

Cekos In Ekspert

На основу члана 98. став 2, члана 103. став 7. и члана 104. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 30/10),

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК О УСЛОВИМА ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА, САДРЖАЈУ ОБРАСЦА ДОЗВОЛЕ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКА И РЕГИСТРУ ИЗДАТИХ ДОЗВОЛА ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА

(Сл. гласник РС бр. 18/12 , 91/13)

Пречишћен текст закључно са изменама из Сл. гл. РС бр. 91/13 које су у примени од 19/10/2013
(измене у чл.: 63).

I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина правилника

Члан 1.

Овим правилником прописују се услови у погледу простора, опреме, кадра као и други услови које мора да испуњава правно лице које производи лекове који се користе у хуманој медицини, односно ветеринарској медицини (у даљем тексту: произвођач лекова), садржај обрасца дозволе за производњу лека који се користи у хуманој медицини и подаци који се уписују у Регистар издатих дозвола за производњу лекова који се користе у хуманој медицини (у даљем тексту: Регистар), као и начин уписа у Регистар.

2. Значење израза

Члан 2.

Изрази употребљени у овом правилнику имају следеће значење:

1) Контрола квалитета представља систем узорковања, спецификације и испитивања, као и поступак организације документовања и одобравања од стране одговорних лица произвођача лека, који обезбеђује вршење неопходних и релевантних испитивања пре одобравања за употребу свих полазних материјала, међупроизвода, односно пре пуштања у промет серије лека, односно пре оцене њиховог квалитета као задовољавајућег. Контрола квалитета обухвата лабораторијску контролу, као и доношење свих других одлука које могу утицати на квалитет производа.

Контрола квалитета остварује се у производњи (на почетку и током процеса производње), на узорцима серије произведених лекова и на узорцима узетим из промета (контрола после стављања у промет);

2) Обезбеђење квалитета (QA) представља следиви процес којим се квалитет уводи у све фазе производње, укључујући и систем документованог праћења свих састојака и појединачног производног процеса, односно контролу квалитета, која обухвата све контроле у односу на квалитет лека;

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

4) Лице одговорно за производњу је лице са којим је произвођач закључио уговор о раду с пуним радним временом на неодређено време које је одговорно за припрему и спровођење процеса производње лека;

5) Лице одговорно за контролу квалитета (QC) је лице са којим је произвођач закључио уговор о раду с пуним радним временом на неодређено време које је одговорно за контролу квалитета сваке серије лека, односно које је одговорно за квалитет лека током процеса производње лека, укључујући систем документационог праћења свих полазних супстанци (активне супстанце и помоћне супстанце), материјала за паковање, полупроизвода, производних поступака, као и испитивања готовог лека;

6) Квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет (QP) је лице са којим је произвођач закључио уговор о раду с пуним радним временом на неодређено време, које доноси одлуку и одобрава пуштање серије лека у промет;

7) Добра произвођачка пракса је део обезбеђења квалитета којим се обезбеђује да се лекови доследно производе и контролишу у складу са прописаним стандардима квалитета одговарајућим за њихову намену и захтевима из дозволе за стављање лека у промет, односно спецификације производа.

Добра контролна лабораторијска пракса је део Добре произвођачке праксе, на основу које се врши контрола квалитета лека;

8) Смернице Добре произвођачке праксе јесу систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање производње лекова, контролу квалитета лекова и спровођење надзора.

Смернице Добре произвођачке праксе за активне супстанце су део Смерница Добре произвођачке праксе;

9) Смернице Добре праксе у дистрибуцији (GDP) јесу систем смерница за обезбеђење квалитета који се односи на организовање и спровођење надзора у дистрибуцији лекова од произвођача до крајњег корисника;

10) Смернице Добре лабораторијске праксе (GLP) јесу систем смерница за обезбеђење квалитета у организовању и спровођењу лабораторијског рада у предклиничким испитивањима;

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

12) Серија је дефинисана количина полазних материјала (полазних супстанци или материјала за паковање) или производа израђених током једног процеса производње, односно израде или у серији процеса производње, а која због тога треба да буде хомогена.

Серија лека подразумева укупну количину лека (финалног фармацеутског облика) која је произведена од исте почетне количине полазних материјала, израђена током једног процеса производње, или једног поступка стерилизације, а у случају континуиране производње, укупна количина лека која је произведена у одређеном периоду;

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

14) Полазна супстанца, односно сировина за фармацеутску употребу је свака супстанца која се користи у производњи лека (активне супстанце и помоћне супстанце);

15) Активна супстанца је било која супстанца или комбинација супстанци која се користи у

производњи лека и која тако постаје активни састојак произведеног лека, а намена јој је да утиче на фармаколошку активност или да на други начин директно утиче у дијагностици, лечењу, ублажавању, нези, превенцији болести или да утиче на структуру или функције организма;

16) Помоћна супстанца (ексципијенс) је супстанца која се користи у производњи лека, а није његов активни састојак већ помаже у фармацеутском обликовању лека, штити, помаже или побољшава стабилност, биолошку расположивост или подношљивост лека и помаже при идентификацији лека;

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

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

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

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

21) Међупроизвод је супстанца или материјал који мора да се подвргне неком од делова процеса производње пре него што постане полупроизвод;

22) Полупроизвод је сваки производ који је прошао кроз све фазе процеса производње, укључујући и паковање у унутрашње паковање, осим паковања лека у спољње паковање;

23) Готов производ је лек који је прошао све фазе производног процеса укључујући и завршно паковање, односно паковање лека у спољње паковање;

24) Паковање је поступак који укључује све операције примарног паковања односно паковања у унутрашње паковање, укључујући пуњење и обележавање, као и секундарног паковања односно паковања у спољње паковање, којима се подвргава полупроизвод да би постао готов производ;

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

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

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

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

29) Биотехнолошки лек је лек који се добија технологијом трансфера гена или биолошки модификованим ћелијама које имају улогу активне супстанце или делова активне супстанце;

30) Лажни лек је лек који се производи, односно ставља или се већ налази у промету с намером да се обману лица која га употребљавају или на било који начин рукују леком, који има лажне податке о идентификацији (произвођачу, месту производње, носиоцу дозволе за лек, сертификату о анализи, као и друге податке и документацију која се односи на лек), односно који могу да садрже исправне или погрешне састојке у односу на декларисани састав, односно да не садрже активне супстанце, односно

да не садрже довољну количину активних супстанци, односно да имају лажно паковање, као и други лек који се сматра лажним леком према стандардима Европске уније или Светске здравствене организације;

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

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

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

34) Главна документација места производње (SMF-Site Master File) - садржи специфичне информације које произвођач лека припрема о систему обезбеђења квалитета производње, односно контроле квалитета, односно о свим активностима које се спроводе на том месту производње;

35) Систем брзог обавештавања (RAN-Rapid Alert Notification) - међународни систем брзог обавештавања од стране органа или институција надлежних за лекове у земљама ЕУ, Европске економске зоне, Европског директората за квалитет лекова (EDQM), Мреже сарадње инспектората (PIC/S) и земље са којом Европска унија има склопљен споразум о међусобном признавању (MRA), о сумњи у квалитет лека, односно одступању од стандарда квалитета, односно о потреби покретања поступка повлачења лека, односно серије лека;

36) Премикс је фармацеутски облик ветеринарског лека намењен за мешање са храном за животиње;

37) Премикс за медицирану храну је посебан фармацеутски облик ветеринарског лека, произведен тако да служи искључиво за производњу медициране хране.

