и одговарајуће, тако да обезбеде да сировине, међупроизводи и активни фармацеутски састојци (*API*), као и етикете и материјали за паковање, буду у складу са успостављеним стандардима квалитета и/или чистоће. Спецификацијом и процедуром тестирања треба да буду у складу са онима наведеним у регистрационој/званично достављеној документацији. Могу да постоје и додатне спецификације поред оних наведених у регистрационој/званично достављеној документацији. Спецификације, планове узорковања и процедуре тестирања, укључујући њихове измене, треба да предложи одговарајућа организациона јединица, а њихову ревизију и одобравање врши(е) служба(е) за квалитет.

11.13 Треба успоставити одговарајуће спецификације за активне фармацеутске састојке (*API*) у складу са прихваћеним стандардима и доследно у складу са производним процесом. Спецификације треба да садрже контролу нечистоћа (нпр. органских нечистоћа, неорганских нечистоћа и резидуалних растварача). Ако активни фармацеутски састојак (*API*) има спецификацију за микробиолошку чистоћу, треба успоставити и придржавати се одговарајућих акционих лимита у погледу укупног броја микроорганизма и непожељних организама. Ако активни фармацеутски састојак (*API*) има спецификацију за ендотоксине, треба успоставити и придржавати се одговарајућих акционих лимита.

11.14 Лабораторијске контроле треба пратити и документовати у време извођења. Било каква одступања од горе наведених процедура треба да се документују и образложе.

11.15 Било који резултат који је ван спецификације (*OOS*) треба да се истражи и документује у складу са процедуром. Ова процедура треба да захтева анализу података, процену да ли постоји неки значајан проблем, доделу задужења за корективне мере

и закључке. Било какво поновно узорковање и/или поновно тестирање после резултата ван спецификације (*OOS*) треба да се изврши у складу са документованом процедуром.

11.16 Реагенти и стандардни раствори треба да се припремају и обележавају у складу са писаним процедурама. Датуми који означавају „користити до” треба да се наведу, као одговарајући, код аналитичких реагенаса или стандардних раствора.

11.17 Примарни референтни стандарди треба да се набаве, као одговарајући, за производњу активних фармацеутских састојака (*API*). Извор сваког примарног референтног стандарда треба да се документује. Треба да се воде записи о складиштењу и употреби сваког примарног референтног стандарда у складу са препорукама добављача/произвођача. Примарни референтни стандарди набављени из званично признатог извора се обично употребљавају без тестирања ако су усклађени под условима у складу са препорукама добављача/произвођача.

11.18 Када примарни референтни стандард не може да се добије из званично признатог извора, треба да се успостави „интерни примарни стандард”. Одговарајуће тестирање треба да се изврши како би се у потпуности одредили идентитет и чистоћа примарног референтног стандарда. Треба да се води одговарајућа документација о овом тестирању.

11.19 Секундарни референтни стандарди треба да се на одговарајући начин припреме, идентификују, тестирају, одобре и чувају. Подобност сваке серије секундарног референтног стандарда треба да се одреди пре прве употребе и то поређењем са примарним референтним стандардом. Сваку серију секундарног референтног стандарда треба периодично реквалификовати у складу са писаним протоколом.

11.2 Тестирање међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*)

11.20 За сваку серију међупроизвода и активног фармацеутског састојка (*API*), треба да се спроведу одговарајући лабораторијски тестови како би се одредила усклађеност са спецификацијама.

11.21 За сваки активни фармацеутски састојак (*API*) по праву треба да се успостави профил нечистоћа који описује идентификоване и неидентификоване нечистоће присутне у типичној серији произведених специфичним контролисаним производним процесом. Профил нечистоћа треба да садржи податак о идентитету или неку квалитативну аналитичку одредницу (нпр. време ретенције), распон вредности сваке запажене нечистоће и класификацију сваке идентификоване нечистоће (нпр. неорганска, органска, растварач). Профил нечистоћа обично зависи од производног процеса и порекла активног фармацеутског састојка (*API*). Профили нечистоћа обично нису потребни за активне фармацеутске састојке (*API*) из ткива биљног или животињског порекла. Биотехнолошка разматрања обухваћена су *ICH* *Смерницом Q6B*.

11.22 У одговарајућим интервалима профил нечистоћа треба да се пореди са профилом нечистоћа наведеним у документацији приложеној регулаторном органу или са ранијим подацима, како би се откриле промене активног фармацеутског састојка (*API*) које су резултат промена у погледу сировина, параметара функционисања опреме или производног процеса.

11.23 Оговарајући микробиолошки тестови треба да се спроведу на свакој серији међупроизвода и активног фармацеутског састојка (*API*) код којих је специфициран микробиолошки квалитет.

11.3 Валидација аналитичких процедура – види Одељак 12.

11.4 Сертификати анализа

11.40 Аутентични, односно оригинални сертификати анализа треба да се издају на захтев, за сваку серију међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

11.41 У Сертификату анализе треба да се наведу подаци о називу међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) укључујући и, где је то одговарајуће, његову класу квалитета, број серије и датум пуштања у промет. За међупроизводе или активне фармацеутске састојке (*API*) са роком трајања, рок трајања треба да се наведе на етикети и у Сертификату анализе. За међупроизводе или активне фармацеутске састојке (*API*) који имају одређен датум поновног тестирања, датум поновног тестирања треба да се наведе на етикети и/или у Сертификату анализе.

11.42 У Сертификату треба да се наведу сви извршени тестови у складу са фармакопејским или захтевима купца, укључујући и границе прихватљивости и добијене нумеричке резултате (ако су резултати тестова нумерички).

11.43 Сертификати треба да буду датирани и потписани од стране овлашћеног особља из службе(и) за квалитет и треба да садрже име, адресу и телефонски број оригиналног произвођача. Ако је анализе изведено препакивач или прерађивач, у Сертификату анализе треба да се наведе име, адреса и телефонски број препакивача/прерађивача, као и упућивање на оригиналног произвођача.

11.44 Ако препакивачи/прерађивачи, заступници или посредници издају нове Сертификате или су Сертификати издати у њихово име, у овим Сертификатима треба да стоји име, адреса и телефонски број лабораторије која је извршила анализу. Они такође треба да садрже податак о имену и адреси оригиналног произвођача и оригинални Сертификат о серији, чија се копија прилаже.

11.5 Праћење стабилности активних фармацеутских састојака (*API*)

11.50 Документован програм континуираног праћења стабилности треба да се успостави ради праћења карактеристика стабилности активних фармацеутских састојака (*API*), а резултате треба користити за потврђивање одговарајућих услова складиштења и датума поновног тестирања или рока трајања.

11.51 Процедуре које се користе при тестирању стабилности треба да буду валидиране и индикативне за стабилност.

11.52 Узорци за испитивање стабилности треба да се чувају у контејнерима који симулирају комерцијалне контејнере. На пример, ако се активни фармацеутски састојак (*API*) у промет ставља у врећама у бурадима од влакана, узорци за испитивање стабилности могу да се пакују у вреће од истог материјала и у мање буриће направљене од материјала сличног или истог састава као бурад у коју се пакује комерцијални производ (*API*).

11.53 По правилу се прве три серије комерцијалне производње укључују у програм праћења стабилности како би се потврдио датум поновног тестирања или рока трајања производа. Међутим, ако подаци из претходних истраживања показују да се очекује да ће активни фармацеутски састојак (*API*) остати стабилан током најмање две године, може се користити мање од три серије.

11.54 Надаље, најмање једна серија годишње произведеног активног фармацеутског састојка (*API*) (осим у случају да те године није произведена ни једна серија), треба да се дода програму праћења стабилности и да се тестира најмање једанпут годишње како би се потврдила стабилност.

11.55 У случају активних фармацеутских састојака (*API*) са кратким роком трајања, тестирање треба да се обавља чешће. На пример, код биотехнолошких/биолошких и других активних фармацеутских састојака (*API*) који имају рок трајања од годину дана или мање, узорци за стабилност треба да се узимају и тестирају једанпут месечно током прва три месеца, а након тога у тромесечним интервалима. У случају када постоје подаци који потврђују да стабилност активних фармацеутских састојака (*API*) није угрожена, може се размотрити изостављање одређених интервала за тестирање (нпр. 9-месечно тестирање).

11.56 Када је одговарајуће, услови чувања узорака за испитивање стабилности треба да буду у складу са *ICH* смерницама о стабилности.

11.6 Рок трајања и датум поновног тестирања (ретестирања)

11.60 Када неки међупроизвод треба да се пренесе на место ван контроле произвођачевог система управљања материјалима, а утврђен је рок трајања или датум поновног тестирања, треба да буду расположиве додатне информације о стабилности (нпр. објављени подаци, резултати тестова).

11.61 Рок трајања или датум поновног тестирања активног фармацеутског састојка (*API*) треба да се заснива на процени података добијених из студија стабилности. Уобичајена је пракса да се користи датум поновног тестирања, а не датум истека рока трајања.

11.62 Прелиминарни датуми истека рока трајања или поновног тестирања активног фармацеутског састојка (*API*) могу да се заснивају на пробним (*pilot scale*) серијама ако (1) је код пробних серија употребљен метод производње и процедура која симулира

крајњи процес који ће се користити код комерцијалне производње и (2) ако квалитет активног фармацеутског састојка (*API*) репрезентује материјал који ће се производити за комерцијалном нивоу.

11.63 За поновљено тестирање потребно је узети репрезентативни узорак.

11.7 Резервни/задржани узорци

11.70 Паковање и чување резервних узорака врши се ради потенцијалне будуће процене квалитета серија активних фармацеутских састојака (*API*), а не ради тестирања стабилности.

11.71 На одговарајући начин обележени резервни узорци сваке серије активног фармацеутског састојка (*API*) треба да се чувају годину дана после истека рока трајања серије који је означио произвођач или три године после дистрибуције серије, а узима се дужи од наведена два рока. У случају активних фармацеутских састојака (*API*) са одређеним датумом поновног тестирања, резервни узорци слично треба да се чувају три године после потпуне дистрибуције серије од стране произвођача.

11.72 Резервни узорак треба да се чува у истом материјалу за паковање у коме се складишти и активни фармацеутски састојак (*API*) или који је еквивалентан или који даје већу заштиту од паковања за тржиште. Потребно је сачувати довољне количине узорка за спровођење бар две комплетне фармакопејске анализе или, ако не постоји монографија фармакопеје, две комплетне анализе по спецификацији.

12 Валидација

12.1 Политика валидације

12.10 Свеукупна политика компаније, планови и приступ валидацији, укључујући и валидацију производних процеса, процедура чишћења, аналитичких метода, тест процедура процесне контроле, компјутеризованих система, као и лица задужена за израду, преглед, одобравање и документовање сваке фазе валидације, треба да се документују.

12.11 Критичне параметре/особине по правилу треба идентификовати током фазе развоја или из историјских података, а такође треба одредити и опсеге неопходне за поновљивост операција. Ово треба да подразумева следеће:

- Дефинисање активног фармацеутског састојка (*API*) у погледу његових критичних особина производа;
- Идентификовање процесних параметара који могу да утичу на критичне особине квалитета активног фармацеутског састојка (*API*);
- Утврђивање распона вредности за сваки критични процесни параметар за који се очекује да ће се користити током рутинске производње и процесне контроле.

12.12 Валидација треба да обухвати оне операције за које је утврђено да су критичне за квалитет и чистоћу активног фармацеутског састојка (*API*).

12.2 Документација о валидацији

12.20 Потребно је да постоји писани протокол о валидацији у коме се наводи како ће се спровести валидација одређеног процеса. Овај протокол треба да прегледа(ју) и одобри(е) служба(е) за квалитет и друге задужене службе.

12.21 У протоколу о валидацији треба да се наведу критични процесни кораци и критеријуми прихватљивости, као и врста валидације која ће се спровести (нпр. ретроспективна, проспективна, текућа), као и број серија.

12.22 Треба припремити извештај о валидацији који се позива на протокол о валидацији, и у коме се сумирају добијени резултати, даје коментар о било каквим примечаним одступањима и извуче одговарајући закључци, укључујући давање препоруке за измене којима би се кориговала одступања.

12.23 Било какве варијације протокола о валидацији треба да се документују уз одговарајуће образложење.

12.3 Квалификација

12.30 Пре започињања активности валидације процеса, треба да се изврши одговарајућа квалификација критичне опреме и

помоћних система. Квалификација се обично врши спровођењем следећих активности, појединачно или комбиновано:

– Квалификација дизајна (*DQ*): документовано потврђивање да је предложени дизајн постројења, опреме или система погодан за намеравану сврху;

– Инсталациона квалификација (*IQ*): документовано потврђивање да опрема или системи, на начин на који су инсталирани или модификовани, одговарају одобреном дизајну, препорукама произвођача и/или захтевима корисника;

– Операциона квалификација (*OQ*): документовано потврђивање да опрема или системи, на начин на који су инсталирани или модификовани, функционишу како је предвиђено у оквиру очекиваног радног опсега;

– Квалификација перформанси (*PQ*): документовано потврђивање да опрема и помоћни системи, на начин на који су повезани заједно, могу ефективно и поновљиво да функционишу на основу одобреног производног поступка и спецификација.

12.4 Приступи валидацији процеса

12.40 Валидација процеса (*PV*) је документовано потврђивање да процес, када се спроводи у оквиру успостављених параметара, може да функционише ефективно и поновљиво и да произведе међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*) који задовољава претходно дефинисане спецификације и карактеристике квалитета.

12.41 Постоје три приступа валидацији. Проспективна валидација је пожељан приступ, али постоје изузеци када се могу применити други приступи. Ови приступи и њихова применљивост се наводе у даљем тексту.

12.42 Проспективна валидација по правилу треба да се врши код свих процеса производње активних фармацеутских састојака (*API*), како је дефинисано у тачки 12.12. Проспективна валидација процеса производње активног фармацеутског састојка (*API*) треба да се заврши пре стављања у промет готовог лека произведеног од тог активног фармацеутског састојка (*API*).

