

20162204860

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

Врз основа на член 71 став 4 од Законот за лековите и медицинските средства („Службен весник на Република Македонија“ бр.106/07 88/10, 36/11, 53/11, 136/11, 11/12, 147/13, 164/13, 27/14, 43/14, 88/15, 154/15, 228/15, 7/16 и 53/16), директорот на Агенцијата за лекови и медицински средства донесе

ПРАВИЛНИК ЗА СОДРЖИНАТА НА БАРАЊЕТО, ДОКУМЕНТАЦИЈАТА И ПОБЛИСКИТЕ УСЛОВИ ПО ОДНОС НА ПРОСТОРОТ, ОПРЕМАТА И КАДАРОТ ЗА ДОБИВАЊЕ ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ

I. ОСНОВНА ОДРЕДБА

Член 1

Со овој правилник се пропишуваат содржината на барањето, документацијата и поблиските услови по однос на просторот, опремата и кадарот за добивање одобрение за производство на лекови што се користат во хуманата медицина.

II. СОДРЖИНА НА БАРАЊЕТО

Член 2

Барањето за добивање одобрение за производство на лекови (во натамошниот текст: барање) содржи:

- назив на органот до кој се поднесува барањето,
- основни податоци за подносителот на барањето (назив или фирма на правното лице, адреса, седиште на локацијата на објектот за производство, телефон),
- видови на фармацевтски производни операции што ќе се вршат на производната локација,
- видови на фармацевтски дозирани форми што се произведуваат,
- податоци за одговорното лице во постапката за добивање одобрение за производство на лекови (име и презиме, стручна подготовка, телефон, електронска адреса),
- доказ на платена административна такса и платени надоместоци.

Член 3

Кон барањетоод член 2 од овој правилник се поднесува и:

- доказ за запишување на правното лице во Централниот регистар на Република Македонија;
- имотен лист како доказ за сопственост и утврдување на правниот статус на објектот и
- договор за закуп на објектот доколку објектот не е во сопственост на подносителот на барањето .

III. СОДРЖИНА НА ПОТРЕБНАТА ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ДОБИВАЊЕ ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКОВИ

Член 4

Подносителот на барањето ја поднесува следната документација:

1. Листа на фармацевтски дозирани форми што ќе се произведуваат.

2. Техничко-технолошки елаборат (Site Master File) за објектот за производство на лекови, што треба да ги содржи најмалку следните податоци:

- локација и околина на објектот за производство,
- скица или шематски приказ за распоредот на просториите за производство и контрола на квалитетот, со означен правец на движење на материјали и луѓе,
- дизајн на простории, вид на конструкција и изведба на ѕидни и подни површини,
- намена на просториите и нивна површина,
- опис на системот за вентилација и филтрирање на воздухот, со податоци за ниво на филтрација, локација на филтри, позиции на влезен и излезен воздух, температура, влажност, број и големина на честичи, разлика во притисоци и брзина на проток на воздух во производните простории (за производство на стерилни производи да се наведе и степенот на чистота на воздухот во просториите),
- опис на системот за добивање и дистрибуција на водата што се користи во производството на лекови, со опис на фазите за прочистување при третманот на водата,
- список на опрема што се користи во производството на лекови и во контролната лабораторија,
- податоци за извршената калибрација на мерните инструменти и квалификација на опремата и системите за поддршка,
- опис на технолошкиот процес, користејќи дијаграм за текот на фазите на производство,
- опис на документацијата, односно наведување на типот на документи што се применуваат при производството и контролата на лековите,
- начин на ракување со почетни материјали, материјали за пакување, полупроизводи и готови производи, вклучувајќи земање на примероци, карантин, ослободување и складирање.

3. Документи за вработените лица одговорни за производство, контрола на квалитет и ставање на серија на лек во промет, кои се доставуваат во фотокопија заверена на нотар и тоа:

- диплома за завршен фармацевтски факултет,
- уверение за положен стручен испит,
- уверение за положен специјалистички испит од соодветната област,
- договор за работа и
- образец М1/М2 од Агенцијата за вработување на Република Македонија.