3. Производња лекова

Члан 3.

(1) Производња лекова подразумева целокупан процес производње лека или поједине делове тог процеса, производњу активне супстанце, набавку полазних материјала, процес производње, контролу квалитета лека и пуштање у промет серије лека, складиштење и дистрибуцију лекова.

(2) Процес производње је сваки поступак који се примењује у производњи лекова, од пријема полазних материјала, израде, паковања у унутрашње паковање до обележавања и поступка паковања у спољње паковање.

(3) Производња супстанци из става 1. овог члана подразумева целокупан процес или поједине делове процеса производње активних супстанци или увоз активне супстанце ради даље прераде, као и различите поступке раздвајања и паковања активне супстанце пре употребе у производном процесу, укључујући и препакивање и поновно обележавање активне супстанце.

(4) Производњу лекова може да обавља само оно правно лице које испуњава услове у погледу простора, опреме, кадра као и друге услове прописане законом којим се уређују лекови и медицинска средства и овим правилником, односно само правно лице које има дозволу за производњу лека коју је издало надлежно министарство у складу са законом, без обзира да ли је лек који се производи намењен за пуштање у промет на домаћем тржишту или за извоз.

4. Произвођач лекова

Члан 4.

- (1) Произвођач лекова је правно лице које производи одређени лек и које може да пушта у промет одређену серију лека.
- (2) Произвођач лекова, на месту производње за које је поднео захтев за добијање дозволе за производњу лека, мора да обезбеди најмање део процеса производње који се односи на паковање лека и пуштање серије лека у промет с тог места производње.
- (3) Произвођач лекова може да има више места производње, у ком случају мора да има најмање једно место пуштања серије лека у промет.

5. Обавезе произвођача лекова

Члан 5.

- (1) Произвођач лекова дужан је да производњу лекова обавља у складу са законом, одредбама овог правилника, дозволом за производњу, као и у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе и Смерницама Добре праксе у дистрибуцији.
- (2) Произвођач лекова дужан је да обезбеди систем контроле квалитета лека у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе.
- (3) Произвођач лека дужан је да успостави и одржава систем обезбеђења квалитета који треба да обезбеди да су развој и формулација фармацеутског облика лека у сагласности са Смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе и Смерницама Добре лабораторијске праксе.
- (4) Произвођач лекова дужан је да у производњи лекова за које је добио дозволу за стављање у промет од Агенције за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: Агенција), употребљава само ону активну супстанцу која је наведена у документацији достављеној Агенцији у поступку издавања, односно обнове дозволе за стављање у промет, односно само ону активну супстанцу која је произведена у складу са смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце.
- (5) Произвођач лекова дужан је да обезбеди да се сви производни поступци обављају у складу са документацијом која је достављена Агенцији у поступку издавања дозволе за стављање лека у промет.

6. Лекови који могу да се производе

Члан 6.

- (1) Произвођач лекова може да производи лекове за које је добио дозволу за стављање у промет од Агенције.
- (2) Произвођач лекова може да производи и лек за који није издата дозвола за стављање лека у промет од Агенције у случају уговорне производње тог лека, односно у случају када производњу тог лека врши на основу уговора закљученог са даваоцем уговора чије је седиште ван територије Републике Србије, као и лек за клиничко испитивање.
- (3) Под условима прописаним овим правилником врши се и производња лекова намењених само за извоз, као и лекова за клиничко испитивање.

7. Производња одређених врста лекова

Члан 7.

Производња лекова који садрже психоактивне контролисане супстанце, као и прекурсоре, обавља се у складу са законом којим се уређује област лекова, овим правилником, као и прописима у области психоактивних контролисаних супстанци и прекурсора.

II. УСЛОВИ У ПОГЛЕДУ ПРОСТОРА, ОПРЕМЕ И КАДРА

1. Простор

Члан 8.

(1) Произвођач лекова, у зависности од врсте производње, има следеће просторије, односно простор:

- 1) складишне просторије за пријем, смештај и чување сировина, са обезбеђеним условима карантина док траје поступак контроле квалитета;
- 2) складишне просторије за пријем, смештај и чување материјала за паковање производа, са обезбеђеним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;
- 3) просторије за производњу и паковање производа;
- 4) просторије за привремени смештај и чување полупроизвода;
- 5) просторије за контролу квалитета сировина, материјала за паковање и готових лекова;
- 6) складишне просторије за смештај и чување произведених лекова под декларисаним условима чувања, са обезбеђеним условима карантина, док траје поступак контроле квалитета;
- 7) посебне просторије, односно безбедан и обезбеђен простор за складиштење и чување:
 - а) пеницилинских антибиотика у облику сировина и полупроизвода,
 - б) цефалоспоринских антибиотика у облику сировина и полупроизвода,
 - в) цитостатика у облику сировина и полупроизвода,
 - г) запаљивих и експлозивних материја,
 - д) сировина које припадају групи психоактивних контролисаних супстанци и прекурсора, као и лекова који садрже психоактивне контролисане супстанце,
 - ђ) сировина које припадају групи отрова,
 - е) имунобиолошких лекова који имају особину заразног материјала,
 - ж) премикса,
 - з) полазних материјала и производа који нису одобрени у поступку контроле квалитета, односно повучених и враћених из промета;
- 8) просторије за експедицију готових лекова;
- 9) санитарне просторије;
- 10) гардеробу;
- 11) канцеларијске просторије.

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

а) Простор за производњу лекова

Члан 9.

Простор, односно просторије за производњу лекова прописан овим правилником мора да испуњава следеће услове:

- 1) да је изграђен од чврстог материјала и да је грађевинско-технички погодан за одређену намену, односно да су зидови, подови и плафони глатких површина, израђени од материјала који није подложен пуцању и осипању, као и да се могу брзо и лако очистити, а по потреби и дезинфиковати;
- 2) да су осветљење, температура, влажност и вентилација одговарајући и без штетног директног или индиректног утицаја на несметано одвијање процеса производње и исправан рад уређаја, као и за прописан и безбедан пријем, смештај и чување сировина, полупроизвода, произведених лекова и материјала за паковање;
- 3) да просторно и распоредом опреме и уређаја задовољавају потребе несметаног обављања процеса рада у свим фазама, без ризика и могућности замене или мешања различитих лекова и њихових компоненти;
- 4) да је прикључен на комуналну инфраструктуру (водовод, канализација, електрична мрежа и др.).

б) Простор за производњу одређених врста лекова

Члан 10.