12.43 Текућа валидација се спроведи у случају када нису доступни подаци из поновљених производних процеса због тога што је произведен само ограничен број серија активног фармацеутског састојка (*API*), због тога што се серије активног фармацеутског састојка (*API*) производе ретко, или се производе валидираним процесом који је модификован. Пре завршетка текуће валидације, серије активног фармацеутског састојка (*API*) могу да се пуне у промет и користе за производњу лека за комерцијалну дистрибуцију на основу свеобухватног мониторинга и тестирања серија активног фармацеутског састојка (*API*).

12.44 У погледу ретроспективне валидације може да се направити изузетак за добро успостављене процесе који се примењују без значајнијих промена у погледу квалитета активног фармацеутског састојка (*API*) насталих због промена у погледу сировинама, опреме, система, постројења/погона или производног процеса. Овај приступ валидацији може да се користи у следећим случајевима:

(1) Када су идентификоване критичне карактеристике квалитета и критични параметри процеса;

(2) Када су успостављени одговарајући критеријуми прихватљивости и контроле током процеса;

(3) Када није било значајнијих недостатака/отказа у процесу/код производа који се не могу повезати са грешком оператера или отказивањем због неодговарајуће опреме, и

(4) Када су утврђени профилни нечистоћа за постојећи активни фармацеутски састојак (*API*).

12.45 Серије одабране за ретроспективну валидацију треба да буду репрезентативне за све серије произведене у току периода који се прегледа, укључујући и све серије које нису задовољиле спецификације, и треба да буде довољан број серија како би се демонстрирала конзистентност процеса. Контролни узорци могу да се тестирају у циљу добијања података за ретроспективну валидацију процеса.

12.5 Програм валидације процеса

12.50 Број произведених серија за валидацију зависи од комплексности процеса или од величине измене процеса који је у

питању. За проспективну и текућу валидацију, по правилу, треба користити серије произведене из три узастопна успешна производна процеса, али постоје ситуације када су потребне додатне серије које треба да докажу конзистентност процеса (нпр. комплексни процеси производње активног фармацеутског састојка (*API*) или процеси производње активног фармацеутског састојка (*API*) са пролонгираним временом завршетка). Код ретроспективне валидације, по правилу треба да се прегледају подаци из десет до тридесет узастопних серија како би се проценила конзистентност процеса, али може да се испита и мањи број серија ако то може да се оправда.

12.51 Током студија валидације процеса потребно је контролисати и пратити критичне параметре процеса. У процес валидације не треба укључивати параметре процеса који се не односе на квалитет, као што су, на пример, варијабле/променљиве које се контролишу како би се минимизирао утрешак електричне енергије или коришћење опреме.

12.52 Валидација процеса треба да потврди да је профил нечистоћа сваког активног фармацеутског састојка (*API*) у оквиру утврђених лимита. Профил нечистоћа треба да буде сличан или бољи од историјских података и, када је то случај, профила утврђеног током развоја или профила серија коришћених за кључне клиничке и токсиколошке студије.

12.6 Периодични преглед валидираних система

12.60 Системе и процесе треба периодично проверавати како би се потврдило да и даље функционишу на валидан начин. У случају када нису извршене значајне измене система или процеса, а преглед квалитета потврђује да систем или процес конзистентно производе материјал који је у складу са спецификацијама, по правилу није потребна ревалидација.

12.7 Валидација чишћења

12.70 Процедуре чишћења по правилу треба да буду валидиране. У начелу, валидација чишћења треба да буде усмерена на ситуације или процесне кораке у којим контаминација или преношење материјала представљају највећи ризик за квалитет активног фармацеутског састојка (*API*). На пример, у раним фазама производње може да буде непотребно да се валидирају процедуре чишћења опреме код којих се резидуалне материје уклањају наредним фазама пречишћавања.

12.71 Процедуре валидације чишћења треба да одражавају тренутни начин употребе опреме. У случају када се различити активни фармацеутски састојци (*API*) или међупроизводи производе истом опремом и опрема се чисти применом исте методе, за валидацију чишћења може да се одабере репрезентативни међупроизвод или активни фармацеутски састојак (*API*). Избор треба да се базира на растворљивости и тежини чишћења, као и обрачуна лимита резидуа који се заснива на јачини, токсичности и стабилности.

12.72 У протоколу за валидацију чишћења треба да се опише опрема која се чисти, процедуре, материјали, прихватљиви нивои чистоће, параметри које треба пратити и контролисати и аналитичке методе. У протоколу, такође, треба да се наведе врста узорака које треба узети, као и начин на који се они прикупљају и обележавају.

12.73 Узорковање треба да укључи узимање бриса, испирање или друге методе (нпр. директна екстракција), према конкретном случају, како би се открили и растворљиви и нерастворљиви резидуални материјали. Методе узорковања које се примењују треба да буду такве да може квантитативно да се одреди ниво резидуа преосталих на површини опреме после чишћења. Узорковање брисом може да буде неизводљиво када контактне површине опреме нису лако доступне због дизајна опреме и/или процесних ограничења (нпр. унутрашње површине црева, цеви за трансфер, резервоари реактора са малим пријемним површинама или руковање токсичним материјалима, и мала „компликована” опрема као што су микронизатори и микрофлуидизатори).

12.74 Треба користити валидиране аналитичке методе који су довољно осетљиве да детектују резидуе или контаминанте. Лимит детекције сваке аналитичке методе треба да буде са довољном осетљивошћу да могу да детектују успостављени прихватљиви нивоа

резидуа или контаминаната. За методе треба да се докаже да је успостављен одговарајући ниво издвајања остатка (*recovery*). Резидуални лимити треба да буду изводљиви, достижни, проверљиви и да буду засновани на најштетнијим резидуама. Лимити могу се одредити на основу познатог минималног фармаколошког, токсиколошког или физиолошког дејства активног фармацеутског састојка (*API*) или његове најштетније компоненте.

12.75 Студије чишћења/санитизације опреме треба да се одnose на микробиолошку и контаминацију ендотоксина код оних процеса где постоји потреба смањења укупног броја микроорганизама или количине ендотоксина у активном фармацеутском састојку (*API*), или код других процеса где би таква контаминација могла да има значаја (нпр. коришћење нестерилних активних фармацеутских супстанци (*API*) у производњи стерилних производа).

12.76 Процедуре чишћења треба да се прате у одговарајућим интервалима после валидације како би се осигурало да су те процедуре ефективне када се користе током рутинске производње. Чистоћа опреме може да се прати аналитичким тестирањем и визуелним прегледом, где је то изводљиво. Визуелни преглед може да омогући детекцију веће контаминације концентрисане на малим површинама, која би иначе могла остати непримећена ако би се применило само узорковање и/или анализа.

12.8 Валидација аналитичких метода

12.80 Аналитичке методе треба да се валидирају, осим у случају када је метода која се користи описана у фармакопеји или другој признатој референтној књизи стандарда. Ипак, погодност свих коришћених метода тестирања треба проверити у актуелним условима употребе и документовати.

12.81 Методе треба да се валидирају укључујући и разматрања о карактеристикама из *ICH* смерница о валидацији аналитичких метода. Ниво извршене валидације треба да одговара сврси анализе и фази производног процеса активног фармацеутског састојка (*API*).

12.82 Одговарајућу квалификацију аналитичке опреме треба разматрати пре започињања валидације аналитичких метода.

12.83 О било каквој модификацији валидиране аналитичке методе треба да се воде комплетни записи. Ови записи треба да садрже разлог модификације и одговарајуће податке којима се потврђује да модификација даје резултате који су прецизни и поуздани колико и успостављени метод.

13 Контрола измена

13.10 Треба да се успостави формални систем контроле измена како би се процениле све измене које могу да утичу на производњу и контролу међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

13.11 Писане процедуре треба да омогуће идентификацију, документовање, одговарајућу проверу и одобравање измена у погледу сировина, спецификација, аналитичких метода, постројења/погона, помоћних система, опреме (укључујући компјутерски хардвер), процесних корака, материјала за обележавање и паковање и компјутерског софтвера.

13.12 Било какве предлоге за измене релевантне за Добру произвођачку праксу треба да саставе, прегледају и одобре одговарајуће организационе службе, а служба(е) за квалитет треба да их прегледа(ју) и одобри(е).

13.13 Могући утицај предложених измена на квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка треба да се процени. Процедура класификације може да буде корисна за одређивање нивоа тестирања, валидације и документовања неопходног за образлагање измена валидационог процеса. Измене се могу класификовати (нпр. као мање или веће) у зависности од природе и величине измена, као и од ефеката које ове измене могу имати на процес. На основу научне процене треба да се одреди која додатна тестирања и студије валидације су одговарајуће за образлагање измене валидираног процеса.

13.14 Приликом имплементације одобрених измена, треба предузети мере које ће обезбедити ревизију свих докумената на која се измене односе.

13.15 Након имплементације измене, треба да се изврши процена првих серија произведених или тестираних након измене.

13.16 Треба проценити у којој мери критичне измене могу потенцијално да утичу на утврђене датуме поновног тестирања или рок трајања. Ако је потребно, узорци међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) произведени применом модификованог процеса могу да се подвргну убрзаном програму студија стабилности и/или могу да се додају програму праћења стабилности.

13.17 Актуелним произвођачима фармацеутских облика треба пријавити измене у односу на успостављене процедуре контроле производње и процеса које могу да утичу на квалитет активног фармацеутског састојка (*API*).

14 Одбијање и поновна употреба материјала

14.1 Одбијање

14.10 Међупроизводи и активни фармацеутски састојци (*API*) који не задовољавају захтеве успостављене спецификације, као такви треба да се обележе и ставе у карантин. Ови међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*) могу да се дораде, репроцесирају/прераде на начин како је описано у следећем одељку. Треба да се воде записи о месту коначног одлагања одбијених материјала.

14.2 Прерада/репроцесирање

14.20 Поновно увођење у процес и репроцесирање међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), укључујући и оне који не испуњавају захтеве стандарда или спецификација, и то понављањем фазе кристализације или других одговарајућих фаза хемијске или физичке манипулације (нпр. дестилација, филтрација, хроматографија, млевење), а које представљају део успостављеног процеса производње, генерално се сматра прихватљивим. Међутим, ако се такво репроцесирање користи за већи број серија, онда такво репроцесирање треба да буде саставни део стандардног процеса производње.

14.21 Наставак процесне фазе, након што је тест процесне контроле показао да фаза није завршена, сматра се делом нормалног процеса. То се не сматра прерадом/репроцесирањем.

14.22 Враћање неизреаговалог материјала у процес и понављање неке хемијске реакције сматра се прерадом/репроцесирањем, осим ако то није део успостављеног процеса. Таквој преради/репроцесирању треба да претходи пажљива процена којом се обезбеђује да на квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*) није штетно деловало потенцијално формирање споредних (нус) производа и производа прекомерне реакције.

14.3 Дорада

14.30 Пре доношења одлуке о доради серија које не испуњавају захтеве успостављених стандарда или спецификација, треба да се испита разлог њихове неусаглашености.

14.31 Серије које су дорађене треба подвргнути одговарајућој процени, тестирању, испитивању стабилности ако је потребно, и документовању како би се доказало да је дорађени производ еквивалентног квалитета као производ који је произведен у првобитном процесу. Текућа валидација је често одговарајући приступ валидацији процедуре дораде. То се омогућава протоколом који дефинише процедуру дораде, начин на који ће се она спровести и резултате који се очекују. Ако треба да се доради само једна серија, може да се напише извештај, а серија да се пусти у промет када се установи да је прихватљивог квалитета.

14.32 Процедуре треба да омогуће поређење профила нечистоће сваке дорађене серије са серијама произведеним применом успостављених процеса. У случају када су рутинске аналитичке методе неадекватне за карактеризацију дорађене серије, потребно је користити додатне методе.

14.4 Регенерисање материјала и растварача

14.40 Регенерисање (нпр. од матичног раствора или филтрата) реактаната, међупроизвода или активних фармацеутских састојака (*API*) сматра се прихватљивим под условом да постоје одobreне процедуре за регенерисање и када регенерисани материјали испуњавају захтеве спецификације успостављене за њихову намеравану употребу.

14.41 Растварачи могу да се регенеришу и поново употребе у истим или различитим процесима под условом да се процедуре регенерисања контролишу и прате како би се обезбедило да растварачи задовољавају захтеве одговарајућих стандарда пре поновне употребе или мешања са другим одобреним материјалима.

14.42 Нови и регенерисани растварачи и реагенси могу да се мешају ако је одговарајућим тестовима доказано да су ове мешавине одговарајуће за све производне процесе у којима треба да се употребе.

14.43 Употреба регенерисаних растварача, матичних раствора и других регенерисаних материјала треба адекватно да се документује.

14.5 Повраћај

14.50 Враћени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*) треба као такви да се обележе и ставе у карантин.

14.51 Ако услови под којима су враћени међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*) складиштени или транспортовани пре или за време враћања, или ако стање њихових контејнера, изазивају сумњу у квалитет, враћене међупроизводе или активне фармацеутске састојке (*API*) треба прерадити/репроцесирати, дорадити или уништити, шта је од тога одговарајуће.

14.52 Треба водити записе о враћеним међупроизводима или активним фармацеутским састојцима (*API*). За сваки повраћај документација треба да садржи следеће:

- Име и адреса примаоца робе;
- Назив међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), број серије и враћену количину;
- Разлог за враћање;
- Употреба или одлагање враћеног међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

15 Рекламације и повлачења из промета

15.10 Све рекламације у вези са квалитетом, било да су примљене усмено или писмено, треба да се евидентирају и истраже у складу са писаном процедуром.

15.11 Записи о рекламацијама треба да садрже следеће:

- Име и адресу подносиоца рекламације;
- Име (и, када је то потребно, функцију) и телефонски број лица које подноси рекламацију;
- Природу/врсту рекламације (укључујући и назив и број серије активног фармацеутског састојка (*API*));
- Датум пријема рекламације;
- Мере које су одмах предузете (укључујући и датуме и идентитет лица које је предузело мере);
- Било коју касније предузету меру;
- Одговор дат подносиоцу рекламације (укључујући датум слања одговора); и
- Коначну одлуку у вези са серијом или лотом међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

15.12 Записи о рекламацијама треба да се воде тако да могу да се процењују трендови, учесталост по производу и тежина, са циљем предузимања додатних и, ако је потребно, неодложних корективних мера.