IV. ПРОСТОР

Член 5

Производителот на лекови, во зависност од видот на производството, треба да го има следниот простор:

1. магацински простории за прием, сместување и чување на почетен материјал (суровини), со обезбедени услови на карантин додека трае постапката на контрола на квалитетот;
2. магацински простории за прием, сместување и чување на материјали за пакување на производите, со обезбедени услови на карантин додека трае постапката на контрола на квалитетот;
3. простории за производство и пакување на производите;
4. простории за привремено сместување и чување на полупроизводи;
5. простории за контрола на квалитетот на суровините, материјалите за пакување и готовите лекови;

6. Контролната лабораторија, во зависност од видот на лекот што се произведува, односно што се контролира, треба да има:

- простории за физичко-хемиска контрола;
- простории за контрола на микробиолошка чистота;
- простории за контрола на биолошка активност, стандардизација, вирусолошки и серолошки испитувања;
- простории за контрола на фармацевтско-технолошките карактеристики на лекот;
- простории за контрола на апирогеност, нештетност, локална и системска подносливост, како и други токсиколошки и фармаколошки својства на лекот врз експериментални животни;
- простории за сува и влажна стерилизација, депирогенизација и асептична работа;
- простории за сместување на третирани и нетретирани животни, со карантин;
- простории за миење на лабораториски садови и прибор;
- простории за сместување на контролни примероци, како и примероци на кои им се испитува стабилност и им се утврдува рокот на траење, во согласност со пропишани услови на чување;
- простории за сместување на суровини, стандарди, хемикалии и други материјали, со издвоен простор за чување на лесно запаливи и експлозивни материјали;
- санитарни простории со гардероба.

7. магацински простории за сместување и чување на готови лекови под декларирани услови на чување, со обезбедени услови на карантин додека трае постапката на контрола на квалитетот;

8. посебни простории, односно безбедни простории за складирање и чување на:

- пеницилински антибиотици во облик на суровини и полупроизводи,
- цефалоспорински антибиотици во облик на суровини и полупроизводи,
- цитостатици во облик на суровини и полупроизводи,
- запаливи и експлозивни материји,
- суровини што спаѓаат во групата на опојни дроги, психотропни супстанции и прекурсори на опојни дроги, како и готови лекови кои содржат опојни дроги и психотропни супстанции,
- суровини што спаѓаат во групата на отровни хемикалии,
- имунобиолошки лекови што имаат особина на заразен материјал,
- почетни материјали и производи што не се одобрени во постапката на контрола на квалитетот, односно се повлечени и вратени од промет.

9. простор за експедиција на готови лекови,

10. канцеларија,

11. гардероба и

12. санитарни простории.

Просториите од став 1 точките 1-9 на овој член треба да имаат соодветна површина во зависност од планираниот обем и вид на производство, што ги проценува надлежниот орган во постапката на издавање на дозвола за производство врз основа на законот со кој се уредува областа на лековите, овој правилник, насоките на Добрата производна пракса, како и насоките на Добрата дистрибутивна пракса.

Член 6

Во производството на одредени видови на лекови кај кои се употребуваат посебни видови на суровини, кои се високо сензибилизирачки супстанции (на пр: пеницилини) или биолошки препарати (на пр: од живи организми) треба да се обезбедат простории што ќе бидат наменети само за таа намена и кои ќе бидат одвоени од другите простории, за да се сведе на минимум ризикот од вкрстена контаминација на лекот.

Член 7

Просториите од член 5 од овој правилник треба:

1. да се изградени од цврст материјал и да бидат градежно-технички погодни за намената за која се определени, ѕидовите, подовите и таваните да бидат со мазни површини, изградени од материјали што не се подложни на пукање, брзо и лесно да сечистат, а по потреба и да се дезинфицираат;

2. да се осветлени, со соодветна температура, влажност и вентилација, без штетно директно или индиректно влијание на непреченото одвивање на процесот на производство и правилната работа на опремата, како и со пропишан и безбеден прием, сместување и чување на суровините, полупроизводите, готовите лекови и материјалите за пакување;

3. распоредот на просториите и опремата да ги задоволуваат потребите за непречено вршење на сите фази од процесот на производство, без ризик и можност за замена или мешање на различни лекови и нивни компоненти;

4. да се приклучени на комунална инфраструктура (водовод, канализација, електрична мрежа и др.).

5. просториите треба да бидат проектирани, односно функционално поврзани и изградени на начин со што ќе се спречи можноста од грешки во постапката на производство, односно да се спречи контаминација, вкрстена контаминација или други негативни ефекти што би можеле да влијаат на квалитетот на лекот.