- (1) Да би се ризик од унакрсне контаминације лекова свео на најмању могућу меру, за производњу одређених врста лекова код којих се употребљавају посебне врсте полазних материјала, као што су високо сензибилизирајући материјали (нпр. пеницилин) или биолошки препарати (нпр. од живих организама) потребно је обезбедити просторије одређене само за ту намену и одвојене од других просторија.
- (2) Производњу одређених врста лекова, као што су поједини антибиотици, хормони, цитотоксични препарати, одређени високоактивни лекови, као и производњу немедицинских производа, не треба обављати у истим просторијама у којима се обавља производња других врста лекова.
- (3) Изузетно, за производњу лекова из става 2. овог члана може се прихватити принцип кампањске производње (временско раздвајање производње различитих производа) у истим просторијама у којима се обавља производња других врста лекова, под условом да је потребним валидацијама доказано да не постоји ризик од унакрсне контаминације као и под условом да се предузму све неопходне мере опреза да не дође до унакрсне контаминације.
- (4) Производња отрова, као што су пестициди и хербициди, не сме да се обавља у просторијама које се користе за производњу лекова.

в) Простор за производњу стерилних лекова

Члан 11.

- (1) За производњу стерилних лекова, поред простора, односно просторија из члана 8. овог правилника, произвођач је дужан да обезбеди и посебне просторије, које морају да испуњавају следеће услове:
 - 1) да су снабдевене филтрираним ваздухом ламинарног струјања под притиском вишим од притиска у суседним просторијама, а за случај пада надпритиска - контролним и сигналним уређајима;
 - 2) да је обезбеђен потребан ниво херметичког затварања прозора, врата и осталих отвора и да је приступ у те просторије могућ само кроз:

- а) просторију за пресвлачење и одлагање одеће и обуће са обезбеђеним уређајем за прање руку и дезинфекцију,
- б) просторију за облачење стерилног радног одела, капа, маске, рукавица и навлака за обућу,
- в) улаз за уношење полазног материјала и прибора.

(2) Пре почетка и у току производње у просторијама у којима се врши производња стерилних лекова, мора се у складу са стандардним оперативним поступцима произвођача, обавити рутинска контрола микробиолошке чистоће ваздуха, површина, уређаја и опреме, при чему се добијени резултати морају упоредити са утврђеним стандардима.

г) Простор за производњу имунолошких лекова

Члан 12.

За производњу имунолошких лекова (вакцине, токсини, серуми и алергени) поред простора, односно просторија из члана 8. овог правилника произвођач је дужан да обезбеди:

- 1) засебне просторије за смештај нетретираних и третираних животиња, са карантином;
- 2) просторије са уређајима и опремом за деконтаминацију вирулентног бактериолошког материјала, односно инфективног материјала;
- 3) просторије са опремом за имунолошку и токсиколошку контролу производа;
- 4) посебно намењен простор за производњу БЦГ вакцине и за руковање живим организмима који се користе у производњи туберкулинских производа;
- 5) посебно намењен простор који се користи за руковање са *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, до завршетка процеса инактивације.

д) Производња ектоантипаразитета

Члан 13.

- (1) Ектоантипаразитици за спољну употребу на животињама који су добили дозволу за стављање у промет као лекови који се искључиво употребљавају у ветеринарској медицини, могу се производити и пунити кампањски у посебним просторијама за пестициде у којима се не смеју производити друге врсте лекова.
- (2) У поступку производње лекова из става 1. овог члана морају се примењивати одговарајуће и валидиране методе чишћења како би се спречила унакрсна контаминација.
- (3) Складиштење ектоантипаразитета мора се обављати у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

ђ) Производња премикса

Члан 14.

- (1) Премикс се мора производити у посебно намењеној просторији која не представља део главног производног простора произвођача.
- (2) Изузетно од става 1. овог члана премикс се може производити и у главном производном простору произвођача који је тампон зонама одвојен од производње других производа, како би се смањило ризик од контаминације другог производног простора, односно других производа.
- (3) У просторијама, односно простору у коме се производи премикс не могу се производити

витамино-минерални додаци храни за животиње.

е) Организација производног простора

Члан 15.

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

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

ж) Одржавање простора

Члан 16.

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

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

2. Опрема за производњу лекова

Члан 17.

(1) Произвођач лекова мора да располаже одговарајућом опремом која испуњава следеће услове:

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

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

(3) Произвођач лекова дужан је да обезбеди одговарајућу опрему за процесну контролу.

а) Калибрација и квалификација опреме

Члан 18.

Произвођач лекова дужан је да обезбеди калибрацију, односно баждарење опреме, као и да изврши одговарајућу квалификацију опреме и система.

3. Контролна лабораторија

Члан 19.

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

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

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

(3) Послови у контролној лабораторији обављају се у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, као и Смерницама Добре лабораторијске праксе.

а) Организација простора контролне лабораторије

Члан 20.

(1) Контролна лабораторија мора да буде одвојена од производних зона.

(2) Контролне лабораторије у којима се врши контрола биолошких лекова, микробиолошка контрола, као и контрола радиоактивних изотопа морају да буду одвојене.

(3) Просторије контролне лабораторије су пројектоване тако да одговарају операцијама које се у њима обављају и имају довољно простора како би се избегле замене и унакрсна контаминација.

(4) Контролна лабораторија мора да има одговарајући простор за чување узорака и документације.

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

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

б) Опрема у контролној лабораторији

Члан 21.

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

лекова.

(2) Опрема из става 1. овог члана мора да буде сервисирана, односно атестирана, квалификована, калибрисана и баждарена о чему се води одговарајућа евиденција.

4. Кадар

Члан 22.

(1) Произвођач лека на месту производње за које је поднео захтев за добијање дозволе за производњу лека, мора да обезбеди:

- 1) одговорно лице за процес производње;
- 2) квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет (QP);
- 3) лице са високом стручном спремом из области фармације, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветеринарске медицине, са најмање једногодишњим радним искуством, под чијим се надзором обавља смештај, чување и издавање полазних супстанци, као и складиштење и испоручивање произведених лекова намењених за стављање у промет;
- 4) одговарајући простор, опрему и кадар за производњу, испитивање и контролу квалитета лекова.

(2) Ако произвођач лекова има сопствену контролну лабораторију, дужан је да има квалификованог фармацеута одговорног за контролу квалитета, односно, за специфичне врсте лекова - одговорно лице одговарајућих квалификација за контролу квалитета (QC).

(3) Ако произвођач лекова нема сопствену контролну лабораторију квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет (QP) одговоран је и за послове квалификованог фармацеута одговорног за контролу квалитета (QC).

(4) Произвођач лекова који има више места производње има најмање једно место пуштања серије лека у промет, односно најмање једног квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет.

(5) Произвођач лекова дужан је да обезбеди сталну доступност лица из става 1. тач. 1) - 3) овог члана, као и лица из става 2. овог члана.