15.13 Треба да постоји писана процедура којом се дефинишу околности у којима треба размотрити повлачење неког међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

15.14 Процедуром повлачења треба да се одреди ко треба да буде укључен у процену информација, како треба покренути повлачење, кога треба обавестити о повлачењу и како треба поступати са повученим материјалом.

15.15 У случају озбиљне или потенцијално по живот опасне ситуације потребно је информисати локалне, националне и/или међународне надлежне органе/институције и затражити њихов савет.

16 Уговорни произвођачи (укључујући и лабораторије)

16.10 Сви уговорни произвођачи (укључујући и лабораторије) треба да су усаглашени са Добром произвођачком праксом дефинисаном у овим смерницама. Посебну пажњу треба обратити на превенцију унакрсне контаминације и одржавање следљивости.

16.11 Уговорне произвођаче (укључујући и лабораторије) треба да процени давалац уговора, како би се обезбедила усаглашеност специфичних операција које се спроводе на местима извршења уговора са Добром произвођачком праксом.

16.12 Треба да постоји закључен писани уговор или формални споразум између даваоца и примаоца уговора, који детаљно дефинише одговорност сваке од уговорних страна у вези са Добром произвођачком праксом, укључујући и предузимање мера у вези квалитета.

16.13 Уговор треба да омогући даваоцу уговора да изврши проверу постројења/погона примаоца уговора у погледу усаглашености са Добром произвођачком праксом.

16.14 Када је уговором дозвољено подуговарање, прималац уговора не сме да преноси на треће лице никакав посао који му је уговором поверен, без претходно обављене процене од стране даваоца уговора и његовог одобрења.

16.15 Записе о производњи и лабораторијским анализама треба чувати на месту спровођења активности и оне треба да буду доступне у сваком тренутку.

16.16 Измене процеса, опреме, метода тестирања, спецификација или других уговорних захтева могу да се врше само ако је давалац уговора упознат о томе и ако одобрава те измене.

17 Заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи и фирме које врше поновно обележавање

17.1 Применљивост

17.10 Овај одељак односи се на било коју фирму осим оригиналног произвођача, која се бави продајом и/или долази у посед, врши препакивање, поновно обележавање, руковање, дистрибуцију или складиштење активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода.

17.11 Сви заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи и фирме које врше поновно обележавање треба да послују у складу са Добром произвођачком праксом онако како је то утврђено у овим смерницама.

*17.2 Следљивост дистрибуираних активних фармацеутских састојка (*API*) и међупроизвода*

17.20 Заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да одржавају потпуну следљивост активних фармацеутских састојка (*API*) и међупроизвода које дистрибуирају. Документа која треба задржати и која треба да стоје на располагању су следећа:

- Идентитет оригиналног произвођача;
- Адреса оригиналног произвођача;
- Наручбенице;
- Товарни листови (транспортна документација);
- Документација о пријему;
- Назив или ознака активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода;
- Произвођачев број серије;
- Записи о транспорту и дистрибуцији;
- Све аутентичне/оригиналне Сертификате анализа, укључујући и оне од оригиналног произвођача;
- Датум поновног тестирања или рок трајања.

17.3 Управљање квалитетом

17.30 Заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да успоставе, документују и имплементирају ефективан систем управљања квалитетом, како је наведено у Одељку 2.

*17.4 Препакивање, поновно обележавање и чување активних фармацеутских састојка (*API*) и међупроизвода*

17.40 Препакивање, поновно обележавање и чување активних фармацеутских састојка (*API*) и међупроизвода треба да се врши под одговарајућим контролама добре произвођачке праксе

како је предвиђено у овим смерницама, а у циљу избегавања мешања/замена и губитка идентитета или чистоте активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода.

17.41 Препакивање треба да се спроводи под одговарајућим амбијенталним условима како би се избегла контаминација и унакрсна контаминација.

17.5 Стабилност

17.50 У случају када се врши препакивање активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода у контејнер чија се врста разликује од оне коју је користио произвођач активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, треба спровести студије стабилности како би се оправдали дефинисани датуми рока трајања или поновног тестирања.

17.6 Преношење информација

17.60 Заступници, посредници, дистрибутери, препакивачи или поновни обележавачи треба да пренесу купцу све информације, у вези са квалитетом или законском регулативом, добијене од произвођача активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, као и оне добијене од купца произвођачу активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода.

17.61 Заступник, посредник, продавац, дистрибутер, препакивач или фирма која врши поновно обележавање, који испоручује/снабдева купца активним фармацеутским састојком (*API*) или међупроизводом, треба да обезбеди податке о имену оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, као и броју(евима) серије(а) која је испоручена.

17.62 Заступник, такође, треба на захтев регулаторних органа да им обезбеди и податке о идентитету оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода. Оригинални произвођач може регулаторним органима да одговори директно или преко својих овлашћених заступника, у зависности од правног односа између овлашћених заступника и оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода. (У овом контексту „овлашћен” значи овлашћен од стране произвођача).

17.63 Треба се придржавати специфичних упутстава за Сертификате анализа описаних у Одељку 11.4.

17.7 Поступање у случају рекламација и повлачења из промета

17.70 Заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да воде записе о рекламацијама и повлачењима, како је наведено у Одељку 15, за све рекламације и повлачења о којима имају сазнање.

17.71 Ако то ситуација захтева, заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да размотре рекламацију заједно са оригиналним произвођачем активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, како би утврдили да ли треба предузети било какве даље мере, било код других купаца који су можда примили овај активни фармацеутски састојак (*API*) или међупроизвод, или код регулаторних органа, или код обоје. Одговарајућа страна треба да спроведе и документује истрагу о узроку рекламације или повлачења.

17.72 Када је рекламација упућена оригиналном произвођачу активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода, записи које воде заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да садрже и сваки одговор добијен од оригиналног произвођача активног фармацеутског састојка (*API*) или међупроизвода (укључујући датум и добијене информације).

17.8 Руковање враћеним производима

17.80 Враћеним производима треба руковати на начин како је описано у Одељку 14.52. Заступници, посредници, продавци, дистрибутери, препакивачи или фирме које врше поновно обележавање треба да воде документацију о враћеним активним фармацеутским састојцима (*API*) или међупроизводима.

18 Посебно упутство за активне фармацевтске састојке (*API*) који се производе култивацијом ћелија/ферментацијом

18.1 Опште напомене

18.10 Одељак 18 се односи на специфичне контроле активних фармацевтских састојака (*API*) или међупроизвода који се производе култивацијом ћелија или ферментацијом, уз употребу природних или рекомбинантних организама, а које нису на одговарајући начин обухваћене у претходним одељцима. Намера није да се овај одељак сагледава мимо осталих. Генерално, и у овом случају се примењују принципи добре производњачке праксе описани у другим одељцима ових смерница. Треба напоменути да су исти принципи у случају ферментације за „класичне” процесе за производњу малих молекула и за процесе у којима се користе рекомбинантни и не-рекомбинантни организми за производњу протеина и/или полипептида, осим што се нивои контроле разликују. Када год је то изводљиво, у овом одељку се указује на те разлике. По правилу, ниво контроле биотехнолошких процеса који се користе за производњу протеина и полипептида је већи од онога који се примењује код класичних процеса ферментације.

18.11 Термин „биотехнолошки процес” (*biotech*) односи се на употребу ћелија или организама који су генерисани или модификовани рекомбинантном ДНК, хибридомом или неком другом технологијом како би се произвели активни фармацевтски састојци (*API*). Активни фармацевтски састојци (*API*) произведени биотехнолошким процесима се обично састоје од супстанци са великом молекулском тежином, као што су, на пример, протеини и полипептиди, за које се у овом Одељку дају посебна упутства. Одређени активни фармацевтски састојци (*API*) ниске молекулске тежине, као што су, на пример, антибиотици, аминокиселине, витамини и угљени хидрати могу такође да се производе технологијом рекомбинантне ДНК. Ниво контроле ових активних фармацевтских састојака (*API*) је сличан оном који се користи код класичне ферментације.

18.12 Термин „класична ферментација” односи се на процес код којих се у производњи активних фармацевтских састојака (*API*) користе микроорганизми који постоје у природи и/или они који су модификовани конвенционалним методима (нпр. зрачењем или хемијском мутагенезом). Активни фармацевтски састојци (*API*) произведени „класичном ферментацијом” су обично производи ниске молекуларне тежине, као што су, на пример, антибиотици, аминокиселине, витамини и угљени хидрати.

18.13 Производња активних фармацевтских састојака (*API*) или међупроизвода од ћелијских култура или ферментацијом подразумева биолошке процесе као што су култивација ћелија или екстракција и пречишћавање материја из живих организама. Треба напоменути да могу да постоје додатни процесни кораци, као што је, на пример, физичко-хемијска модификација, а који представљају део производног процеса. Сировине које се користе (подлоге за културе, пуферске компоненте) могу да представљају потенцијал за раст микробиолошких контаминаната. У зависности од извора, метода израде и намеравање употребе активног фармацевтског састојка (*API*) или међупроизвода, може да буде потребна контрола претходног биолошког оптерећења (*bioburden*), контаминације вирусима и/или ендотоксина током производње и мониторинга процеса у одговарајућим фазама.

18.14 У свим фазама производње треба успоставити одговарајуће контроле како би се осигурао квалитет међупроизвода или активног фармацевтског састојка (*API*). Како примена ове смернице почињу од фазе култивације ћелија/ферментације, претходне фазе (нпр. стварање банке ћелија) треба да се врше уз примену одговарајућих процесних контрола. Ове смернице се односе на култивацију ћелија/ферментацију од момента када се из банке ћелија узима бочица ради употребе у производњи.

18.15 Треба обезбедити одговарајућу амбијенталну и контролу опреме како би се минимизирао ризик од контаминације. Критеријуми прихватљивости у погледу амбијенталних услова и учесталости мониторинга треба да зависе од фазе и услова производње (створени, затворени или изоловани системи).

18.16 По правилу, процесне контроле треба да обухвате следеће:

- Одржавање радне банке ћелија (када је то одговарајуће);
- Правилну инокулацију и ширење културе;

– Контролу критичних операционих параметара у току ферментације/култивације ћелија;

– Мониторинг процеса раста ћелија, одрживости (за већину процеса ћелијских култура) и продуктивности, када је то одговарајуће;

– Процедуре бербе и пречишћавања којима се уклањају ћелије, ћелијски остаци и компоненте подлоге, чиме се врши заштита међупроизвода или активног фармацевтског састојка (*API*) од контаминације (посебно микробиолошке природе) и од губитка квалитета;

– Праћење биолошког оптерећења, где је то потребно, нивоа ендотоксина у одговарајућим фазама производње; и

– Вирусну безбедност, као што је описано у *ICH Смерницама Q5A „Квалитет биотехнолошких производа: Процена вирусне безбедности биотехнолошких производа добијених из ћелијских линија људског или животињског порекла”*.

18.17 Када је то потребно, треба доказати уклањање компонентата подлоге, протеина ћелија домаћина, других нечистоћа везаних за процес, нечистоћа везаних за производ и контаминаната.

18.2 Одржавање банке ћелија и вођење записа

18.20 Приступ банкама ћелија треба да буде ограничен на овлашћено особље.

18.21 Услови складиштења за банке ћелија треба да су такви да се очува виталност и спречи контаминација.

18.22 Треба водити записе о употреби бочица из банака ћелија и о условима складиштења.

18.23 Када је то одговарајуће, банке ћелија треба периодично проверавати како би се одредила погодност за употребу.

18.24 За комплетније информације о стварању банака ћелија, погледати *ICH смернице Q5D „Квалитет биотехнолошких производа: Деривација и карактеризација ћелијских субстрата који се користе за производњу биотехнолошких/биолошких производа”*.

18.3 Култивација ћелија/ферментација

18.30 Када треба на асептичан начин додати ћелијске супstrate, подлоге, пуфере и гасове, треба користити затворене или изоловане системе где год је то могуће. Ако се инокулација у иницијалном суду или накондно трансферисање или додавање (медијума, пуфера) врши у отвореним судовима, треба да постоје контроле и процедуре како би се минимизирао ризик од контаминације.

18.31 У случају када квалитет активног фармацевтског састојка (*API*) може да буде угрожен контаминацијом микроорганизма, тада активности у којима се користе отворени судови треба да се врши у биолошки безбедном кабинету или на сличан начин контролисаном радној средини.

18.32 Особље треба да носи одговарајућу одећу и да предузима посебне мере предострожности при руковању културама.

18.33 Треба вршити мониторинг критичних оперативних, односно радних параметара (на пример температура, рН, брзина агитације, додавање гасова, притисак) како би се обезбедила конзистентност са успостављеним процесом. Такође, треба пратити раст ћелија, виталност (код већине процеса ћелијских култура), а када је то одговарајуће, и продуктивност. Критични параметри ће варијирати од процеса до процеса, а код класичне ферментације одређени параметри (на пример, виталност ћелија) не морају да се прате.

18.34 Опрема за култивацију ћелија треба да се чисти и стерилише после употребе. Када је одговарајуће, опрема за ферментацију треба да се чисти и стерилише и санитизује или стерилише.

18.35 Подлога за културе треба да се стерилише пре употребе, када је то одговарајуће, како би се заштитио квалитет активног фармацевтског састојка (*API*).

18.36 Треба да постоје одговарајуће процедуре за детекцију контаминације и одређивања мера које је потребно предузети. Ово треба да обухвати процедуре којима се одређује утицај контаминације на производ и процедуре за деконтаминацију опреме и њено враћање у употребно стање за наредне серије. Страни организми уочени током процеса ферментације треба, када је то одговарајуће, да се идентификују и, уколико је потребно, треба да се процене њихов утицај на квалитет производа. Резултати таквих процена треба да се узму у обзир приликом одобравања произведеног материјала.