Член 8

За производство на стерилни лекови, покрај простории од член 5 од овој правилник, производителот треба да обезбеди и посебни простории, кои:

1. се обезбедени со филтриран воздух со ламинарно струење под притисок поголем од притисокот во соседните простории, а во случај на пад на надпритисокот да бидат обезбедени со контролни и сигнални инструменти;

2. се обезбеди потребно ниво на херметичко затворање на прозорците, вратите и другите отвори, а пристапот во тие простории да се врши само преку посебни простории, и тоа:

- просторија за пресоблекување и оставање на нестерилната облека и обувките со обезбедена опрема за миење раце и дезинфекција,

- просторија за облекување на стерилна работна облека, капа, маски, ракавици и навлаки за обувките,

- влез за внесување на материјал и прибор.

Во просториите од став 1 на овој член, вратите треба да се отвараат спрема почистата просторија и со сигнален уред треба да се спречи истовремено отварање на две или повеќе врати.

Пред почетокот и во текот на производството на лекови во просториите од став 1 точка 2 на овој член, се врши рутинска контрола на микробиолошката чистота на воздухот, површините, работната облека и опремата, во согласност со стандардни оперативни постапки на производителот, при што добиените резултати треба да се споредат со утврдени стандарди.

Член 9

За производство на имунолошки и биолошки лекови (серуми и вакцини) покрај просториите од член 5 од овој правилник, производителот треба да обезбеди:

1. посебни простории за сместување на нетретирани и третирани животни, со карантин;

2. простории со опрема за уништување на вирулентен бактериолошки материјал и заразени животни;

3. простории со опрема за имунолошка, биолошка и токсиколошка контрола на производите;

4. посебно наменети простории за производство на BCG вакцини и за ракување со живи организми кои се користат во производство на туберкулински производи и

5. посебно наменети простории што се користат за ракување со *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani* до завршување на процесот на инактивација.

Член 10

Во просториите за производство на лекови, материјалите потребни за производството треба да се наоѓаат на означено место, а останатиот материјал што не е пропишан во технолошката постапка на производство (отпадоци и остатоци од суровини, меѓупроизводи, готови производи и материјали за пакување, средства за чистење на простории и опрема, предмети што се надвор од употреба, храна и др.) треба да се сместени во други простории определени за таа намена.

Просториите треба редовно да се мијат, чистат, а по потреба да се дезинфицираат и контролираат, во согласност со работните упатства во зависност од намената на просторијата и во нив треба да има истакнато ознаки за забрането пушење, земање храна и пијалоци, како и други забрани што можат да влијаат на хигиенските услови.

V. ОПРЕМА

Член 11

Опремата за производство на лекови треба:

1. да биде погодна за употреба, во однос на техничките карактеристики и капацитетот;
2. редовно да се одржува, калибрира, чисти и по потреба да се дезинфицира или стерилизира, според пропишани постапки;
3. да е инсталирана на начин со кој се спречува секаков ризик од грешка или контаминација и
4. во текот на процесот на производство да биде означена со видлива ознака заимето, бројот на серијата и други податоци за производот.

Опремата од став 1 на овој член треба да биде проектирана, сместена и одржувана на начин што одговара на нејзината намена.

Производителот на лекови треба да обезбеди и соодветна опрема за процесна контрола.

Член 12

Контролната лабораторија од член 5 точка 6 од овој правилник треба да има опрема за изведување на физичко-хемиски, фармацевтско-технолошки, микробиолошки и биолошки контроли на квалитетот на лековите.

Член 13

Контролната лабораторија треба да биде одвоена од просториите за производство на лекови.

Контролните лаборатории за вршење контрола на биолошки лекови и радиоактивни изотопи треба да бидат одвоени од другите контролни лаборатории.

Контролната лабораторија треба да биде проектирана на начин да одговара на постапките што се вршат во неа и треба да има доволно простор за да се спречи замена или вкрстена контаминација на лековите.

Контролната лабораторија треба да има соодветен простор за чување на примероци и документација.

За заштита на осетливи инструменти од вибрации, електроинтерференција, влажност потребно е да се обезбедат одвоени простории во кои тие ќе се чуваат.