(6) Дужности лица из става 1. тач. 1) и 2) овог члана, као и лица из става 2. овог члана произвођач лекова може посебним актом да повери овлашћеним заменицима тих лица који морају испуњавати исте услове у погледу стручне спреме и радног искуства као и лица из става 1. тач. 1) и 2) и става 2. овог члана.

а) Услови у погледу стручне спреме и радног искуства одговорних лица произвођача лекова

Члан 23.

(1) Лице из члана 22. став 1. тачка 1) овог правилника, односно одговорно лице за процес производње, има високу стручну спрему из области: фармације, медицине, хемије, технологије, биологије, молекуларне биологије, односно ветеринарске медицине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, као и специјализацију из области фармацеутске технологије, индустријске фармације, односно другу одговарајућу специјализацију у зависности од врсте производње, најмање три године радног искуства у производњи лекова, као и додатна потребна знања и искуства у зависности од врсте лекова који се производе код тог произвођача.

(2) Лице из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника, односно квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет (QP) има завршен фармацеутски факултет, као и специјализацију из области испитивања и контроле квалитета лекова, односно другу одговарајућу специјализацију (прихвата се и доказ из земаља Европске уније да одређено лице може обављати послове QP прописане смерницама Добре

произвођачке праксе) у складу са прописима донетим за спровођење закона којим се уређује област лекова и медицинских средстава и најмање три године радног искуства у производњи, односно контроли квалитета лекова.

(3) Квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет дужан је да има лиценцу за обављање послова квалификованог фармацеута одговорног за пуштање у промет одређене врсте лека у одређеном фармацеутском облику, у складу са законом којим се уређују лекови и медицинска средства.

(4) Лице из члана 22. став 2. овог правилника мора да има завршен фармацеутски факултет са специјализацијом из области испитивања и контроле квалитета лека и најмање три године радног искуства на пословима испитивања и контроле квалитета лека.

(5) Произвођач медицинских гасова има одговорно лице за контролу квалитета, односно лице из члана 22. став 2, овог правилника, које има високу стручну спрему из области: хемије, физичке хемије, фармације, технологије, најмање две године радног искуства у контроли квалитета медицинских гасова, као и додатна потребна знања у области контроле квалитета медицинских гасова.

(6) Изузетно од ст. 1, 2. и 4. овог члана, лица из члана 22. став 1. тач. 1) и 2) и став 2. овог правилника која су започела одговарајућу специјализацију на одговарајућем факултету у складу са прописима који су важиви до дана ступања на снагу овог правилника, сматра се да испуњавају услов у погледу прописане специјализације.

б) Лице одговорно за процес производње

Члан 24.

(1) Одговорно лице из члана 22. став 1. тачка 1) овог правилника дужно је да, за сваки лек пре почетка производње, обезбеди да су технолошки поступак и квалитет полазних супстанци и материјала за паковање утврђени пре почетка производње и да је производни поступак проверен и валидиран приликом увођења новог лека у редовну производњу, на основу прописане производне документације која мора да садржи најмање скраћени поступак производње, производни норматив и спецификацију опреме која се користи у производњи.

(2) Лице одговорно за процес производње дужно је да обезбеди да се сваки нови поступак производње или његова важнија промена валидира, укључујући и значајније промене опреме и полазних материјала, с тим да се критичне фазе производног поступка обавезно ревалидирају у одређеном временском периоду.

(3) Одступања од прописаних поступака у процесу производње морају да буду документовано и детаљно испитана, уз коментар и потпис лица одговорног за процес производње.

в) Квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет (QP)

Члан 25.

(1) Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника дужан је да:

1) обезбеди да се производња и контрола сваке серије лека обавља у складу са законом којим се уређују лекови и подзаконским прописима донетим за спровођење тог закона, као и у складу са захтевима за добијање дозволе за лек;

2) у поступку пуштања серије лека у промет овери у регистру или еквивалентном документу одређеном у ту сврху, да је свака произведена серија лека произведена у складу са законом којим се уређују лекови и прописима донетим за спровођење тог закона.

(2) Регистар или еквивалентни документ из става 1. тачка 2) овог члана мора да буде редовно ажуриран и доступан надлежним инспекторима у поступку инспекцијског надзора.

(3) Квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника, дужан је да у поступку доношења одлуке о пуштању серије лека у промет, поред аналитичких резултата, узме у обзир и податке о условима производње, резултате процесне контроле, производну документацију, усклађеност квалитета производа са спецификацијама, као и податке којим су обележени унутрашње и спољње паковање лека, односно да обезбеди да су пре одобравања и пре пуштања серије лека у промет, задовољени најмање следећи захтеви:

- 1) да је свака серија лека произведена и испитана у складу са дозволом за стављање лека у промет;
- 2) да је производња серије лека спроведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, односно да је извршена контрола у складу са Добром контролном лабораторијском праксом;
- 3) да је за производњу лека употребљена активна супстанца, односно одређене помоћне супстанце које су произведене у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце;
- 4) да су главни производни процес и метод испитивања валидирани, као и да су узети у обзир стварни услови производње и евиденције о производњи;
- 5) да су било које неусаглашености или измене у процесу производње или контроли квалитета одобрене од стране одговорних лица у складу са утврђеним системом обезбеђења квалитета код произвођача, а измене и допуне дозволе за стављање лека у промет, односно измене дозволе за производњу лекова, пријављене и одобрене од стране Агенције, односно надлежног министарства;
- 6) да су све неопходне провере и тестови урађени укључујући и било какво додатно узорковање, да су урађена испитивања или провере због неусаглашености или планираних измена;
- 7) да је сва неопходна производна документација и документација о контроли квалитета потпуна и спроведена од стране за то одговорног лица;
- 8) да су сви задаци извршени у складу са захтевима система обезбеђења квалитета произвођача лека;
- 9) да су узете у обзир било које друге чињенице које су познате, а које су од значаја за квалитет серије лека.

(4) Квалификовани фармацеут одговоран за пуштање серије лека у промет, на основу личне провере усаглашености производње активне супстанце са захтевима Добре произвођачке праксе за активне супстанце, односно провере од стране одговарајућег тела, односно овлашћеног лица из земље Европске уније или друге земље која има сличне захтеве онима који су прописани у земљама Европске уније, изјавом потврђује да се производња активне супстанце обавља у складу са Добром произвођачком праксом за активне супстанце (QP изјава).

(5) Лице из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника, без одлагања писмено обавештава надлежно министарство о проблемима у процесу производње који могу утицати на квалитет лекова, као и на редовно и континуирано пуштање серија лека у промет, односно континуирано снабдевање тржишта у Републици Србији лековима за које је добио дозволу за стављање у промет.

(6) О намери произвођача лека да престане са снабдевањем тржишта Републике Србије одређеним леком, лице из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника дужно је да, са навођењем разлога, писмено обавести надлежно министарство и Агенцију најкасније у року од 12 месеци пре планираног датума престанка промета тог лека, у складу са законом.