18.37 Треба водити записе о случајевима појаве контаминације.
18.38 Заједничка, вишенаменска опрема (за више производа) може да захтева додатно тестирање после чишћења између производње различитих производа, када је то одговарајуће, да би се на минимизирао ризик од унакрсне контаминације.

18.4 Берба, изоловање и пречишћавање

18.40 Фазе бербе, било у циљу уклањања хелија или хелијских компоненти или сакупљања хелијских компоненти после дисрупције, треба да се врше употребом опреме и у просторима који су дизајнирани тако да се минимизира ризик од контаминације.

18.41 Процедуре бербе и пречишћавања за уклањање или инактивацију производног организма, хелијских остатака и компоненти подлога (уз истовремено минимизирање разграђивања, контаминације и губитка квалитета) треба да буду одговарајуће како би се обезбедило да су регенерисани међупроизводи или активни фармацеутски састојци (*API*) конзистентног квалитета.

18.42 Сва опрема треба да се правилно очисти и, када је то применљиво, да се санитизује после употребе. Узастопна производња више серија без чишћења опреме је применљива ако се тиме не угрожава квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*).

18.43 У случају када се користе отворени системи, пречишћавање треба да се врши под амбијенталним условима одговарајућим за очување квалитета производа.

18.44 Додатне контролне мере, као што је, на пример, употреба наменских смола за хроматографију или додатно тестирање, могу да буду потребне ако опрема треба да се користи за више производа.

18.5 Уклањање вируса /кораци инактивације

18.50 Погледати *ICH смернице Q5A „Квалитет биотехнолошких производа: Процена вирусне безбедности биотехнолошких производа добијених из линија хелија људског или животињског порекла”* уколико су потребне специфичније информације.

18.51 Уклањање вируса и кораци инактивације вируса су критични процесни кораци за неке процесе и треба их обављати у оквиру валидираних параметара.

18.52 Треба предузети одговарајуће мере предострожности како би се спречила потенцијална вирусна контаминација из претходних у накнадне кораке уклањања/инактивације вируса. Стога, употребу отворених система производње треба ограничити у просторима одвојеним од других процесних активности, за које су обезбеђени одвојени системи за ваздух.

18.53 По правилу, за различите фазе пречишћавања се не користе иста опрема. Међутим, ако је потребно да се користи иста опрема, она треба да се на одговарајући начин чисти и санитизује пре поновне употребе. Треба предузети одговарајуће мере предострожности да би се спречило потенцијално преношење вируса (нпр. преко опреме или из окружења) из претходних фаза.

19 Активни фармацеутски састојци (*API*) за употребу у клиничким испитивањима

19.1 Опште напомене

19.10 Нису све контролне мере, које су описане у претходним одељцима ових смерница, одговарајуће за производњу новог активног фармацеутског састојка (*API*) за потребе клиничког испитивања у току његовог развоја. У Одељку 19 су дата специфична упутства за ове случајеве.

19.11 Контроле које се примењују у производњи активних фармацеутских састојака (*API*) за употребу у клиничким испитивањима треба да буду у складу са фазом развоја лека у чијем је саставу активни фармацеутски састојак (*API*). Процес и процедуре тестирања треба да буду флексибилни како би се омогућиле измене како се сазнања о процесу повећавају а клиничко испитивање лека напредује од претклиничких фаза до фаза клиничког испитивања. Онда када развој лека достигне фазу када се активни фармацеутски састојак (*API*) производи за употребу у лековима намењеним за клиничка испитивања, произвођачи треба да обезбеде да се активни фармацеутски састојци (*API*) производе у одговарајућим

постројењима/погонима, употребом одговарајућих производних и контролних процедура, како би се обезбедио квалитет активног фармацеутског састојка (*API*).

19.2 Квалитет

19.20 Треба применити одговарајуће концепте добре производњачке праксе у производњи активних фармацеутских састојака (*API*) намењених за употребу у клиничким испитивањима са одговарајућим механизмом за одобравање сваке серије.

19.21 Потребно је да постоји служба(е) за квалитет независна(е) од производње, ради одобравања или одбијања сваке серије активног фармацеутског састојка (*API*) намењеног за употребу у клиничким испитивањима.

19.22 Неке од активности тестирања које обично врши(е) служба(е) за квалитет могу да се врше у оквиру других организационих јединица.

19.23 Мере за постизање квалитета треба да укључе систем за тестирање сировина, материјала за паковање, међупроизвода и активних фармацеутских састојака (*API*).

19.24 Треба вршити процену проблема у току процеса и проблема у вези са квалитетом.

19.25 Обележавање активних фармацеутских састојака (*API*) намењених за употребу у клиничким испитивањима треба да се контролише на одговарајући начин, а материјал намењен за употребу у испитивањима треба да буде обележен као такав.

19.3 Опрема и постројења/погони

19.30 У току свих фаза клиничког развоја, укључујући и употребу пилот постројења или лабораторија за производњу серија активних фармацеутских састојака (*API*) за употребу у клиничким испитивањима, треба да постоје процедуре како би се обезбедило да опрема буде калибрисана, чиста и погодна за намењену употребу.

19.31 Процедуре које се односе на коришћење постројења/погона треба да обезбеде руковање материјалима на такав начин који минимизира ризик од контаминације и унакрсне контаминације.

19.4 Контрола сировина

19.40 Сировине које се користе у производњи активних фармацеутских састојака (*API*) намењених за употребу у клиничким испитивањима треба да се процене тестирањем, или да се добију са извршеном анализом од стране добављача и подвргну тестирању идентификације. У случају материјала који се сматра опасним, довољна је анализа од стране добављача.

19.41 У неким случајевима, погодност сировине може да се одреди пре употребе на основу прихватљивости у реакцијама малог нивоа (нпр. тест употребе), пре него само на основу аналитичког тестирања.

19.5 Производња

19.50 Производња активних фармацеутских састојака (*API*) за употребу у клиничким испитивањима треба да се документује у лабораторијским свескама, Евиденцијама о производњи серије, или на други одговарајући начин. Ова документа треба да садрже информације о употреби производних материјала, опреме, о процесирању и научне опсервације.

19.51 Очекивани производни приноси могу више да варирају и да буду мање дефинисани него очекивани производни доприноси који се користе код комерцијалних процеса. Нису неопходне истраге варијација производних приноса.

19.6 Валидација

19.60 Валидација процеса у производњи активних фармацеутских састојака (*API*) намењених за употребу у клиничким испитивањима обично није одговарајућа када се производи само једна серија активног фармацеутског састојка (*API*) или када је због измена процеса насталих током развоја активног фармацеутског састојка (*API*) поновљивост серије отежана или недовољно егзактна. У току фазе развоја, квалитет активног фармацеутског састојка (*API*) обезбеђује се комбинацијом примене контрола, калибрацијом и где је то одговарајуће квалификацијом опреме.

19.61 Валидација процеса треба да се спроводи у складу са Одельком 12 када се серије производе за комерцијалну употребу, чак и када се такве серије производе као пробне или као мале серије.

19.7 Измене

19.70 У току развоја очекују се измене, као последица стицања нових знања и подизања нивоа производње. Сваку измену у погледу производње, спецификација или процедура тестирања треба адекватно евидентирати.

19.8 Лабораторијске контроле

19.80 Иако аналитичке методе које се користе за процену серије активног фармацеутског састојка (*API*) намењеног за употребу у клиничким испитивањима могу да не буду валидиране, оне треба да буду научно утемељене.

19.81 Треба да постоји систем чувања резервних узорка свих серија. Овим системом треба да се обезбеди чување довољне количине сваког резервног узорка у одговарајућем временском периоду после одобравања, завршетка или престанка примене.

19.82 Одређивање рока трајања и датума поновног тестирања, онако како је дефинисано у тачки 11.6, применљиво је на постојеће активне фармацеутске састојке (*API*) који се користе у клиничким испитивањима. За нове фармацеутске састојке (*API*), тачка 11.6 обично није применљива у раним фазама клиничког испитивања.

19.9 Документација

19.90 Треба да постоји систем којим се обезбеђује документовање и доступност информација добијених током развоја и производње активних фармацеутских састојака (*API*) намењених за употребу у клиничким испитивањима.

19.91 Развој и примена аналитичких метода који се користе као подршка код пуштања у промет серије активног фармацеутског састојка (*API*) намењеног за клиничка испитивања треба да се на одговарајући начин документују.

19.92 Треба користити систем за чување записа и документа о производњи и контролама. Овај систем треба да обезбеди да се записи и документа чувају током одговарајућег временског периода после одобравања, завршетка или престанка примене.

20 Речник термина

Активни фармацеутски састојак (*API*) (или лековита супстанца)

Било која супстанца или мешавина супстанци намењена за употребу у производњи лека и која, када се користи у производњи лека, постаје активни састојак произведеног лека. Намена ових супстанци је да утичу на фармаколошку активност или да на други начин директно утичу у дијагностици, лечењу, ублажавању, нези или превенцији болести или да утичу на структуру и функционисање тела.

Биолошко оптерећење (*bioburden*)

Ниво и тип (нпр. објективних или не) микроорганизама који могу да буду присутни у сировинама, полазним материјалима активних супстанци, међупроизводима или активним супстанцама. Биолошко оптерећење се не сматра контаминацијом осим ако нивои нису прекорачени или ако су утврђени објективно присутни организми.

Број серије (или број лота)

Јединствена комбинација бројева, слова, и/или симбола која идентификује серију (или лот) и на основу које може да се одреди историја производње и дистрибуције.

Валидација

Документован поступак који даје висок степен сигурности да ће одређени процес, метода или систем конзистентно давати резултат који је у складу са претходно утврђеним критеријумима прихватљивости.

Валидациони протокол

Писани план у коме се наводи како ће се спровести валидација и у коме су дефинисани критеријуми прихватљивости. На пример, валидациони протокол за процес производње идентификује процесну опрему, критичне параметре процеса/операционе

опсега, карактеристике производа, узорковање, податке које је потребно добити тестирањем, број валидационих серија и прихватљиве резултате тестова.

Датум поновног тестирања

Датум када је потребно поново испитати материјал како би се проверило да је још увек погодан за употребу.

Дорада

Подвргавање међупроизвода или активног фармацеутског састојка (*API*), који не задовољава стандарде или спецификације, једном или више процесних корака који се разликују од успостављеног производног процеса, како би се постигао прихватљив квалитет међупроизвода или активног фармацеутског састојка (нпр. рекристализација са другим растварачем).

Калибрација

Потврђивање да одређени инструмент или средство даје резултате који су у оквиру утврђених лимита, поређењем са вредностима које даје референтни или следљиви стандард у току одговарајућег опсега мерења.

Карантин

Статус материјала који је изолован физички или на неки други ефикасан начин у очекивању одлуке о одобравању или одбијању.

Квалификација

Документован поступак којим се доказује да сва опрема и системи функционишу исправно и доследно дају очекиване резултате. Квалификација је део валидације, али појединачни кораци квалификације сами не чине процес валидације.

Компјутерски систем

Група компоненти хардвера и пратећег софтвера, пројектована и склопљена тако да може да обави посебну функцију или низ функција.

Компјутеризовани систем

Процес или операција интегрисани са компјутерским системом.

Контаминација

Нежељени унос нечистоће хемијске или микробиолошке природе, или стране материје, у или на сировину, међупроизвод или активну супстанцу у току производње, узорковања, паковања или препакмирања, складиштења или транспорта.

Контрола квалитета (*QC*)

Проверавање или тестирање испуњења захтева из спецификације.

Критеријуми прихватљивости

Нумерички лимити, распон вредности, или друге одговарајуће мере за прихватање резултата испитивања.

Критично

Опис процесног корака, услова процеса, захтева за тестирање или других одговарајућих параметара које треба контролисати у оквиру унапред утврђених критеријума како би се обезбедило да активни фармацеутски састојак буде у складу са спецификацијом.

Лек

Фармацеутски облик у финалном унутрашњем паковању намењен за пуштање у промет (референца *Q1A*)

Лековита супстанца

Видети под активни фармацеутски састојак

Материјал

Општи израз који се користи за сировине (полазне материјале, реагенсе, раствараче), помоћне материјале, међупроизводе, активне фармацеутске састојке и материјале за паковање и обележавање.

Материјал за паковање

Било који материјал чија је намена да заштити међупроизвод или активни фармацеутски састојак у току складиштења и транспорта.

Матични раствор

Резидуална течност која заостаје након процеса кристализације или изоловања. Матична течност може да садржи неизреаговале материјале, међупроизводе, нивое активних фармацеутских састојака и/или нечистоће. Може да се користи за даље процесирање.

Међупроизвод

Материјал произведен у току фаза производње активног фармацеутског састојка, а који пре него што постане активни фармацеутски састојак (*API*) мора да се подвргне даљој молекулској измени или пречишћавању. Међупроизводи могу или не морају да се изолују.

(Напомена: ове смернице односе се само на оне међупроизводе произведене након тачке коју је произвођач одредио као почетак производње активног фармацеутског састојка).

Нечистоћа

Било која нежељена компонента присутна у међупроизводу или активној фармацеутској супстанци.

Обезбеђење квалитета (QA)

Свеукупне организационе активности у циљу да се обезбеди да сви активни фармацеутски састојци захтеваног квалитета прописаног за њихову намену и да се системи квалитета одржавају.

Одступање

Непоштовање одобреног упутства или установљеног стандарда.

Очекивани принос

Количина материјала или проценат теоријског приноса, очекиваног за било коју одговарајућу фазу производње, а засновано на претходно добијеним подацима на лабораторијском, пилот или нивоу производње.

Полазни материјал за производњу активног фармацеутског састојка (API)

Сировине, међупроизвод или активни фармацеутски састојак (API) који се користе у производњи активног фармацеутског састојка и који је уграђен као значајан део у структури активног фармацеутског састојка. Полазни материјал за производњу активног фармацеутског састојка може бити комерцијални производ, материјал набављен од једног или више добављача на основу уговора или комерцијалног споразума, или интерно произведен. Полазни материјали за производњу активног фармацеутског састојка обично имају утврђене хемијске особине и структуру.