VI. КАДАР

Член 14

Производителот на лекови треба на секое место на производство на лекови, за кое добил дозвола од надлежниот орган, да има вработено стручни лица на неопределено работно време и со потребна квалификација и практично искуство за производство на лекови и тоа:

1. најмалку едно вработено лице одговорно за производство на секоја серија на лек, кое треба да има високо образование од областа на фармацијата и специјализација по фармацевтската технологија, како и дополнителни потребни знаења и искуства во зависност од видот на лекови што се произведуваат;

2. најмалку едно вработено лице одговорно за контрола на квалитетот на секоја серија на лек, кое треба да има високо образование од областа на фармацијата и специјализација по испитување и контрола на лекови;

3. најмалку едно вработено лице одговорно за ставање на серија на лек во промет, кое треба да има високо образование од областа на фармацијата и специјализација по испитување и контрола на квалитет на лекови или специјализација по фармацевтска технологија или меѓународно признат сертификат за вршење на тие работи;

4. вработени лица со завршено високо образование од следните области: фармација, медицина, стоматологија, хемија, технологија, биологија, молекуларна биологија или друга соодветна струка и соодветно дополнително образование во зависност од видот и обемот на производството, под чиј надзор се произведуваат готови лекови и лековити супстанции и се врши процес на меѓуфазна контрола на квалитетот;

5. вработени лица со високо образование од областа на фармација, под чиј надзор се врши сместување, чување и издавање на лековити супстанции, како и складирање и дистрибуција на готови лекови наменети за ставање во промет;

6. вработени лица со завршено средно образование од областа на фармацијата, оспособени за производство и контрола на квалитет на лекови;

7. вработени лица оспособени за помошни технички работи во врска со производството на лекови.

Член 15

Производителот треба да вработи лице одговорно за фармаковигиланца, за лековите од производната програма на производителот.

Лицето од став 1 на овој член треба да има завршено високо образование од областа на фармацијата.

Радиофармацевтски препарати

Член 16

Просторот за производство на радиофармацевтски препарати, покрај поблиските услови пропишани во членовите 5, 7 и 8 од овој правилник, треба да ги исполнува и следните поблиски услови:

1. да е изграден од цврст материјал и да е градежно-технички погоден за производство на радиофармацевтски лекови, односно подот и ѕидовите да бидат со мазна површина, изградени од материјал кој лесно се чисти, а по потреба и лесно деконтаминира;

2. да биде обезбедено потребно ниво на херметичко затварање на прозорците, вратите и останатите отвори, со притисок во просторијата понизок од оној во околната зона (подпритисок);

3. воздухот кој се одведува од зоните во кои се ракува со радиоактивните материјали не смее да кружи во затворен систем, а одводите за воздух треба да се проектирани така што да се спречи загадување на околината со радиоактивни честички;

4. распоредот на опремата во просторот да овозможува непречено вршење на процесот на работа во сите фази, без ризик и можност за замена или мешање на различни лекови и нивните компоненти;

5. пристапот во просториите да се врши само низ соодветни премини за пресоблекување, миење и деконтаминација и

6. просториите треба редовно да се чистат, дезинфицираат и контролираат на начин предвиден со прописите за работа во радиоизотопна лабораторија со извори најонизирачко зрачење.

Покрај поблиските услови од став 1 на овој член, производителот на радиофармацевтски препарати треба да обезбеди и заштита од јонизирачко зрачење, согласно прописите од областа на заштитата од јонизирачко зрачење.

Член 17

За стерилни радиофармацевтски препарати просторот за производство треба да одговара на условите на средината пропишани во Упатството за начелата на Добрата производна пракса за стерилни лекови заради намалување на ризикот од микробиолошка контаминација, како и контаминација со честички и пирогени материи.

Член 18

Просторот за производство на радиофармацевтски китови и друг прибор за генераторски системи (стерилни раствори за елуирање на колони, стерилни вакумирани боци) треба да одговара на условите пропишани во Упатството за начелата на Добрата производна пракса за производство на стерилни лекови.

Член 19

Во просториите во кои се произведуваат радиофармацевтски препарати, на видно место треба да биде истакнато упатство за спроведување мерки на заштита на вработените и работната средина од јонизирачко зрачење, како и упатство за постапување во случај на контаминација и начинот на спроведување деконтаминација во согласност со прописите со кои се уредува заштитата од јонизирачко зрачење.

Член 20

Радиофармацевтски препарати треба да се произведуваат, чуваат, пакуваат и контролираат во просториите кои се за тоа наменети и кои се одвоени од останатите простории.