г) Квалификовани фармацеут одговоран за контролу квалитета, односно одговорно лице за контролу квалитета (QC)

(1) Одговорно лице из члана 22. став 2. овог правилника дужно је да у поступку контроле квалитета обезбеди да се:

- 1) узорци полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и произведених лекова узимају помоћу одобрених метода;
- 2) валидирају методе испитивања лекова;
- 3) води евиденција ручно, односно помоћу инструмената, као доказ да су стварно извршени сви потребни поступци узорковања, контроле и испитивања, с тим да се свако одступање бележи и испитује;
- 4) контрола квалитета готових производа врши у складу са дозволом за стављање лека у промет, односно документацијом која је одобрена од стране Агенције, да готови производи садрже активне супстанце које одговарају квалитативном и квантитативном саставу лека описаном у документацији која је одобрена од стране Агенције, као и да су задовољавајуће чистоће и упаковани у одговарајућу амбалажу и исправно обележени;
- 5) води евиденција о резултатима испитивања и о томе да ли је испитивање полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и готових производа, правилно процењено према спецификацији, с тим да процена производа обухвата преглед и анализу релевантне производне документације и процену одступања од одобрених поступака;
- 6) задржи довољно референтних и контролних узорака полазних супстанци и лекова за будуће испитивање, ако је то потребно, као и да се узорци лека чувају у спољњем паковању, осим ако се ради о изузетно великим паковањима.

(2) Лабораторија у којој се контролише квалитет полазних супстанци и лекова дужна је да квалитативну и квантитативну контролу квалитета врши у складу са дозволом за стављање лека у промет, односно одредбама националне фармакопеје, односно Европске фармакопеје, као и посебних прописа, односно других међународно признатих метода.

(3) Одговорно лице из члана 22. став 2. овог правилника самостално је у вршењу послова и задатака контроле квалитета лекова.

(4) Одговорно лице из члана 22. став 2. овог правилника дужно је да обезбеди да се испитивање, односно контрола квалитета полазних материјала, односно лека обавља према одобреним методама, као и да се добијени резултати евидентирају и провере ради потврђивања њихове међусобне доследности.

(5) Одговорно лице за контролу квалитета (QC) из члана 22. став 2. овог правилника, својим потписом у сертификату анализе, регистру или еквивалентном документу, потврђује квалитет сваке произведене серије лека.

д) Независност одговорних лица

Члан 27.

(1) Лица из члана 22. став 1. тач. 1) и 2) и став 2. овог правилника, у доношењу стручних одлука не могу међусобно утицати једно на друго у процесу производње, односно контроле квалитета лекова.

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

ђ) Организациона шема

Члан 28.

(1) Произвођач лекова има организациону шему функционалних целина у којима се обављају послови руковођења и надзора над процесом производње лекова, као и послова за које су одговорна лица из члана 22. став 1. тач. 1) и 2) и става 2. овог правилника.

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

(3) Произвођач лекова дужан је да за лица из става 1. овог члана у опису посла тих лица утврди специфична задужења са одговарајућим овлашћењима за спровођење њихових одговорности.

(4) Организациона шема и опис послова запослених мора бити у складу са утврђеним системом обезбеђења квалитета произвођача лекова.

е) Друга запослена лица

Члан 29.

(1) Произвођач лекова на месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства, треба да има довољан број запослених стручних лица са којима је закључио уговор о раду са пуним радним временом на неодређено време, као и са потребним квалификацијама и практичним искуством за производњу лекова.

(2) Произвођач лекова треба да има лице одговорно за послове обезбеђења квалитета (QA) са високом стручном спремом из области фармације, медицине, хемије, технологије, машинства, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветерине, са најмање три године радног искуства на одговарајућим пословима.

(3) Произвођач лекова треба да има на месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства, најмање једно лице са високом стручном спремом из области фармације, технологије, хемије, биологије, молекуларне биологије, медицине, а за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини из области ветеринарске медицине, са најмање једногодишњим радним искуством, под чијим се надзором производе лекови и обавља процес међуфазне контроле квалитета.

(4) Произвођач лекова треба да има на месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства лица са најмање средњом стручном спремом, одговарајућег усмерења, оспособљене за производњу и контролу квалитета лекова.

(5) Произвођач лекова треба да има на месту производње за које је добио дозволу надлежног министарства лица оспособљена за помоћне техничке послове у вези са производњом лекова.

(6) Произвођач лекова мора да има лице одговорно за фармаковигиланцу за лекове из производног програма произвођача, са којим је закључио уговор о раду са пуним радним временом на неодређено време и које може да обавља и друге послове код произвођача лека.

(7) Лице из става 6. овог члана мора да има високу стручну спрему из области медицине, стоматологије, фармације, односно ветеринарске медицине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини.

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

ж) Стручно усавршавање запослених

Члан 30.

(1) Произвођач лекова дужан је да обезбеди свим запосленим лицима, а у зависности од послова које

обављају, стручно и практично усавршавање за спровођење Смерница Добре произвођачке праксе, Добре контролне лабораторијске праксе, Смерница Добре лабораторијске праксе, као и Смерница Добре праксе у дистрибуцији лекова, као и праћење свих научно-техничких достигнућа у области производње лекова.

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

з) Заштита здравља запослених

Члан 31.

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

III. КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

Члан 32.

Произвођач лекова дужан је да обезбеди контролу квалитета полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и произведених лекова, односно може да има лабораторију за контролу квалитета са одговарајућим кадром, простором и опремом у којој се врши контрола квалитета полазних супстанци, материјала за паковање, међупроизвода, полупроизвода и сваке произведене серије лека у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе.

1. Евидентирање резултата испитивања

Члан 33.

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

- 1) назив полазног материјала, односно лека, и где је то применљиво, фармацеутски облик, јачину и величину паковања;
- 2) број серије, и где то одговара, назив произвођача, односно испоручиоца;
- 3) позивање на одговарајуће спецификације и поступке испитивања;
- 4) резултате испитивања, укључујући и примедбе и прорачуне, као и позив на одговарајуће сертификате анализа;
- 5) датум испитивања;
- 6) иницијале лица која су обављала испитивања;
- 7) иницијале лица која су оверила испитивања и прорачуне, кад то одговара;
- 8) јасну изјаву о одобравању или одбијању (или другој одлуци у погледу статуса), са датумом и потписом одређеног одговорног лица.

2. Контролни узорци

Члан 34.

- (1) Узорке сваке произведене серије лека произвођач лекова дужан је да чува најмање годину дана после истека рока употребе лека.
- (2) Произвођач лекова дужан је да чува довољно узорака сваке серије лека који се клинички испитује, као и кључних компоненти финалног паковања лека који је коришћен за сваку серију лека, најмање две године после завршетка или прекида последњег клиничког испитивања лека у којем је коришћена поједина серија лека, у зависности од тога који је период дужи.
- (3) Произвођач лекова дужан је да чува узорке полазних супстанци (осим растварача, гасова и воде) које су коришћене за производњу лека, најмање две године после стављања серије лека у промет. Овај период може бити краћи за оне сировине које нису стабилне, а што се мора навести у одговарајућим захтевима квалитета.
- (4) Узорци лекова из ст. 1, 2. и 3. овог члана морају бити на располагању надлежном министарству.
- (5) За полазне супстанце и лекове који се производе појединачно или у малим количинама, ако њихово чување може изазвати посебне потешкоће, произвођач може у договору са надлежним министарством утврдити друге услове узорковања и чувања.