Рок трајања

Датум који се наводи на амбалажи/етикети активног фармацеутског састојка и који означава време у току кога се очекује да активни састојак остане у оквиру утврђених спецификација у току рока трајања ако се чува у складу са утврђеним условима и након кога производ не треба да се употребљава.

Помоћни материјали

Материјали, искључујући раствараче, који се користе као помоћни у производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка, а који сами не учествују у хемијској или биолошкој реакцији (нпр. филтер, активни угаљ и др.).

Потписано (потпис)

Запис лица које је обавило одређену операцију или преглед. Овај запис може да буде у форми иницијала, пуног својеручног потписа, лични печат, или аутентичан и безбедан електронски потпис.

Примарни референтни стандард

Супстанца за коју је опсежним аналитичким тестирањем доказано да је аутентичан материјал који треба да је високог нивоа чистоће. Овај стандард може бити: (1) добијен из званично признатог извора, или (2) добијен независном синтезом, или (3) добијен из постојећег производног материјала високе чистоће, или (4) добијен даљим пречишћавањем постојећег производног материјала.

Производња

Све операције које обухватају пријем материјала, процес производње, паковање, препакивање, обележавање, поновно обележавање, контролу квалитета, пуштање у промет, складиштење и дистрибуцију активних фармацеутских састојака и одговарајуће контроле.

Профил нечистоћа

Опис идентификованих и неидентификованих нечистоћа присутних у активном фармацеутском састојку.

Процедура

Документован опис операција које треба да се спроведу, мера предострожности и других мера које треба да се предузму директно или индиректно а у вези са производњом међупроизвода или активног фармацеутског састојка.

Процесна контрола (ин-процесна контрола)

Провере које се спровode у току процеса производње како би се пратило и ако је потребно прилагодио процес и/или да би се обезбедила усаглашеност међупроизвода или активног фармацеутског састојка са њиховим спецификацијама.

Процес производње

Све операције за израду активног фармацеутског састојка од пријема материјала преко процесирања и паковања активног фармацеутског састојка.

Растварач

Неорганска или органска течност која се користи за припрему раствора или суспензија у производњи међупроизвода или активног фармацеутског састојка.

Репроцесирање

Увођење међупроизвода или активног фармацеутског састојка, укључујући и оне који нису у складу са стандардима или спецификацијама, поново у процес и понављање кристализације или друге одговарајуће хемијске или физичке операције (нпр. дестилација, филтрација, хроматографија, млевење), а које су део успостављеног производног процеса. Наставак процесних корака, након процесне контроле којом је показано да процес није завршен, сматра се делом нормалног процеса, а не репроцесирањем.

Серија (или лот)

Одређена количина материјала произведена у процесу или серијама процеса од које се очекује да је хомогена у оквиру одређених лимита. У случају континуиране производње серија може да одговара дефинисаној фракцији производње. Величина серије може да се утврди или као фиксна количина или као количина произведена у одређеном временском интервалу.

Секундарни референтни стандард

Супстанца установљеног квалитета и чистоће, као што је показано поређењем са примарним референтним стандардом, а која се користи као референтни стандард за рутинске лабораторијске анализе.

Сировина

Општи термин који се користи за полазне материјале, реагенсе и раствараче намењене за употребу у производњи међупроизвода или активних фармацеутских састојака.

Служба(е) квалитета

Организациона јединица независна од производње која има одговорност и за обезбеђење квалитета и за контролу квалитета. Ова служба може да има одвојене QA и QC јединице или једну јединствену групу, у зависности од величине и структуре организације.

Спецификација

Листа тестова, референци, односно упућивања на аналитичке процедуре, са одговарајућим критеријумима прихватљивости у форми нумеричких вредности, распона вредности или других критеријума за описане тестове. Она успоставља сет критеријума са којима материјал треба да буде усклађен како би се сматрао прихватљивим за своју намену. „Усаглашен са спецификацијом” значи да је материјал након тестирања према наведеним аналитичким процедурама задовољно наведене критеријуме прихватљивости.

Теоријски принос

Количина која би требала да се произведе у одговарајућој фази производње, а на основу количине материјала који ће се искористити, без губитака или грешака у току саме производње.

Уговорни произвођач

Произвођач који обавља неки део производње за потребе оригиналног произвођача.

Унакрсна компатибилност

Компатибилност материјала или производа другим материјалом или производом

ТРЕЋИ ДЕО

ДОКУМЕНТАЦИЈА КОЈА ПОДРЖАВА ДОБРУ ПРОИЗВОЂАЧКУ ПРАКСУ

УПУТСТВО ПРОИЗВОЂАЧИМА ЛЕКОВА ЗА ПРИПРЕМУ ДОКУМЕНТА – ГЛАВНА ДОКУМЕНТАЦИЈА МЕСТА ПРОИЗВОДЊЕ (SITE MASTER FILE)

1. УВОД

1.1 Главну документацију места производње (*Site Master File*), припрема произвођач и она треба да садржи специфичне информације о политици и активностима Управљања квалитетом на месту производње, операцијама производње и/или контроле квалитета лекова које се обављају на наведеном месту производње, као и са њима повезаних операција које се обављају у суседним објектима. У случају када се на наведеном месту производње

обавља само део производње, на пример контрола квалитета, паковање, и др. у документу Главна документација места производње (*Site Master File*) треба описати само те операције.

1.2. Главна документација места производње (*Site Master File*), која се подноси надлежном органу треба да пружи тачне и јасне информације о свим активностима произвођача које су у вези са Добром произвођачком праксом, а које могу да буду корисне за ефикасније планирање и спровођење инспекције у циљу утврђивања и контроле усаглашености производње лекова са Смерницама добре произвођачке праксе (*GMP*) од стране надлежних инспектора.

1.3. Главна документација места производње (*Site Master File*), треба да буде сажет документ и, уколико је могуће, не дужи од око 25–30 страна А4 формата. Осим тога, овај документ треба да садржи и потребне додатке (Прилоге). Кад год је могуће, уместо текстуалног дела треба користити цртеже или шематске приказе. Величину таквих шематских приказа треба прилагодити А4 формату.

1.4 Главна документација места производње (*Site Master File*), треба да буде део документације Система управљања квалитетом произвођача лекова и да се редовно ажурира. Главна документација места производње (*Site Master File*) треба да садржи број издања, датум ступања на снагу и датум до када важи, односно када је планирана ревизија. Овај документ треба редовно да се прегледа како би се обезбедило да је ажуран и да представља све активности које се обављају на том месту производње. Сваки додатак (Прилог) може да има сопствени датум ступања на снагу, чиме се обезбеђује могућност ажурирања само тог дела документа.

2. ЦИЉ

Ово Упутство има за циљ да произвођачима лекова да смернице за израду Главне документације места производње (*Site Master File*) која је неопходна надлежним инспекторима за припрему плана и спровођење инспекције у циљу утврђивања и контроле усаглашености производње лекова са Смерницама Добре произвођачке праксе (*GMP*).

3. ОБИМ

Ово Упутство се односи на припрему и садржај документа Главна документација места производње (*Site Master File*). Произвођачи треба да поштују захтеве националне регулативе у погледу потребе припреме документа Главна документација места производње (*Site Master File*).

Ово Упутство се односи на све врсте поступака производње, односно операција као што су процес производње, паковање и обележавање, контрола квалитета, односно тестирање, поступак примарног паковања, секундарног паковања и поновног обележавања свих врста лекова. Ово упутство може да се користи и за припрему Главне документације места производње (*Site Master File*) или еквивалентног документа Установа овлашћених за прикупљање крви/ткива, као и произвођача активних супстанци које се употребљавају за производњу лекова (*API*).

4. САДРЖАЈ ДОКУМЕНТА ГЛАВНА ДОКУМЕНТАЦИЈА МЕСТА ПРОИЗВОДЊЕ (*SITE MASTER FILE*)

За форму која се користи видети анекс у прилогу.

АНЕКС: САДРЖАЈ ГЛАВНЕ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ МЕСТА ПРОИЗВОДЊЕ (*SITE MASTER FILE*)

1. ОСНОВНЕ ИНФОРМАЦИЈЕ О ПРОИЗВОЂАЧУ

1.1 Контакт подаци/информације

– Пословно име и адреса седишта произвођача;

– Назив и пуна адреса места производње, за све објекте/зграде и производне јединице које припадају наведеном месту производње;

– Контакт подаци произвођача, укључујући број телефона особе за 24-часовни контакт у случају потребе за повлачењем лека из промета;

– Положај места производње, нпр. *GPS* подаци, или било који други систем одређивања географског положаја (поштанска адреса и број).

1.2 Активности за које је издата дозвола за производњу за наведено место производње

– Копија важеће дозволе за производњу, издате од стране надлежног органа, прилаже се као Прилог број 1. У случају када надлежни орган, у складу са законом, не издаје дозволу за производњу за активности које се обављају на том месту производње, то се наводи у овој тачки;

– Сажет опис поступка производње, увоз, извоз, дистрибуција и друге активности на које се односи дозвола за производњу издата од стране надлежног органа, укључујући и уговорну производњу одређених фармацеутских облика, односно друге активности које се обављају на наведеном месту производње а које нису наведене у дозволи за производњу лекова;

– Врста лекова који се, у време припреме Главне документације места производње (*Site Master File*), производе на наведеном месту производње (списак приложити као Прилог бр. 2);

– Списак свих извршених инспекција у циљу утврђивања и контроле усаглашености производње лекова са Смерницама добре произвођачке праксе (*GMP*) у претходних пет година, са датумима и називом надлежних органа који су извршили инспекцију. Ако је издат, копија сваког важећег сертификата добре произвођачке праксе (*GMP сертификат*) прилаже се као Прилог број 3.

1.3 Остале производне активности које се обављају на наведеном месту производње

– Ако је применљиво, навести опис других производних активности које нису везане за производњу лекова за хуману употребу.

2. СИСТЕМ УПРАВЉАЊА КВАЛИТЕТОМ ПРОИЗВОЂАЧА

2.1 Систем управљања квалитетом произвођача

– Сажет опис Система управљања квалитетом произвођача са навођењем стандарда који се примењују;

– Одговорности у погледу одржавања Система управљања квалитетом, укључујући највише руководство;

– Подаци о активностима за које је место производње акредитовано, односно сертифициковано, укључујући датум и обим акредитације као и назив акредитационог/сертификационог тела.

2.2 Процедура пуштања серије лека у промет

– Детаљан опис квалификација (детаљи у погледу стручне спреме и искуства) за сва Квалификована лица одговорна за пуштање серије лека у промет (*QP*);

– Сажет опис процедуре пуштања серије лека у промет, која се примењује на том месту производње;

– Улога Квалификованог лица одговорног за пуштање серије лека у промет (*QP*) у погледу одређивања статуса карантина, одобравању за употребу и пуштање серије лека у промет, као и процене усаглашености са дозволом за стављање лека у промет;

– У случају када је званично именовано више Квалификованих лица;

– одговорних за пуштање серије лека у промет (*QP*), навести њихов међусобни однос повезаности;

– Изјава о примени контролне стратегије која подразумева Процесну аналитичку технологију (*PAT*) и/или Параметарско пуштање серије лека у промет.

2.3 Управљање добављачима и повереним активностима

– Кратак сажетак успостављеног ланца набавке материјала и услуга, као и програма екстерне провере (*audit*) добављача;

– Сажет опис процедуре квалификације примаоца уговора за поверене активности, добављача, односно произвођача активних супстанци (*API*) и другог критичног материјала;

– Мере које се предузимају у циљу обезбеђења да су произведени лекови у складу са смерницама за трансмисивну спонгиформну енцефалопатију (*TSE*);

– Мере које се предузимају у случају сумње или појаве фалсификованих лекова, производа у *bulk*-у (нпр. неупаковане таблете), активних или помоћних супстанци (ексципијенаса);

– Податак о ангажовању спољних научних, аналитичких или других примаоца уговора у вези са производњом и контролом квалитета;

– Као Прилог број 4 прилаже се списак свих уговорних места производње и контроле квалитета (уговорних лабораторија) са адресама и контакт подацима, као и шематски приказ ланца повезаности са повереним активностима производње и контроле квалитета, нпр. стерилизација примарног паковног материјала за асептичне процесе, контрола квалитета, односно тестирање полазног материјала итд.;

– Сажет приказ одговорности сваке уговорне стране, односно примаоца и даваоца уговора за поверене активности, у погледу обезбеђења усаглашености са дозволом за стављање лека у промет (у случајевима који нису обухваћени тачком 2.2).

2.4 Управљање ризиком квалитета (*QRM*)

– Кратак опис методологије Управљања ризиком квалитета који примењује произвођач;

– Обим и фокус Управљања ризиком квалитета, укључујући кратак опис свих активности које се обављају на корпоративном и локалном нивоу. Треба да се наведе примена Управљања ризиком квалитета у циљу обезбеђења континуираног снабдевања.

2.5 Преглед квалитета производа

– Сажет опис и методологија која се користи за израду Прегледа квалитета производа.

3. ЗАПОСЛЕНИ

– Организациона шема која приказује однос међусобне повезаности руководећих позиција, односно особа одговорних за управљање квалитетом, процес производње и контролу квалитета, укључујући више руководство и Квалификовано лице одговорно за пуштање серије лека у промет (*QP*);

– Податак о укупном броју запослених, као и појединачно број запослених у управљању квалитетом, производњи, контроли квалитета, складиштењу и дистрибуцији.