Производство на различни радиофармацевтски препарати на исто работно место и во исто време треба да се избегнува заради намалување на ризикот од вкрстена контаминација или замена.

Член 21

Опремата што се користи за производство на радиофармацевтски препарати треба да биде наменета исклучиво за производство на тие препарати.

Производителот на радиофармацевтски препарати треба да располага со соодветна опрема што во однос на техничките карактеристики и капацитет одговора за планираната и безбедна употреба. Опремата за производство треба да биде проектирана, сместена и одржувана на начин кој одговара на нејзината намена.

Член 22

За производните и контролните постапки, производителот на радиофармацевтските препарати треба, покрај опремата пропишана со овој правилник, да обезбеди и соодветен број на ваги, калибратори за доза на радиоактивност и други мерни инструменти со соодветен распон и активности.

Инструментите за мерење, вагање, бележење и контрола кои се евидентираат треба да се баждарат и проверуваат со соодветни методи во дефинирани интервали.

Член 23

Производителот на радиофармацевтски препарати треба да има вработени лица на неопределено работно време, и тоа:

1. најмалку едно лице одговорно за производство - кое треба да има високо образование од областа фармацијата и соодветно усовршување од областите на радиофармација и радиохемија (специјализација или постдипломски студии);

2. најмалку едно лице одговорно за контрола на квалитет и едно лице одговорно за ставање на серија на лек во промет, кои треба да имаат високо образование од областа на фармацијата и соодветно усовршување од областите на радиофармација и радиохемија (специјализација или постдипломски студии);

3. вработени со високо образование од областа на фармацијата, физиката, физичката хемија или електротехниката, со соодветни познавања од областа радиофармација и радиохемија, под чиј надзор се врши производството и сите физичко-хемиски мерења при контролата на квалитетот на радиофармацевтските лекови;

4. најмалку еден вработен со соодветно високо образование, со најмалку едногодишно работно искуство, кој е одговорен за спроведување на заштитни мерки од јонизирачко зрачење;

5. вработени со средно образование од областа на фармацијата, оспособени за производство и контрола на квалитет на радиофармацевтски лекови;

6. вработени кои се оспособени за помошни технички работи во врска со производство на радиофармацевтски лекови.

Ако производителот покрај другите видови на лекови произведува и радиофармацевтски препарати не треба да има вработено лица од став 1 точки 1 и 2 на овој член, туку лица од член 14 став 1 точка 1-3 од овој правилник кое треба да имаат соодветно усовршување од областа на радиофармацијата и радиохемијата.

Член 24

Лицата од член 14 став 1 точки 1-3 од овој правилник, кои работат во производство на биолошки лекови, треба да имаат и дополнителни познавања во соодветна научна дисциплина од областа микробиологија, медицина, биохемија, фармакологија, вирусологија и имунологија.

Член 25

Од страна на производителот на лекови треба да достави до надлежниот орган примерок од главната документација на местото на производство (Site Master File (SMF)) за кое е издадена дозволата, како и по секоја извршена промена во однос на просториите и опремата.

Примерок од главната документација на местото на производство од ставот 1 на овој член треба да содржи важни податоци што се од значење за инспекцискиот надзор, а најмалку:

1. општи административни податоци за местото на производство, контролата на квалитетот и ставањето на серија на лек во промет и список на лекови за кои производителот добил дозвола за производство;
 2. информации за бројот на вработени и одговорни лица со прилог организациона шема;
 3. информации за производниот простор и опрема со шеми и цртежи на производните зони и зоните на контрола на квалитетот, вентилациониот систем и системот за производство на вода;
 4. информации за главната производна и лабораториска опрема, превентивно одржување, квалификација и калибрација;
 5. информации за начинот на водење (подготовка, ревизија и дистрибуција) на документацијата за обезбедување на квалитетот;
 6. информации за производните процеси и опис на основниот принцип на процесна валидација;
 7. информации за активности што се спроведуваат во состав на контролата на квалитетот;
 8. информации за договорното производство, односно контролата на квалитетот;
 9. информации за дистрибуцијата, рекламацијата и повлекувањето на лекови од промет
- и
10. информации за интерни проверки.

VII. ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Член 26

Овој правилник влегува во сила наредниот ден од денот на објавување во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 02-7899/3
22 декември 2016 година
Скопје

Директор,
д-р сци. спец. **Марија Дарковска-
Серафимовска**, с.р.