3. Евиденције и документација

Члан 35.

- (1) Произвођач лекова дужан је да води евиденцију и чува документацију која се односи на квалитет лека, одговарајуће спецификације, производне формулације, методе, упутства за производњу и паковање, процедуре и води евиденције о сваком извршеном поступку производње и испитивања.
- (2) Документација из става 1. овог члана која се односи на сваку серију готовог лека мора бити јасна, веродостојна, одобрена и ажурирана.
- (3) Произвођач лекова дужан је да омогући праћење производних поступака сваке серије лека, као и промене током развоја лека намењеног клиничком испитивању, дистрибуцију и следивост сваке серије лека (подаци о броју серије и сертификат о извршеној контроли квалитета лека).
- (4) Произвођач лекова дужан је да документацију о производњи и дистрибуцији лека води на такав начин да је омогућена следивост лека.

а) Чување документације

Члан 36.

- (1) Произвођач лекова дужан је да чува документацију о свакој произведеној серији лека најмање годину дана после истека рока употребе лека или пет година од датума пуштања серије лека у промет.
- (2) Произвођач лекова дужан је да чува документацију о свакој серији лека намењеног за клиничко испитивање, најмање пет година после завршетка последњег клиничког испитивања у којем је серија лека употребљена.

б) Вођење евиденције у електронској форми

Члан 37.

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

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

(3) Подаци архивирани у компјутеризованом систему морају да буду заштићени од оштећења и губитка израдом копија или преносом у други сигуран систем чувања података.

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

4. Број серије лека

Члан 38.

Број серије лека је основни идентификациони податак о свакој серији лека који не сме да се понавља, односно да доведе до забуне, а на основу кога је обезбеђена следивост у поступку производње, контроле квалитета и дистрибуције одређене серије лека.

5. Писана упутства и поступци

Члан 39.

Производни поступак се изводи по унапред одређеним писаним упутствима и поступцима који садрже детаљан опис операција које треба да се спроведу, мере опреза које треба да се предузму и друге мере које се директно или индиректно примењују при производњи лека, а који су у складу са системом обезбеђења квалитета, односно Добром произвођачком праксом.

6. План за хитно повлачење лека из промета

Члан 40.

(1) Произвођач лекова мора да има план за хитно повлачење лекова из промета којим ће се обезбедити ефикасно повлачење лека са тржишта по захтеву надлежног министарства.

(2) Произвођач лекова дужан је да има организован систем за брзо повлачење серије лека из промета, са одговарајућим степеном хитности.

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

(4) Произвођач обезбеђује 24-часовну доступност лица из става 3. овог члана.

(5) Повлачење лека треба буде евидентирано са свим оригиналним детаљима и да се темељно испита уз учешће лица из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника.

7. Интерна провера

Члан 41.

(1) Произвођач лекова организује поступак интерне провере ради праћења примене и поштовања Смерница Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе, Смерница Добре лабораторијске праксе, Смернице Добре праксе у дистрибуцији лекова и предлаже потребне превентивне и корективне мере.

(2) Поступком интерне провере периодично се проверава да ли просторије, опрема, запослени,

документација, производња, контрола квалитета, дистрибуција лекова, систем обраде рекламација и ефикасност система повлачења лека из промета одговарају претходно утврђеном, односно успостављеном систему обезбеђења квалитета, ради верификације њихове усаглашености са принципима обезбеђења квалитета.

(3) Произвођач лекова треба да, о интерној провери из става 2. овог члана, сачини извештај који садржи сва запажања о извршеној контроли и предложи предузимање корективних мера.

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

IV. ПРОИЗВОДЊА РАДИОФАРМАЦЕУТСКИХ ЛЕКОВА, БИОЛОШКИХ, ИМУНОЛОШКИХ ЛЕКОВА, КАО И ЛЕКОВА ИЗ КРВИ И КРВНЕ ПЛАЗМЕ ХУМАНОГ ПОРЕКЛА

Члан 42.

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

1. Производња радиофармацеутских лекова

Члан 43.

Радиофармацеутски лек може да се производи као:

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

а) Дозвола за производњу радиофармацеутских лекова

Члан 44.

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

б) Мере предострожности у производњи радиофармацеутских лекова

Члан 45.

Код производње радиофармацеутских лекова посебна пажња мора да се обрати на спречавање унакрсне

контаминације, одговарајуће чување радионуклидних контаминаната и уклањање радиоактивног отпада.

в) Простор за производњу радиофармацеутских лекова

Члан 46.

(1) Радиофармацеутски лекови треба да се производе, чувају, пакују и контролишу у просторијама које су за то намењене и које су одвојене од просторија у којима се производе друге врсте лекова.

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

1) да је простор изграђен од чврстог материјала и да је грађевинско-технички погодан за намену производње радиофармацеутског лека, односно да су подови и зидови глатких површина, израђени од материјала који се може лако очистити, а по потреби и лако деконтаминирати;

2) да је обезбеђен потребан ниво херметичког затварања прозора, врата и осталих отвора, са притиском у просторији нижим од оног у околним зонама (потпритисак);

3) ваздух који се одводи из зона у којима се рукује радиоактивним материјалом не сме да кружи у затвореном систему, а одводи за ваздух морају да су пројектовани тако да се спречи контаминација околине радиоактивним честицама и гасовима (филтри);

4) да просторно и распоредом опреме и уређаја задовољавају услове за несметано обављање процеса рада у свим фазама, без ризика и могућности замене или мешања различитих лекова и њихових компоненти;

5) да је приступ у те просторије могућ само кроз одговарајуће пропуснике за пресвлачење, умивање и деконтаминацију;

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

(3) Поред услова из става 2. овог члана, произвођач радиофармацеутског лека мора да испуњава и посебне услове којима се обезбеђује заштита од јонизујућег зрачења, у складу са прописима којима се уређује заштита од јонизујућег зрачења.

(4) Производња различитих радиофармацеутских лекова на истом радном месту и у исто време мора да се избегава како би се на најмању могућу меру свео ризик унакрсне контаминације или замене.

г) Простор за производњу стерилних радиофармацеутских лекова

Члан 47.

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

д) Радиофармацеутски китови

Члан 48.

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

ђ) Посебне мере заштите

Члан 49.

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

е) Опрема

Члан 50.

- (1) Опрема која се користи за производњу радиофармацеутских лекова мора да буде намењена искључиво за производњу тих лекова.
- (2) Произвођач радиофармацеутских лекова мора да располаже одговарајућом опремом која је према техничким карактеристикама и капацитету погодна за планирану и безбедну употребу.
- (3) Производна опрема треба да буде пројектована, смештена и одржавана на начин који одговара њеној намени.