4. ПРОСТОРИЈЕ И ОПРЕМА

4.1 Просторије

– Кратак опис фабрике, односно места производње, укупна површина места производње и списак свих зграда/објеката на месту производње. У случају када се производња за разна тржишта (локално, тржиште ЕУ итд.) обавља у различитим зградама на истом месту производње, поред сваког објекта у списку, потребно је да се наведе и податак о тржишту за које се производе лекови (ако није наведено у тачки 1.1);

– Једноставан план или опис просторија за производњу уз навођење разmere (нису потребни архитектонски или технички цртежи);

– Тлоцрти (*lay-out*) и дијаграми тока кретања у производним просторијама (као Прилог број 6), са приказом класа чистоће просторија/простора и разлике притисака између суседних просторија/простора, са навођењем производних операција које се у њима врше (нпр. мешање, пуњење, складиштење, паковање итд.);

– Тлоцрти (*lay-out*) магацина и складишних простора и, када је применљиво, са означеним просторима за складиштење и руковање токсичним, опасним и сензибилизирајућим материјалом;

– Када је применљиво, а није наведено у тлоцртима (*lay-out*), даје се сажет опис посебних услова складиштења.

4.1.1 Сажет опис система за грејање, вентилацију и хлађење ваздуха (*HVAC*)

– Принципи за одређивање довода ваздуха, температуре, влаге, разлике притисака и брзине измене ваздуха, систем са или без рецикулације ваздуха (%).

4.1.2 Сажет опис система за воду

– квалитет воде која се производи;

– шематски приказ/цртеж дати као Прилог број 7.

4.1.3 Кратак опис осталих релевантних помоћних система, као што су нпр. системи за пару, компримовани ваздух, азот итд.

4.2 Опрема

4.2.1 Као Прилог број 8 прилаже се списак главне опреме за производњу и контролу квалитета са наведеним критичним деловима опреме.

4.2.2 Чишћење и санитизација

– Сажет опис метода чишћења и санитизације контактних делова опреме (нпр. ручно чишћење, аутоматизовани систем чишћења на месту „*clean-in-place*” и сл.).

4.2.3 Компјутеризовани системи критични за Добру производњачку праксу

– Опис компјутеризованих система критичних за Добру производњачку праксу, осим Програмских логичких контролера (*PLC*).

5. ДОКУМЕНТАЦИЈА

– Опис система документације (нпр. у електронском облику и/или папирном облику);

– У случају када се документација и записи не чувају/архивирају на наведеном месту производње (укључујући и податке о фармаковигиланци, када је применљиво): списак свих врста документације/записа, назив и адреса места чувања и/или архиве документације као и просечно време потребно за повлачење документације из архиве.

6. ПРОИЗВОДЊА

6.1 Врсте производа

(може да се упућује на Прилог број 1 и Прилог број 2)

– Врсте лекова које се производе укључујући;

– списак фармацеутских облика лекова за хуману употребу и ветеринарских лекова који се производе на наведеном месту производње;

– списак фармацеутских облика лекова намењених за клиничко испитивање (*IMP*) који се производе на наведеном месту производње и, када се разликују од фармацеутских облика за комерцијалну производњу, податак о простору у коме се производе и запосленима;

– Токсичне или опасне супстанце којима се рукује (нпр. са јаким фармаколошким дејством и/или сензибилизирајућим својствима);

– Врсте лекова који се производе у наменским погонима или по принципу производње у кампањама, када је применљиво;

– Примена Процесне аналитичке технологије (*PAT*), ако је применљиво, уопштена изјава о релевантној технологији и припадајућим компјутеризованим системима.

6.2 Валидација процеса

– Кратак опис и општа политика валидације процеса;

– Политика у вези прераде и дораде серије лека.

6.3 Управљање материјалима и складиштење

– Руковање полазним материјалима, материјалима за паковање, полупроизводима (производима у *bulk*-у) и готовим производима, укључујући узорковање, карантин, одобравање за употребу и складиштење;

– Руковање неусаглашеним материјалима и производима.

7. КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА (*QC*)

– Опис активности Контроле квалитета које се врше на наведеном месту производње, у погледу физичких, хемијских, микробиолошких и биолошких испитивања, односно тестирања.

8. ДИСТРИБУЦИЈА, РЕКЛАМАЦИЈЕ, ДЕФЕКТИ КВАЛИТЕТА ЛЕКОВА И ПОВЛАЧЕЊЕ ИЗ ПРОМЕТА

8.1 Дистрибуција (део за који је одговоран произвођач лекова)

– Купци (велепродаје, произвођачи и др.) и тржишта (локално, регионално, ЕУ/ЕЕА итд.) којима се производи испоручују са наведеног места производње;

– Опис система који се примењује за верификацију да је сваки купац/прималац испоруке поседује дозволу, у складу са законом, за набавку лекова од произвођача;

– Сажет опис система којим се обезбеђују одговарајући услови током транспорта, нпр. контрола и мониторинг температуре;

– Начин дистрибуције лекова и методе за одржавање следљивости серије лека од произвођача до купца;

– Мере које се предузимају за спречавање „уласка” произведених лекова у нелегалан ланац снабдевања.

8.2 Рекламације, дефекти квалитета лекова и повлачење лека из промета

– Сажет опис система за поступање у случају рекламација, дефекта квалитета лекова и повлачења лека из промета.

9. ИНТЕРНЕ ПРОВЕРЕ

– Сажет опис програма интерних провера са наведеним критеријумом за одабир области током планиране интерне провере, као и активности које се спроводе након извршене интерне провере.

Прилог број 1 Копија важеће дозволе за производњу

Прилог број 2 Списак свих лекова и фармацеутских облика који се производе укључујући *INN* или уобичајено име (ако је применљиво) активних супстанци (*API*) које се употребљавају

Прилог број 3 Копија важећег сертификата добре производњачке праксе (*GMP сертификат*)

Прилог број 4 Списак уговорних произвођача и лабораторија са адресама и контакт подацима, као и шематски приказ ланца повезаности са повереним активностима

Прилог број 5 Организациона шема

Прилог број 6 Тлоцрти (*lay-out*) производних просторија, укључујући токове кретања материјала, запослених и производа, шематски приказ процеса производње за сваку врсту производа (фармацеутски облик)

Прилог број 7 Шематски приказ/цртеж система за воду

Прилог број 8 Списак главне производне и лабораторијске опреме

СМЕРНИЦА ЗА ПОСТАВЉАЊЕ ЗДРАВСТВЕНО БЕЗБЕДНИХ ЛИМИТА ПРИЛИКОМ ИДЕНТИФИКАЦИЈЕ РИЗИКА У ПРОИЗВОДЊИ РАЗЛИЧИТИХ ЛЕКОВА У ЗАЈЕДНИЧКИМ ПРОИЗВОДНИМ ПОГОНИМА

Сажет преглед

Када се различити лекови производе у заједничким погонима, постоји бојазан од потенцијалне унакрсне контаминације. Лекови су корисни за пацијенте или животиње за које су намењени; међутим, уколико се контаминирају могу да представљају ризик за пацијенте или животиње. Из тог разлога, у вези са присуством контаминација, треба да се поступа у складу са ризиком који они представљају, што је с друге стране повезано са нивоима који се могу сматрати безбедним за целу популацију. У циљу идентификовања ризика потребно је да се из здравствено безбедних лимита изведу безбедне граничне вредности. Извођење такве граничне вредности (нпр. Дозвољена/Прихватљива дневна изложеност (*PDE*) или Гранична вредност за токсиколошку забринутост (*TTC*)) треба да буде резултат структуриране научне процене свих доступних фармаколошких и токсиколошких података, како клиничких тако и неклиничких. Ако се оправда на одговарајући начин, за одређивање безбедних граничних нивоа прихватљиво је одступање од главног приступа наведеног у овој смерници.

1. Увод (историјат)

Током производње лекова случајна унакрсна контаминација може да буде резултат неконтролисаног испуштања прашине, гасова, испарења, аеросола, генетског материјала или организама од активних супстанци, других полазних материјала и других производа који се истовремено израђују, као и остатака на опреми, или са одеће радника. У вези са наведеним ризиком за одређене групе лекова, укључујући „одређене антибиотике, одређене hormone, одређене цитотоксичне и одређене високо активне лекове“, раније се постављао захтев да се они производе у наменским, или одвојеним објектима, односно погонима. Од сада нису биле доступне званичне смернице за пружање помоћи произвођачима како би направили разлику између појединих производа у оквиру ових специфичних група. Поглавља 3 и 5 Смерница добре производњачке праксе (*GMP*) су ревидирани како би се унапредио научни и на ризику заснован приступ који се односи на „токсиколошку процену“ за успостављање граничних вредности за идентификацију ризика.

Чишћење је мера за смањење ризика и лимити преношења за студије валидације чишћења се у великој мери користе у фармацеутској индустрији. Постоји низ приступа који се користе за успостављање ових лимита који често не узимају у обзир доступне фармаколошке и токсиколошке податке. Због тога је неопходан научни приступ, који се примењује од случаја до случаја, ради идентификације ризика и подршке мерама смањења ризика за све врсте фармацеутских супстанци.

Циљ ове смернице је да се препоручи приступ за преглед и процену фармаколошких и токсиколошких података појединачних активних супстанци и тако обезбеди одређивање граничних вредности како је наведено у Смерницама добре производњачке праксе (*GMP*). Ове вредности могу да се користе као алат за идентификацију ризика, а могу да се користе и за оправдавање лимита за преношење који се користе у валидацији чишћења. Како се активни фармацеутски састојци (*API*) не помињу у Поглављима 3 и 5 Смерница добре Производњачке праксе, општи принципи дати у овој смерници могу да се користе када је потребно одређивање граничних вредности за идентификацију ризика.

Одступање од главног приступа истакнутог у овој смерници за одређивање безбедних граничних нивоа може да се прихвати уколико је адекватно оправдано.

2. Циљ

Циљ ове смернице је да осигура безбедност пацијената и животиња изложених резидуалним активним супстанцама присутним у лековима, као и потрошача који потенцијално могу да буду изложени резидуалним активним супстанцама присутним у храни животињског порекла које су резултат лечења животиња, које се гаје за производњу хране, помоћу ветеринарских лекова у којима се налазе остаци активних супстанци. Ради тога, циљ овог документа је да препоручи приступ за одређивање научно засноване граничне вредности за појединачне активне супстанце које ће се примењивати за идентификацију ризика. Смерница дефинише на који начин подаци, на основу којих се гранична вредност одређује, могу да буду представљени како би се постигао јасан и хармоничан приступ у целој фармацеутској индустрији.

3. Правни основ

Ову смерницу треба читати заједно са:

Смерницама добре производњачке праксе (*GMP*), Први део, Поглавље 3 и 5.

Смерницама о нечистоћама: резидуални растварачи (*CPMP/ICH/283/95* заједно са *CPMP/ICH/1507/02*, *CPMP/ICH/1940/00*, *CPMP/QWP/450/03*, *EMA/CVMP/511/03* и *CPMP/QWP/8567/99*).

VICH GL18(R) Нечистоће: резидуални растварачи у новим ветеринарским лековима, активним супстанцама и ексципијенси-ма (*EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1*).

Смерницама за ограничења генотоксичних нечистоћа (*EMA/CHMP/QWP/251344/2006* и *CPMP/SWP/5199/02*).

4. Одређивање здравствено безбедних лимита

4.1 Израчунавање Дозвољене дневне изложености (*PDE*)

Процедура које се предлаже у овом документу за одређивање здравствено безбедних лимита за резидуалне активне супстанце заснована је на методи успостављања такозване Дозвољене/Прихватљиве дневне изложености (*PDE*) као што је описано у Додатку 3 *ICH Q3C (R4)* „Нечистоће: резидуални растварачи“ и Додатку 3 *VICH GL 18* о „Резидуалним растварачима у новим ветеринарским лековима, активним супстанцама и ексципијенси-ма (Ревизија)“. *PDE* представља дозу за специфичну супстанцу која не доводи до нежељених ефеката уколико је појединац изложен тој или мањој дози сваког дана током живота.

Одређивање *PDE* подразумева (i) идентификацију опасности прегледом свих релевантних података, (ii) идентификацију „критичних ефеката“, (iii) утврђивање *NOAEL* вредности (Највећа доза за коју нису уочени нежељени ефекти), за сваки од ефеката који се сматрају критичним, и (iv) примену неколико различитих фактора корекције како би се објасниле различите врсте несигурности. За израчунавање *PDE* у додатку 3 *ICH Q3C* и *VICH GL 18* смерница дата је следећа једначина:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{podešavanje težine}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

За постављање здравствено безбедних лимита који су прихватљиви за ветеринарске лекове, у принципу је могуће користити

PDE приступ за одређивање различитих лимита за различите циљне животињске врсте. Међутим, ово може да буде веома непрактично. Као последица тога, сматра се да је прагматично да изведене *PDE* вредности подразумевају изложеност људи. Ниво контаминације који може да се прихвати се затим прерачунава из *PDE* за људе, чак и када је производ који може да буде контаминиран заправо ветеринарски лек. Сматра се да је ово прагматичан приступ и да је у складу са приступом у *VICH GL 18*, у коме се *PDE* користе за израчунавање лимита резидуалних растварача за ветеринарске лекове.

За одређивање лимита потребно је да се узме у обзир и доза која се даје, а која зависи од телесне тежине врсте која се третира. Како би се ово олакшало, *PDE* треба да се изрази у mg/kg (тј. коришћењем бројке 1 за прилагођену тежину) а не по особи.³⁸

Када је производ који може да буде контаминиран резидуалним активним супстанцама ветеринарски лек за давање животињама које служе за производњу хране, лимит преношења који се користи мора да узме у обзир и безбедност те животиње и безбедност корисника. Потребно је, на основу сценарија најгорег случаја изложености, да се покаже да ни животиња ни корисник неће бити изложени нивоима резидуалних активних супстанци који премашују *PDE*.

Такође, могу да се користе и алтернативни приступи *NO-AEL*-у као што је *Benchmark* доза.

Коришћење других приступа за одређивање здравствено безбедних лимита може се сматрати прихватљивим уколико су адекватно и научно оправдани.

Захтеви у погледу података за идентификацију опасности

Одређивање опасности јесте квалитативна процена карактеристичног својства супстанце која доводи до нежељених ефеката. За одређивање опасности, треба претражити све доступне податке за животиње и људе у односу на свако једињење. Подаци за одређивање опасности обухватају неклиничке фармакодинамске податке, студије токсичности при поновљеној дози, студије карциногености, *in vitro* и *in vivo* студије генотоксичности, студије репродуктивне и развојне токсичности као и клиничке податке (терапијске и нежељене ефекте). Доступност података за активне супстанце варира у зависности од фазе развоја и индикације. Уколико су подаци некомплетни, утврђене недостатке треба критички проценити узимајући у обзир утицај који ово може да има на одређивање поузданог здравствено безбедног лимита.

Одређивање критичних ефеката

Критични ефекти подразумевају најосетљивије индикаторе нежељених дејстава уочених у неклиничким студијама токсичности осим ако не постоје јасни докази (нпр. из механистичких студија, фармакодинамских података, итд.) да овакви налази нису релевантни за људе или циљне животиње. Критични ефекат такође подразумева све клиничке терапијске и нежељене ефекте.

Утврђивање *NOAEL*-а

За све идентификоване критичне ефекте, потребно је утврдити *NOAEL*. *NOAEL* је највећа тестирана доза при којој се не уочавају „критични” ефекти. Уколико се уочи критични ефекат у неколико студија на животињама, за рачунање *PDE* вредности треба узети *NOAEL* који се јавља при најмањој дози. Уколико се не добије *NOAEL*, може да се користи *LOAEL*, односно Најнижи ниво при коме је уочен нежељени ефекат. *NOAEL* заснован на клиничким фармакодинамским ефектима треба да одговара највећој тестираној дози која се сматра терапијски неэффекном.

Примена фактора корекције

PDE се израчунава дељењем *NOAEL*-а за критични ефекат, са различитим факторима корекције (такође се називају и факторима

безбедности, несигурности, процене и модификације) да би се објаснили различити извори несигурности и да би се омогућила екстраполација за поуздан и робустан ниво без ефекта по људе или циљне животиње. Фактори од F1 до F5 се односе на следеће изворе несигурности:

F1: фактор (вредности између 2 и 12) за омогућавање екстраполације између врста

F2: фактор од 10 за објашњење варијабилности између појединачца

F3: фактор 10 за објашњење студија краткотрајне токсичности поновљене дозе, тј. мање од 4 недеље

F4: фактор (1–10) који се може применити у случајевима озбиљне токсичности, нпр. негенотоксична карциногеност, неуротоксичност или тератогеност

F5: варијабилни фактор који се може применити уколико није утврђен ниво без ефекта. Онда када је доступан само *LOAEL*, у зависности од озбиљности токсичности може да се користи фактор изнад 10.

Коришћење додатних модификујућих фактора за преостале изворе несигурности, који нису покривени горе поменутих факторима, може бити прихватљиво уколико су познати у литератури и ако постоји адекватна студија које подржава њихову употребу нпр. недостатак података за репродуктивну и развојну токсичност (видети тачку 5.4.).

За додатне смернице о избору фактора корекције F1 и F4 видети додатке 3 смернице *ICH Q3C (R4)* и *VICH GL 18*. Употреба и одабир фактора корекције мора да се оправда. Ограничење коришћења F2 и потенцијално F5 може да буде прихватљиво када се *PDE* одређује на основу завршних резултата испитивања код људи. Одступања од задатих вредности за факторе корекције који су раније представљени могу да се прихвате уколико су адекватно и научно оправдани.

Одабир финалне *PDE*

Уколико је идентификовано неколико критичних ефеката, што за резултат има израчунавање више од једне *PDE* вредности, одлуку о најадекватнијој *PDE* која ће се користити за процес валидације чишћења треба донети уз адекватно оправдање. По правилу, подразумева се да се користи најнижа *PDE* вредност.

4.2 Коришћење клиничких података

Циљ одређивања здравствено безбедних лимита јесте да се осигура безбедност људи, и самим тим сматра се да су квалитетни клинички подаци за људе веома релевантни. Непланирани фармакодинамски ефекти код пацијената до којих долази услед контаминације активних супстанци може да доведе до опасности и према томе, при идентификовању критичних ефеката треба узети у обзир фармаколошке податке. Потребно је да се размотри у ком обиму нежељени ефекти лека у клиничким подацима могу да се доведу у везу са контаминираним активним супстанцама.

Уколико се најкритичнији ефекат који је идентификован за одређивање здравствено безбедних лимита заснива на фармаколошким и/или токсиколошким ефектима уоченим код људи а не код животиња, коришћење *PDE* формуле може да буде неадекватно, док се процена специфичних супстанци у клиничким подацима може користити у ту сврху.

4.3. Екстраполација на друге начине примене

Мада је *PDE* вредност добијена за активну супстанцу (контаминант) генерално заснована на студијама за планирани клинички начин примене, она може да се употреби и за другачији начин примене активних супстанци или лекова произведених у истим, односно заједничким објектима, односно погонима. Промена начина примене може да измени биорасположивост; самим тим за екстраполацију треба примењивати факторе корекције од једног на други начин примене уколико постоје јасне разлике (нпр. > 40%) у биорасположивости одређених начина примене. Како биорасположивост може да варира између врста, за екстраполацију од једног на други начин примене треба по могућству да се примене фактори корекције на податке добијене за људе или у случају ветеринарских лекова, на податке који су релевантни за циљну животињу.

³⁸ Ако информације о производу за следећи лек који се производи представљају дневну дозу по пацијенту, а не mg/kg, стандардна телесна тежина од 50 kg је она коју треба користити за лекове за људе. За ветеринарске лекове дозе су генерално изражене као mg/kg. У оним случајевима у којима ово није случај, узима се у обзир стандардна телесна тежина од 1 kg, јер ово представља доњу границу телесне тежине код животиња.

У случају када нису доступни подаци о биорасположивости за људе или циљане животиње, за друге начине примене и када се очекује да промена начина примене може да доведе до повећања системске изложености контаминанту (нпр. промена оралног начина примене у инхалациони), конзервативан начин екстраполације може да се изврши тако што се претпоставља 100% биорасположивост контаминанта. На пример, у случају екстраполације оралног на инхалациони начин примене, *PDE* добијен на основу података за орални начин примене може да се коригује множењем са следећим корекционим фактором:

Корекциони фактор (орално на инхалациони): % оралне апсорпције/100% респираторна апсорпција

У случају када подаци о биорасположивости код људи или циљних животиња нису доступни за друге начине примене и када се може очекивати да ће системска изложеност контаминанту бити нижа коришћењем одређеног начина примене активне супстанце/лекова који су контаминирани, нема потребе да се примењује фактор корекције за израчунавање *PDE*. Очекује се да се екстраполација од једног на други начин примене изврши на принципу од случаја до случаја.

5. Специфична разматрања

5.1 Активне супстанце са генотоксичним потенцијалом

За генотоксичне активне супстанце за које не постоји препознатљив гранични ниво, сматра се да сваки ниво изложености носи са собом ризик. Међутим, унапред одређени ниво прихватљивог ризика за генотоксичне супстанце за које не постоји гранични ниво, успостављен је у *EMA* Смерницама о границама за генотоксичне нечистоће у форми Граничног нивоа за токсиколошку забринутост (*TTC*) од 1,5 µg/по лицу/дневно. *TTC* представља степен изложености генотоксичној нечистоћи која је повезана са теоријским ризиком од настанка канцера за 1 додатни канцер на 100 000 пацијената када су изложени током целокупног периода живота. С обзиром на то да ће трајање изложености резидуалним активним супстанцама у великој мери бити ограничено (на пример због тога што је у пракси очекивано да се степен преношења резидуалних активних супстанци смањује од серије до серије), лимити засновани на максимуму, изложеност од 1,5 µg/по лицу/дневно у овом случају неће премашити теоријску вредност од 1×10^6 ризика од канцера. Према томе, у случају резидуалних активних супстанци без одређеног граничног нивоа, може да се примени гранична доза од 1,5 µg/по лицу/на дан.

У случају када је ветеринарски лек производ који може да буде контаминанан резидуалним активним супстанцама треба користити исти *TTC*, али изражен по „килограму телесне масе” (тј. *TTC* је 0,03 µg/kgm/дневно). Када је контаминирани производ намењен за примену код животиња од којих се производи храна, лимит преношења који се примењује мора да узме у обзир и разматрање безбедности циљне животиње и разматрање безбедности корисника хране. Према томе, потребно је, на основу најгорег случаја изложености, показати да ни циљна животиња ни корисник хране неће бити изложени нивоима резидуалних активних супстанци који премашују *TTC*.

За генотоксичне активне супстанце за које постоји довољно података о карциногености, треба применити процену ризика специфичну за једињење како би се одредио прихватљив унос, уместо приступа прихватљивог уноса заснованог на *TTC*-у.

За генотоксичне фармацеутске супстанце са довољно доказа о механизму за одређивање граничног нивоа, ниво безбедне изложености без знатних ризика од генотоксичности може да се одреди коришћењем *PDE* приступа.

5.2 Активне супстанце са високим потенцијалом сензибилизације

Имунопосредована хиперсензитивна реакција изазвана лековима може да се развије код сензибилних особа. Посматране реакције могу имати распон од благих случајева сензибилизације контактом до потенцијално смртоносних анафилактичких реакција.

Као што је објашњено у тачки 3.6 Поглавља 3, Први део Смерница добре произвођачке праксе, наменске просторије су неопходне за производњу активних супстанци и лекова са високим потенцијалом сензибилизације код којих научни подаци не подржавају прихватљив ниво изложености или код којих ризик

повезан са руковањем производом у погону не може да буде адекватно контролисан организационим или техничким мерама. При класификацији активне супстанце или лека са високим потенцијалом сензибилизације треба узети у обзир то да ли супстанца показује велику учесталост јављања сензибилизације код људи; или вероватноћу јављања високог степена сензибилизације код људи засновану на подацима за животиње или другим валидираним тестовима. Озбиљност ових реакција такође треба узети у обзир и укључити у процену тежине доказа.

5.3 Терапијски макромолекули и пептиди

Терапијски макромолекули и пептиди су познати по томе да се разграђују и денатуришу када су изложени екстремним вредностима рН и/или топлоти, и да могу постати фармаколошки неактивни. Чишћење опреме за биофармацеутску производњу обично се врши под условима при којима се површине опреме излажу екстремним вредностима рН и/или топлоти, што доводи до деградације и инактивације производа на бази протеина. С обзиром на то, одређивање здравствено безбедних лимита коришћењем *PDE* лимита активног и неизмењеног производа можда није неопходно.

Када постоје други потенцијални начини унакрсне контаминације, ризици треба да се разматрају од случаја до случаја.

5.4 Недостатак података о репродуктивној и развојној токсичности за животиње

Како би се обезбедила заштита целокупне популације, присуство резидуалних активних супстанци треба да се сведе на ниво који неће представљати ризик за ефекте репродуктивних и развојних параметара. Међутим, у раним фазама развоја можда још увек нису прикупљени неклинички подаци за процену потенцијала нових активних супстанци који доводе до репродуктивне и развојне токсичности. Недостаци научног знања могу такође да постоје и за регистроване лекове, нпр. потенцијал лекова намењених мушкарцима да доведу до нежељених ефеката по развој ембриона-фетуса. У овим случајевима, *NOAEL* из суб-хроничних/хроничних студија може да се користи за израчунавање *PDE* уз примену додатног фактора корекције (нпр. 10) уколико је то адекватно оправдано. У случајевима када су доступни одговарајући подаци из студија о репродуктивној и развојној токсичности повезаних једињења, за одређивање опасности нетестираног контаминанта може да се користи профил специфичан за класу кроз примену датог приступа.

5.5 Лекови намењени за клиничко испитивање

У раној фази развоја (фаза I/II) процена *PDE* за лекове намењене за клиничко испитивање (*IMP*) може да буде отежана судећи по ограниченом обиму њихових података. Где је то очигледно, алтернативни приступ који користи категоризацију у специфичне одређене вредности категорија нпр. на бази мале/велике очекиване фармаколошке јачине, ниске/високе токсичности, генотоксичности/карциногености, сличан вишеслојном приступу одређивања граничног нивоа за токсиколошку забринутост, предложеног од стране Kroes et al. (2004.), Munro et al. (2008.) и Dolan et al. (2005.)³⁹ може се сматрати да одређује здравствено безбедне лимите уколико је то адекватно оправдано. Како је већина одређених лимита дефинисана за трајање хроничног излагања, горња граница може да се оправда уколико се за лековиту супстанцу користи иста/заједничка опрема са другом лековитом супстанцом која је планирана за краткотрајно клиничко испитивање (Bercu и Dolan, 2013.)⁴⁰ Са допуншћу више фармаколошких и токсиколошких података, лимити за одређена једињења треба да се рачунају као што је раније описано за одступање од здравствено безбедних лимита.

39 Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Magensdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Wurtzen G. (2004.). Strukturalno zasnovani prazgovi toksikološke zabrinutosti (TTC): smernica za primenu supstanci prisutnih na niskom nivou u ishrani. Fd Chern Toxicol 42, 65–83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008.). Prag toksikološke zabrinutosti (TTC) u proceni rizika. Toxicol Lett 180, 156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maler A, Dourson M (2005.). Primena praga koncepta toksikološke zabrinutosti na farmakološke proizvođacke operacije. Regul Toxicol Pharmacol, 43, 1–9.

40 Bercu JP & Dolan DG (2013.). Primena praga koncepta toksikološke zabrinutosti kada se primenjuje na farmakološke proizvođacke operacije namenjene za kratkoročna klinička ispitivanja. Regul Toxicol Pharmacol, 2013 Feb; 65(1): 162–7.

6. Пријављивање стратегије за одређивање *PDE*

Идентификација „критичних ефеката” у успостављању *PDE* како је наведено у одељку 4. треба да буде заснована на свеобухватној литератури, укључујући приручнике и монографије, као и претраживању електронских научних база података. Стратегија претраживања и резултати претраживања морају да буду јасно документовани. Након прегледа од стране експерта, компанија треба да размотри и образложи избор крајњих резултата и доза које ће се користити у одређивању *PDE*. Кључне (*pivotal*) студије за људе и животиње које се користе за одређивање *PDE* треба да имају оригиналне референце и да буду прегледане по питању њиховог квалитета (дизајн студије, опис налаза, прецизност извештаја, итд.). Стратегија за одређивање *PDE* треба да пружи јасно образложење у вези са факторима корекције који су примењивани у одређивању *PDE*. Штавише, како би се пружио увид *GMP*-инспекторима, прва страна сваког припремљеног документа стратегије за одређивање *PDE* треба да садржи сажетак процена (погледати Анекс за пример обрасца).