ж) Додатна опрема

Члан 51.

- (1) За производне и контролне поступке произвођач радиофармацеутских лекова мора да, поред опреме прописане овим правилником, обезбеди и одговарајући број вага, калибратора доза радиоактивности и других мерних инструмената одговарајућег распона и активности.
- (2) Инструменти за мерење, вагање, бележење и контролу морају се баждарити и проверавати одговарајућим методама у дефинисаним интервалима, о чему треба водити одговарајућу евиденцију.

з) Одржавање опреме

Члан 52.

- (1) Произвођач радиофармацеутских лекова дужан је да сву опрему редовно одржава, врши калибрацију, чисти и по потреби дезинфикује или стерилише.
- (2) Опрема која се користи за производњу радиофармацеутских лекова мора се подвргавати планском одржавању и валидацији, а употребу опреме после интервенција одржавања и валидације треба да одобри унутрашња контрола произвођача.

и) Кадар

Члан 53.

Произвођач радиофармацеутских лекова мора да има одговарајући број запослених лица са којима је закључен уговор о раду са пуним радним временом на неодређено време, и то:

- 1) најмање једно лице одговорно за процес производње - које има високу стручну спрему из области: фармације, технологије, физике, хемије или биологије, односно ветерине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, са одговарајућим усавршавањем у области

радиофармације, радиохемије (специјализација или последипломске студије) и најмање две године радног искуства у производњи радиофармацеутских лекова;

2) најмање једног квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника, који има завршен фармацеутски факултет са одговарајућом специјализацијом из испитивања и контроле квалитета, односно другу одговарајућу специјализацију (прихвата се и доказ из земаља Европске уније да одређено лице може обављати послове QP прописане Смерницама Добре произвођачке праксе) и најмање три године радног искуства у производњи, односно контроли квалитета лекова;

3) у случају када произвођач радиофармацеутских лекова самостално врши контролу квалитета, дужан је да има одговорно лице за контролу квалитета са високом стручном спремом из области фармације, медицине, физике, физичке хемије или електротехнике (техника ризика), односно ветерине за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, са одговарајућим усавршавањем у области радиофармације, радиохемије или нуклеарне медицине (специјализација или последипломске студије), и најмање две године радног искуства у контроли квалитета радиофармацеутских лекова;

4) најмање једно лице са високом стручном спремом, са најмање једногодишњим радним искуством, које је одговорно за спровођење мера заштите од јонизујућег зрачења;

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

6) лица оспособљена за помоћне техничке послове у вези са производњом радиофармацеутских лекова.

ј) Обука запослених

Члан 54.

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

к) Обавезе произвођача радиофармацеутских лекова

Члан 55.

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

(2) Произвођач радиофармацеутских лекова дужан је да обезбеди процедуру за тренутно повлачење лека из промета, у складу са одредбама овог правилника.

2. Биолошки лекови

Члан 56.

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

(2) Произвођач биолошких лекова има лица са високом стручном спремом: медицинске, фармацевтске, биолошке, односно ветеринарске струке за лекове који се употребљавају искључиво у ветеринарској медицини, са последипломским усавршавањем, односно одговарајућом специјализацијом из области имунолошких и биолошких наука, под чијим се надзором обавља производња и контрола квалитета биолошких лекова.

(3) Лице из члана 22. став 1. тачка 1) овог правилника, има одговарајуће образовање у одговарајућим научним дисциплинама из области бактериологије, биологије, биометрије, хемије, медицине, фармације, биохемије, фармакологије, вирусологије, имунологије и ветерине.

а) Мере предострожности у производњи биолошких лекова

Члан 57.

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

(2) За производњу биолошких, односно имунолошких лекова мора да се обезбеди посебно намењен простор и опрема.

б) Контрола квалитета биолошких лекова

Члан 58.

Произвођач биолошких лекова, који се добијају технологијом трансфера гена или биолошки модификованим ћелијама које имају улогу активне супстанце или делова активне супстанце, дужан је да у свим фазама производње успостави одговарајућу контролу и сталну процену ефикасности система обезбеђења квалитета, како би се осигурао квалитет активне фармацевтске супстанце или интермедијера.

3. Лекови из крви и крвне плазме хуманог порекла

Члан 59.

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

(2) Прикупљање хумане крви и плазме од добровољних давалаца намењених за производњу лекова, сматра се делом производног процеса и мора се обављати у складу са одговарајућим системом обезбеђења квалитета.

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

а) Посебне мере предострожности

Члан 60.

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

1) мора увести проверен систем квалитета, односно евиденција које обезбеђују прецизну

идентификацију давалаца крви и плазме, као и центара за сакупљање људске крви;

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

3) мора примењивати валидиране поступке чишћења опреме.

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

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

2) антитела на HIV1 и HIV2;

3) антитела на HCV.

(3) Поред мера из става 2. овог члана потребно је да произвођач изврши и испитивање на друге вирусе у складу са савременим сазнањима о инфективним агенсима, као и достигнућима одговарајућих метода испитивања.

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

б) Начело самодовољности

Члан 61.

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

V. УГОВОРНА ПРОИЗВОДЊА, ОДНОСНО УГОВОРНА КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА

1. Уговорна производња

Члан 62.

За обављање било ког дела процеса производње, односно одређеног производног поступка или послова везаних за производњу лека, произвођач лека може да закључи писмени уговор о уговорној производњи са другим произвођачем лека (давалац и прималац уговорне производње), у складу са смерницама Добре произвођачке праксе.

2. Уговорна контрола квалитета

Члан 63.

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

(2) Произвођач лекова који има дозволу за производњу издату од стране надлежног министарства, а који обезбеђује најмање део процеса производње који се односи на паковање и пуштање серије одређеног лека у промет, изузетно, ако на територији Републике Србије не постоји контролна лабораторија која испуњава

услове за обављање контроле квалитета тог лека, односно фармацеутског облика, може да закључи писмени уговор о уговорној контроли квалитета лека, односно фармацеутског облика, са произвођачем ван територије Републике Србије који је наведен у шеми повезаности места производње укључених у различите производне поступке у производњи тог лека.

(3) Контрола квалитета лека из става 1. овог члана обавља се у контролној лабораторији која има важећи сертификат о примени Смерница Добре произвођачке праксе издат од надлежног органа земље чланице Европске уније.

3. Уговор о уговорној производњи, односно контроли квалитета

Члан 64.

(1) Уговор из чл. 62. и 63. овог правилника сачињава се у писменој форми којим се јасно утврђују обавезе сваке уговорне стране у погледу производње, односно контроле квалитета, а посебно обавезе уговорних страна о поштовању смерница Добре произвођачке праксе, односно Добре контролне лабораторијске праксе.