7. Имплементација

Ова смерница је сачињена као алат за идентификацију ризика како би се олакшала имплементација приступа заснованог на науци и ризицима за производњу лекова у истим/заједничким објектима/погонима у складу са Поглављем 3 и 5, Први део Смерница добре производње.

Скраћенице

F: фактори корекције

GMP: Добра произвођача пракса

ICH: Међународне конференције о хармонизацији

LOAEL: Најнижи ниво при коме је уочен нежељени ефекат

PDE: Дозвољена дневна изложеност (*ADE* Прихватљива дневна Изложеност⁴¹)

NOAEL: Највећа доза за коју нису уочени нежељени ефекти

TTC: Гранична вредност за токсиколошку забринутост

VICH: Ветеринарска међународна конференција о хармонизацији

Анекс

Стратегија одређивања *PDE*

Назив компаније

Адреса компаније

Име експерта и потпис

Датум

Датум прегледа процене

Хемијски назив

Идентификована опасност

Да

Не

Непознато

Генотоксичност

☐

☐

☐

Репродуктивна и развојна

токсичност

☐

☐

☐

Карциногеност

☐

☐

☐

Висок потенцијал сензибилизације

☐

☐

☐

Основа за *PDE*:

Оправданост за селекцију „worst-case” критичног ефекта који се користи за крајње израчунавање *PDE*

NOAEL и примењени фактори корекције на основу којих је *PDE* одређен

Референце:

Публикација се користи за идентификовање критичног ефекта и дозе

Сажетак CV експерта:

41 *PDE* и *ADE* су синоними.

СМЕРНИЦЕ ЗА ФОРМАЛИЗОВАНУ ПРОЦЕНУ РИЗИКА
ЗА ОДРЕЂИВАЊЕ ОДГОВАРАЈУЋЕ ДОБРЕ
ПРОИЗВОЂАЧКЕ ПРАКСЕ ЗА ПОМОЋНЕ СУПСТАНЦЕ
КОЈЕ СЕ УПОТРЕБЉАВАЈУ У ПРОИЗВОДЊИ ЛЕКОВА
ЗА ХУМАНУ УПОТРЕБУ
(2015/C 95/02)

Увод

Ове смернице су донете на основу одредбе петог става члана 47. Директиве 2001/83/ЕС.

У складу са тачком (ф) другог става члана 46. Директиве 2001/83/ЕС носилац дозволе за производњу лекова дужан је да, утврђивањем одговарајуће деобе произвођачке праксе, обезбеди да помоћне супстанце (ексципијенси) буду одговарајуће за употребу у производњи лекова. Одговарајућа добра произвођачка пракса за помоћне супстанце за производњу лекова за хуману употребу утврђује се на основу формализоване процене ризика у складу са овим смерницама. Приликом процене ризика морају да се узму у обзир и захтеви других одговарајућих система квалитета, порекло и предвиђена употреба помоћних супстанци, као и претходни случајеви недостатака у погледу квалитета. Произвођач лекова је дужан да обезбеди да се примењује утврђена одговарајућа добра произвођачка пракса. Произвођач лекова је дужан да документује предузете мере.

Процена ризика/процедура управљања ризиком за помоћне супстанце треба да буде део Фармацеутског система квалитета произвођача лекова.

Произвођачи лекова морају да обезбеде да документација о процени ризика/управљању ризиком за одговарајућу добру произвођачку праксу за помоћне супстанце буде доступна на увид надлежним инспекторима. Како би се омогућило стално побољшање, произвођач лекова треба да размењује релевантне информације о процени ризика са произвођачем помоћне супстанце.

ПОГЛАВЉЕ 1 – ПОДРУЧЈЕ ПРИМЕНЕ

1.1. Ове смернице се примењују за процену ризика за потребе утврђивања одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћне супстанце за производњу лекова за хуману употребу. У складу са ставом 36. члана 1. Директиве 2001/83/ЕС помоћна супстанца је сваки састојак лека осим активне супстанце и материјала за паковање.

1.2. Ове смернице се не односе на супстанце које се додају као стабилизатори активних супстанци које саме по себи, без њиховог додатка, нису стабилне.

ПОГЛАВЉЕ 2 – УТВРЂИВАЊЕ ОДГОВАРАЈУЋЕ ДОБРЕ ПРОИЗВОЂАЧКЕ ПРАКСЕ НА ОСНОВУ ВРСТЕ И УПОТРЕБЕ ПОМОЋНЕ СУПСТАНЦЕ

2.1. Смерница *ICH Q9*, садржи начела и примере алата за Управљање ризиком квалитета који се могу применити на различите аспекте фармацеутског квалитета, укључујући и помоћне супстанце.

2.2. Начела Управљања ризиком квалитета треба примењивати за процену ризика квалитета, безбедности и функције свих помоћних супстанци, као и за класификацију помоћне супстанце, нпр. као нискоризичне, средњеризичне или високоризичне. У ту сврху је потребно користити алате за Управљање ризиком квалитета попут оних наведених у Смерници *ICH Q9* (нпр. анализа опасности и критичних контролне тачке – *HACCP*).

2.3. За сваку употребљену помоћну супстанцу сваког произвођача, произвођач лекова треба да утврди ризике у погледу квалитета, безбедности и деловања сваке помоћне супстанце од њеног порекла – било животињског, минералног, биљног, синтетског итд. – до њеног уграђивања у готов фармацеутски облик. Потребно је да се узме у обзир најмање следеће:

- (i) трансмисивна спонгиформна енцефалопатија;
- (ii) могућност вирусне контаминације;
- (iii) могућност микробиолошке или контаминације ендотоксинима/пирогенима;
- (iv) уопштено, могуће присуство нечистоћа пореклом из сировина, нпр. афлатоксини или пестициди, или нечистоћа које настају током процеса и преносе се у производ, нпр. остаци растварања и катализатори;

(v) потврда стерилности помоћних супстанци за које је наведено да су стерилне;

(vi) могуће присуство других нечистоћа пренесених из других процеса, у недостатку наменске опреме и/или погона;

(vii) контролу амбијенталних и услова складиштења/транспорта, укључујући и управљање хладним ланцем, ако је применљиво;

(viii) сложеност ланца снабдевања;

(ix) стабилност помоћне супстанце;

(x) доказе о интегритету паковања.

2.4. Осим тога, у зависности од употребе и функције сваке помоћне супстанце, произвођач лекова треба да узме у обзир и следеће:

(i) фармацеутски облик и начин примене лека који садржи помоћну супстанцу;

(ii) функцију помоћне супстанце у формулацији, нпр. лубриканс у производу у облику таблете или конзерванс у течном фармацеутском облику итд.;

(iii) удео помоћне супстанце у саставу лека;

(iv) дневни унос помоћне супстанце од стране пацијента;

(v) све познате дефекте квалитета/фалсификовања помоћне супстанце, како на глобалном нивоу, тако и на локалном нивоу компаније;

(vi) сложеност састава помоћне супстанце;

(vii) познати или могући утицај на критична својства квалитета лека;

(viii) друге факторе за које је утврђено или је познато да су битни за обезбеђивање безбедности пацијената.

2.5. Након утврђивања и документовања профила ризика помоћне супстанце, произвођач лекова треба да утврди и документује елементе из важеће смернице добре произвођачке праксе, за које сматра да су потребни за контролу и одржавање квалитета помоћне супстанце, нпр. Анекс 1 или/и Анекс 2; Други део: Основни захтеви за производњу активних супстанци које се употребљавају у производњи лекова.

2.6. Ти елементи зависе од порекла, ланца снабдевања и употребе помоћне супстанце, при чему произвођач лекова треба да узме у обзир висок ниво најмање следећих елемената добре произвођачке праксе:

(i) успостављање и спровођење ефективног Фармацеутског система квалитета;

(ii) довољан број стручног особља одговарајућих квалификација;

(iii) јасне описе послова за руководећи кадар и особе одговорне за надзор активности повезаних са производњом и квалитетом;

(iv) програм обуке за целокупно особље укључено у активности повезане са производњом и квалитетом;

(v) програм обуке у вези са здрављем, хигијеном и заштитном одећом, за које је утврђено да су потребни за планиране послове;

(vi) обезбеђивање и одржавање погона и опреме који су одговарајући за планиране послове;

(vii) систем документације којим су обухваћени сви процеси и спецификације за различите активности повезане са производњом и квалитетом;

(viii) системе за кодирање и идентификацију сировина, интермедијера и помоћних супстанци како би се омогућила потпуна следљивост;

(ix) програм квалификације добављача;

(x) систем за контролу квалитета помоћне супстанце и особу одговорну за пуштање серија у промет, која није повезана са производњом;

(xi) чување документације о сировинама и помоћним супстанцама, као и чување узорака помоћних супстанци током периода који се захтева, у складу са одредбама важеће смернице добре произвођачке праксе, Други део;

(xii) систем којим се обезбеђује да свака поверена активност буде предмет писаног уговора;

(xiii) одржавање ефективног система за поступање у случају рекламација и евентуално повлачење из промета помоћних супстанци;

(xiv) систем за управљање изменама и одступањима;

(xv) програм интерних провера;

(xvi) контролу амбијенталних услова и услова складиштења.

ПОГЛАВЉЕ 3 – УТВРЂИВАЊЕ ПРОФИЛА РИЗИКА ПРОИЗВОЂАЧА ПОМОЋНЕ СУПСТАНЦЕ

3.1. Након утврђивања одговарајуће добре произвођачке праксе потребно је извршити анализу активности и способности произвођача помоћне супстанце ради утврђивања разлика у односу на прописану добру произвођачку праксу.

3.2. Подаци/докази за потребе такве анализе разлика треба да се добију на основу провере (*audit*) или на основу информација које је доставио произвођач помоћне супстанце.

3.3. Потребно је узети у обзир сертификате система квалитета и/или *GMP* сертификате произвођача помоћне супстанце, као и стандарде у односу на које су ти сертификати издати, јер ти сертификати морају да буду у складу са захтевима стандарда.

3.4. Све утврђене разлике између активности и способности произвођача помоћне супстанце и прописане добре произвођачке праксе треба да се документују. Осим тога, произвођач лекова треба да изврши додатну процену ризика како би се за сваког произвођача помоћне супстанце утврдио профил ризика, нпр. низак ризик, средњи ризик или високи ризик. За ту сврху потребно је користити Смерницу *ICH Q9*. Потребно је користити алате за Управљање ризицима квалитета попут оних који су наведени (*HACCP* итд.).

3.5. Произвођач лекова треба да обезбеди низ стратегија за рангирање произвођача помоћних супстанци од прихватања на основу контроле до неприхватања, за различите профиле ризика, на основу којих треба да утврди стратегију контроле, нпр. проверу (*audit*), претраживање докумената и тестирање.

ПОГЛАВЉЕ 4 – ПОТВРДА ПРИМЕНЕ ОДГОВАРАЈУЋЕ ДОБРЕ ПРОИЗВОЂАЧКЕ ПРАКСЕ

4.1. Након утврђивања одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћну супстанцу и профила ризика произвођача помоћне супстанце, треба да се спроводи стална анализа ризика на основу механизма као што су:

(i) број дефеката квалитета повезаних с примљеним серијама помоћне супстанце;

(ii) врста/озбиљност тих дефеката квалитета;

(iii) праћење и анализа тренда квалитета помоћне супстанце;

(iv) суспендовање, односно укидање сертификата релевантног система квалитета и/или *GMP* сертификата за место производње помоћне супстанце;

(v) праћење тренда карактеристика квалитета лека, у зависности од природе и намене помоћне супстанце;

(vi) уочене организационе, процедуралне или техничке/процесне промене код произвођача помоћне супстанце;

(vii) провере/поновљене провере (*audit/re-audit*) произвођача помоћне супстанце;

(viii) упитници.

На основу резултата анализе ризика, потребно је преиспитивање и измена утврђене стратегије контроле.

ПРЕЛАЗНЕ И ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Даном почетка примене ове смернице престају да важе смернице добре произвођачке праксе („Службени гласник РС”, бр. 28/08 и 35/08) и Смернице добре произвођачке праксе – други део („Службени гласник РС”, број 86/10).

Ове смернице ступају на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, а примењују се од 1. јануара 2018. године, осим:

1) одредби Смернице за постављање здравствено безбедних лимита приликом идентификације ризика у производњи различитих лекова у заједничким производним погонима, Трећег дела Смерница добре произвођачке праксе које се примењују:

(1) на лекове за хуману примену, који се по први пут уводе у производњу у заједничким погонима/просторијама по истеку шест месеци од дана ступања на снагу ове смернице,

(2) на лекове за хуману примену, из групе антибиотика, хормона, цитотоксичних и високо активних лекова, који се већ производе у заједничким погонима/просторијама по истеку 12 месеци од дана ступања на снагу ове смернице,

(3) на остале лекове за хуману примену и на ветеринарске лекове који се већ производе у заједничким погонима/просторијама 24 месеца од дана ступања на снагу ове смернице;

2) одредби Смернице за формализовану процену ризика за одређивање одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћне супстанце које се употребљавају у производњи лекова за хуману употребу, Трећег дела Смерница добре произвођачке праксе које се примењују:

(1) на помоћне супстанце које се користе за производњу стерилних лекова за хуману примену за које је издата дозвола за стављање у промет од 1. марта 2018. године,

(2) на помоћне супстанце које се користе за производњу лекова за хуману примену за које је издата дозвола за стављање у промет од 1. октобра 2018. године,

3) на помоћне супстанце које се користе за производњу ветеринарских лекова за које је издата дозвола за стављање у промет 1. јануара 2019. године.

Број 110-00-470/2017-06
У Београду, 26. октобра 2017. године

Министар,
асс. др Златибор Лончар, с.р.