(2) Уговор из става 1. овог члана утврђује одговорности уговорних страна у погледу обезбеђивања услова за извршавање дужности квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет прописаних у члану 25. овог правилника, с тим да серију лека одобрава квалификовани фармацеут из члана 22. став 1. тачка 2) овог правилника оног произвођача који пушта серију лека у промет.

(3) Уговор из става 1. овог члана треба јасно да утврди ко је одговоран за набавку материјала, испитивање и одобравање материјала, производњу и контролу квалитета, укључујући и процесну контролу, као и ко је одговоран за узорковање и анализу.

(4) Уговором из члана 63. овог правилника треба да се утврди да ли прималац узима узорке у просторијама произвођача или на други начин.

а) Обавезе даваоца уговорне производње

Члан 65.

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

(2) Давалац уговорне производње треба да обезбеди примаоцу све информације потребне за исправно обављање уговорених поступака у складу са дозволом за стављање лека у промет, као и свим другим условима прописаним законом и овим правилником.

(3) Давалац уговорне производње треба да обезбеди да сви производи, односно полазни материјали који се испоручују примаоцу, буду у складу са својим спецификацијама, односно да су одобрени од стране квалификованог фармацеута, односно одговорног лица из члана 22. овог правилника.

б) Обавезе примаоца уговорне производње

Члан 66.

(1) Прималац уговорне производње мора да има дозволу издату од стране надлежног министарства којом су обухваћени послови који су предмет уговора, односно одговарајуће просторије и опрему, знање и искуство, као и кадар потребан за успешно обављање посла који је наручио давалац.

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

(3) Прималац уговорне производње треба да обезбеди да сви производи или материјали који су му испоручени одговарају намераваној сврси.

VI. ДОЗВОЛА ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКА

1. Садржај обрасца дозволе за производњу лекова

Члан 67.

(1) Дозвола за производњу лекова издаје се решењем надлежног министарства за одређено место производње и одређени фармацеутски облик који се производи на том месту производње.

(2) Дозвола за производњу лекова издаје се на неодређено време.

(3) Образац дозволе за производњу лека дат је у Прилогу 1. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

(4) Образац дозволе за производњу лекова садржи следеће:

- 1) број дозволе за производњу лека и датум издавања дозволе;
- 2) пословно име и адресу седишта носиоца дозволе за производњу лека;
- 3) правни основ за издавање дозволе;
- 4) податак о томе да ли се дозвола односи на производњу лекова који се употребљавају у хуманој медицини или на производњу лекова за клиничко испитивање;
- 5) посебне напомене у вези са дозволом за производњу лекова;
- 6) датум када је спроведен инспекцијски надзор на основу кога се издаје дозвола за производњу лекова;
- 7) податке о месту производње за које се издаје дозвола, као и податке о уговорном месту производње, ако је применљиво;
- 8) податке о месту контроле квалитета лекова, као и податке о месту уговорне контролне лабораторије, ако је применљиво;
- 9) податке о месту пуштања серије лека у промет;
- 10) име и презиме квалификованог фармацеута одговорног за пуштање серије лека у промет, односно овлашћених заменика;
- 11) потпис министра надлежног за послове здравља и печат надлежног министарства.

(5) Анекс 1 дозволе за производњу лекова садржи:

- 1) податак о врсти лекова за које се издаје дозвола за производњу;
- 2) податак о производњи лекова који садрже психоактивне контролисане супстанце.

(6) Анекс 2 дозволе за производњу лекова садржи податак о одобреним поступцима производње.

2. Главна документација места производње

Члан 68.

(1) Произвођач лекова коме је од стране надлежног министарства издата дозвола за производњу дужан је да почетком сваке календарске године достави надлежном министарству ажуриран примерак главне документације места производње (SMF) за које је дозвола издата.

(2) Примерак главне документације места производње из става 1. овог члана треба да садржи важеће

податке од значаја за инспекцијски надзор над радом произвођача, а најмање:

- 1) опште административне податке о месту производње, контроли квалитета и пуштању серије лека у промет и списак лекова који се производе на том месту производње;
- 2) информације о броју запослених и одговорних лица са прилогом организационе шеме;
- 3) информације о производном простору и опреми са шемама и цртежима производних и зона контроле квалитета, вентилационог система и система за производњу воде;
- 4) информације о главној производној и лабораторијској опреми, превентивном одржавању, квалификацији и калибрацији;
- 5) информације о начину вођења (припреме, ревизије и дистрибуције) документације обезбеђења квалитета;
- 6) информације о производним процесима и опис основног принципа валидације процеса;
- 7) информације о активностима које се спроводе у оквиру контроле квалитета;
- 8) информације о уговорној производњи, односно контроли квалитета;
- 9) информације о дистрибуцији, рекламацијама и повлачењу лекова из промета;
- 10) информације о интерним проверама.

(3) Упутство за припрему главне документације места производње (SMF) која се доставља надлежном министарству објављује се на званичном сајту Министарства здравља.

VII. РЕГИСТАР ИЗДАТИХ ДОЗВОЛА ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЛЕКОВА

1. Подаци који се уписују у Регистар издатих дозвола за производњу лекова

Члан 69.

У Регистар издатих дозвола за производњу лекова (у даљем тексту: Регистар) уписују се:

- 1) пословно име и седиште носиоца дозволе за производњу лека;
- 2) број дозволе за производњу и датум издавања решења којим се издаје дозвола за производњу;
- 3) адреса места производње;
- 4) место пуштања серије лека у промет;
- 5) место контроле квалитета лекова;
- 6) врста лекова и фармацеутских облика за чију је производњу издата дозвола;
- 7) датум када је извршен инспекцијски надзор на основу кога је издата дозвола, као и обим последње инспекције;
- 8) број и датум решења о измени, односно допуни решења којим се издаје дозвола за производњу;
- 9) број и датум издавања сертификата о примени Смерница Добре произвођачке праксе;
- 10) број и датум решења којим се носиоцу дозволе за производњу налаже предузимање мера и радњи;
- 11) број и датум решења којим је изречена казна за привредни преступ, односно прекршај, односно којим је изречена мера забране производње лека;
- 12) број и датум решења о укидању решења којим је издата дозвола за производњу;
- 13) други подаци, у складу са законом којим се уређују лекови и медицинска средства и овим правилником.

2. Начин уписа у Регистар

Члан 70.

Надлежно министарство по службеној дужности врши упис носиоца дозволе за производњу лекова у Регистар, после издавања дозволе за производњу лекова.

3. Издавање потврде о упису у Регистар

Члан 71.

На захтев носиоца дозволе за производњу лекова, као и на захтев другог правног, односно физичког лица које докаже да има неоспорни правни интерес, надлежно министарство издаје потврду о упису у Регистар издатих дозвола за производњу лекова, односно потврду о подацима који се воде у Регистру.

Престанак важења ранијег прописа

Члан 72.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи Правилник о условима за производњу лекова ("Службени гласник РС", број 27/08).

Ступање на снагу

Члан 73.

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

© Cekos In, Beograd, www.cekos.rs